



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ
ΠΑΙΔΟΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΖΩΗ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ-ΚΟΥΛΟΥΜΠΗ

**ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗΣ,
β₂-ΜΙΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΚΑΙ ADBP ΣΤΑ ΟΥΡΑ ΠΑΙΔΙΩΝ
ΜΕ ΚΥΣΤΕΟΟΥΡΗΤΗΡΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ
(ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΟΥΛΕΣ)**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Δ. ΚΟΛΛΙΟΣ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1999**



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000345796





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ
ΠΑΙΔΟΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΖΩΗ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ-ΚΟΥΛΟΥΜΠΗ**

**ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗΣ,
β₂-ΜΙΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΚΑΙ ADBP ΣΤΑ ΟΥΡΑ ΠΑΙΔΙΩΝ
ΜΕ ΚΥΣΤΕΟΟΥΡΗΤΗΡΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ
(ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΟΥΛΕΣ)**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Δ. ΚΟΛΛΙΟΣ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1999**



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα»

(Ν. 5343/1932, άρθρο 202, § 2. και Ν. 1268/82, άρθρο 50, §8)



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ

ΖΩΗ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ-ΚΟΥΛΟΥΜΠΗ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ


ΜΕΛΗ

ΟΡΕΣΤΗΣ ΤΣΟΛΑΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΞΕΝΟΦΩΝ ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΖΩΗ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ-ΚΟΥΛΟΥΜΠΗ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΟΡΕΣΤΗΣ ΤΣΟΛΑΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΞΕΝΟΦΩΝ ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΙΑΜΟΠΟΥΛΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ/ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΜΩΥΣΗΣ ΕΛΙΣΑΦ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΑΓΓΕΛΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ANNA ΧΑΛΛΑ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



Στην γυναίκα μου
Σαββούλα
και στα παιδιά μου
Δημήτρη και Αριάδνη

Στην καθηγήτρια
Ζωή Παπαδοπούλου-Κουλουμπή



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

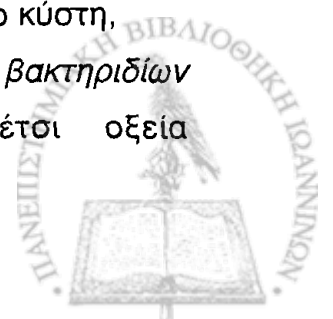
Οι ουρολοιμώξεις αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα στην παιδική ηλικία. Εμφανίζονται σε συχνότητα 1% μέχρι 5% στα παιδιά¹ και συχνά προσβάλλουν το νεφρικό παρέγχυμα (οξεία πυελονεφρίτιδα). Ακόμη, έχει βρεθεί από διάφορες μελέτες ότι σε 30-50% των παιδιών με ουρολοιμώξεις παρατηρείται κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση².

Ο όρος κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (ΚΟΠ) αναφέρεται στην παλινδρόμηση των ούρων από την ουροδόχο κύστη προς τον ουρητήρα και το νεφρικό παρέγχυμα ως αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας του «βαλβιδικού μηχανισμού» της κυστεοουρητηρικής συμβολής³. Η ΚΟΠ θεωρείται πρωτοπαθής, όταν δεν συνοδεύεται από άλλες ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος που μπορεί να εμποδίζουν την αποχέτευση των ούρων από την ουροδόχο κύστη.

Στην πρωτοπαθή της μορφή, που αποτελεί και το αντικείμενο της παρούσης μελέτης, η ΚΟΠ μπορεί να θεωρηθεί ως συγγενής ανωμαλία της κυστεοουρητηρικής συμβολής που υπάρχει ήδη από την εμβρυϊκή ζωή. Στο μεγαλύτερο ποσοστό της, και ανάλογα με την βαρύτητά της, υποχωρεί καθώς αυξάνεται η ηλικία του παιδιού (αυτόματη ίαση)⁴. Επειδή η παρουσία της ΚΟΠ, από μόνη της, δεν προκαλεί καμμία συμπτωματολογία, είναι δυνατόν να διαφύγει η διάγνωσή της. Έτσι στις περισσότερες περιπτώσεις η ανίχνευσή της γίνεται μετά από ένα επεισόδιο ουρολοίμωξης.

Η σημασία της ΚΟΠ μπορεί να κατανοηθεί καλύτερα από τις συνέπειες που μπορεί να προκύψουν από την παρουσία της, και οι οποίες συνοψίζονται παρακάτω:

- α) Η ΚΟΠ αποτελεί *προδιαθεσικό παράγοντα* για την εμφάνιση ουρολοίμωξης, επειδή διατηρείται υπολειμματικός όγκος ούρων στην ουροδόχο κύστη,
- β) Σε περίπτωση ουρολοίμωξης, η ΚΟΠ διευκολύνει τη *μεταφορά βακτηριδίων* στο ανώτερο ουροποιητικό σύστημα, προκαλώντας έτσι οξεία πυελονεφρίτιδα,

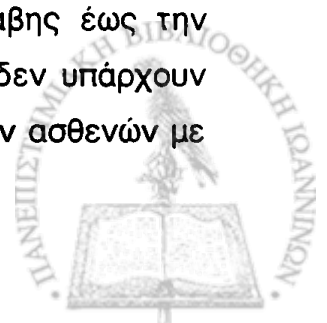


γ) Η παρουσία της ΚΟΠ επιτρέπει τη *μετάδοση της υψηλής ενδοκυστικής πίεσης*, που δημιουργείται κατά την ούρηση, προς το νεφρικό παρέγχυμα με αποτέλεσμα την πιθανή πρόκληση νεφρικής βλάβης.

Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι η ΚΟΠ, όταν συνοδεύεται με ουρολοιμώξεις, είναι μία από τις κύριες αιτίες νεφρικής βλάβης στα παιδιά, και εκδηλώνεται κυρίως με τον σχηματισμό ουλών στο νεφρικό παρέγχυμα μετά από ένα ή περισσότερα επεισόδια οξείας πυελονεφρίτιδας⁵⁻⁶. Η εκτεταμένη νεφρική ουλοποίηση που μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα της ταυτόχρονης παρουσίας ΚΟΠ και ουρολοιμώξεων στα παιδιά, ονομάζεται *νεφροπάθεια από παλινδρόμηση (Reflux Nephropathy)*⁷ και αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες υπέρτασης και νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου στα παιδιά και στους νέους ενήλικες⁸⁻¹⁰. Πιστεύεται ότι ο σχηματισμός ουλών στη νεφροπάθεια από παλινδρόμηση είναι χαρακτηριστικό της περιόδου της ταχείας ανάπτυξης του νεφρού κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, τότε που ο νεφρός φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητος στην βλαπτική επίδραση της ΚΟΠ. Όπως πρότεινε ο Hodson πριν από μερικά χρόνια, αυτή η μορφή νεφροπάθειας είναι χαρακτηριστικό εύρημα κυρίως στα παιδιά και στους νεαρούς ενήλικες¹¹.

Η αξιολόγηση και ερμηνεία των διαφόρων μελετών, που αναφέρονται στην ΚΟΠ, παρουσιάζει ιδιαίτερες δυσκολίες για τους παρακάτω λόγους: α) Υπάρχει πιθανότητα να μην αναγνωρισθεί επαρκώς η παρουσία της ΚΟΠ λόγω των διαφορών που υπάρχουν στο βαθμό και τη βαρύτητά της, β) Δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως οι παθογενετικοί μηχανισμοί υπεύθυνοι για τη βλάβη που μπορεί να προκληθεί στο νεφρικό παρέγχυμα ως αποτέλεσμα της ΚΟΠ, και ιδιαίτερα εάν η βλάβη αυτή είναι το αποτέλεσμα μίας συνυπάρχουσας συγγενούς νεφρικής δυσπλασίας¹² ή είναι επίκτητη ως αποτέλεσμα των επεισοδίων ουρολοίμωξης².

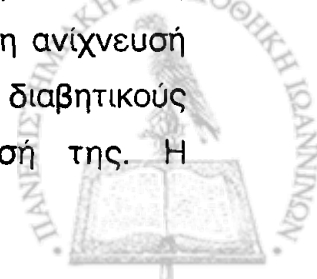
Οι συνέπειες που προκύπτουν από την παρουσία βαριάς πυελονεφρικής βλάβης έχουν μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια, και περιλαμβάνουν την εμφάνιση πρωτεϊνουρίας και σπειραματοσκλήρυνσης¹³, την καθυστέρηση στην αύξηση του νεφρού¹⁴, την υπέρταση¹⁵ και την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια⁴. Όμως, η φυσική πορεία της νόσου, από την έναρξη της νεφρικής βλάβης έως την εμφάνιση αυτών των επιπλοκών, δεν είναι γνωστή και επομένως δεν υπάρχουν προγνωστικά στοιχεία που θα διευκόλυναν την πρόιμη εντόπιση των ασθενών με κακή πρόγνωση.



Οι προσπάθειες που πρέπει να γίνουν ώστε να περιοριστεί η συχνότητα και η βαρύτητα των νεφρικών ουλών της νεφροπάθειας από παλινδρόμηση, θα πρέπει να κατευθύνονται στην πρώιμη διάγνωση, τον κατάλληλο εργαστηριακό έλεγχο και την αποτελεσματική θεραπεία των ουρολοιμώξεων σε παιδιά με ΚΟΠ που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο νεφρικής βλάβης. Αυτή η προσέγγιση είναι σημαντική, ιδιαίτερα σε παιδιά μικρής ηλικίας, επειδή έχει αποδειχθεί ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης νεφρικών ουλών είναι μεγαλύτερος στα βρέφη και σε παιδιά προσχολικής ηλικίας⁹.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη μακροχρόνια πρόγνωση των παιδιών με ΚΟΠ στα οποία η βαρύτητα των νεφρικών ουλών που σχηματίζονται μετά από επεισόδια ουρολοιμώξεων, είναι μόνο μικρού ή ήπιου βαθμού. Στις λιγοστές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί, ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι πιθανόν να υπάρχει και σε αυτά τα παιδιά αυξημένος κίνδυνος για την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης και προοδευτικής εξέλιξης της νεφρικής νόσου μετά την ενηλικίωσή τους^{9,16}. Επομένως, η πρώιμη ανίχνευση, ακόμη και μικρού βαθμού νεφρικής δυσλειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς, είναι καθοριστικής σημασίας, επειδή θα μπορούσε να δώσει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση των νεφρών, και να χρησιμεύσει ως ένα «πρώιμο σήμα κινδύνου» με βάση το οποίο η εφαρμογή της κατάλληλης ιατρικής παρέμβασης είναι δυνατό να περιορίσει την έκταση της νεφρικής βλάβης και να αυξήσει την επιβίωση του νεφρού.

Τα τελευταία χρόνια, με την πρόοδο της επιστήμης, έχουν αναπτυχθεί διάφορες διαγνωστικές μέθοδοι για την πρώιμη ανίχνευση *σπειραματικής και σωληναριακής νεφρικής βλάβης*. Η ανεύρεση αυξημένης απέκκρισης πρωτεΐνης στα ούρα αποτελούσε πάντοτε ένα χρήσιμο προγνωστικό δείκτη σε περιπτώσεις νεφρικής νόσου. Όμως, αυτή η πρωτεϊνουρία (ολική πρωτεϊνουρία) εμφανίζεται μόνο όταν η νεφρική βλάβη έχει ήδη εγκατασταθεί και επομένως δεν είναι δυνατό να αναστραφεί με την εφαρμογή κάποιας συγκεκριμένης θεραπευτικής αγωγής. Πρόσφατες μελέτες σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη έχουν δείξει ότι η εμφάνιση «μικρολευκωματινουρίας» αποτελεί ένα πρώιμο δείκτη της μελλοντικής εμφάνισης βαριάς λευκωματουρίας και προμηνύει την ανάπτυξη προοδευτικής διαβητικής νεφροπάθειας¹⁷⁻¹⁸. Σύμφωνα με τον Mogensen¹⁹, η πρώιμη ανίχνευση της και η εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής στους διαβητικούς ασθενείς είναι δυνατόν να επιτύχουν την πλήρη υποχώρησή της. Η

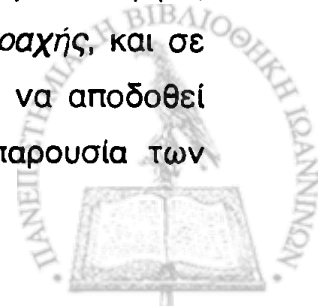


«μικρολευκωματινουρία» αναφέρεται στην ανίχνευση, με την μέθοδο της κυκλοτερούς ανοσοδιάχυσης ή με νεφελομετρία, ακόμη και ελάχιστης ποσότητας λευκωματίνης στα ούρα, που είναι όμως παθολογική, και η οποία δεν ανιχνεύεται με τις συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις. Επομένως, η μέτρηση της μικρολευκωματίνης στα ούρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της *πρώιμης σπειραματικής βλάβης* ^{17,20}.

Η πρώιμη ανίχνευση της νεφρικής σωληναριακής βλάβης μπορεί να επιτευχθεί μετρώντας την απέκκριση πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους στα ούρα²¹. Η ανίχνευση στα ούρα αυτών των πρωτεϊνών, όπως π.χ. η β₂-μικροσφαιρίνη ή η δεσμευτική πρωτεΐνη της ρετινόλης (RBP) με την χρήση ευαίσθητων ανοσολογικών μεθόδων (immunoassays), έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως δείκτης διαταραχής του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου σε διάφορες καταστάσεις όπου προσβάλλονται τα νεφρικά σωληνάκια²²⁻²⁵. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η ανεύρεση στα ούρα διαφόρων αντιγόνων της ψηκτροειδούς παρυφής του νεφρικού σωληναρίου, όπως π.χ. η δεσμευτική πρωτεΐνη της δεαμινάσης της αδενοσίνης (ADBP) και η N-ακετυλο-γλυκοζαμινιδάση (NAG), που ανιχνεύονται με μονοκλωνικά αντισώματα (μέθοδος ELISA), αποτελεί ένδειξη ενός ειδικού και πρώιμου δείκτη σωληναριακής βλάβης σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις²⁶⁻²⁸. Η αυξημένη απέκκριση στα ούρα αυτών των αντιγόνων είναι αποτέλεσμα της απελευθέρωσης ενζύμων από τα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου όταν υποστούν κάποια βλάβη.

Από τα παραπάνω συνάγεται ότι η μέτρηση στα ούρα της μικρολευκωματίνης, σε συνδυασμό με την μέτρηση πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους και των αντιγόνων της ψηκτροειδούς παρυφής, θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν στην πρώιμη εντόπιση σπειραματικής και σωληναριακής βλάβης σε παιδιά με κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση και ιστορικό ουρολοιμώξεων ιδιαίτερα όταν, με τη χρήση αδρών μεθόδων εκτίμησης, η νεφρική τους λειτουργία εμφανίζεται να είναι φυσιολογική.

Με βάση αυτή την υπόθεση, εξετάσαμε την απέκκριση στα ούρα των παραπάνω ειδικών δεικτών πρώιμης νεφρικής βλάβης σε μια μεγάλη ομάδα παιδιών με διάφορους βαθμούς ΚΟΠ, με ή χωρίς την παρουσία ήπιου ή μέτριου βαθμού νεφρικών ουλών, και στα οποία η νεφρική λειτουργία ήταν φυσιολογική. Στόχος μας ήταν να ερευνήσουμε εάν στα παιδιά με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, υπάρχουν *ενδείξεις πρώιμης σπειραματικής ή σωληναριακής διαταραχής*, και σε περίπτωση που διαπιστωθεί μια τέτοια διαταραχή, αν αυτή μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά και μόνο στην βαρύτητα της ΚΟΠ, ή μόνο στην παρουσία των



νεφρικών ουλών, ή στον συνδυασμό της παρουσίας ΚΟΠ και νεφρικών ουλών. Τα ευρήματα της μελέτης μας είναι δυνατόν να χρησιμεύσουν σε περαιτέρω μακροχρόνιες μελέτες που θα προγραμματισθούν στους ίδιους ασθενείς για να μελετηθεί εκτενέστερα η φυσική πορεία και η εξέλιξη της «νεφροπάθειας από παλινδρόμηση».

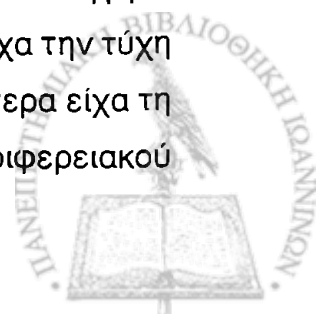
Η διατριβή αυτή εκπονήθηκε από τον Ιούλιο του 1991 έως τον Δεκέμβριο του 1993 στην Παιδιατρική Κλινική του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, σε συνεργασία με το Μικροβιολογικό και Βιοχημικό Τμήμα του Νοσοκομείου Χατζηκώστα, το Εργαστήριο Μεταβολισμού Μετάλλων του Τομέα Υγείας του Παιδιού και το Βιοχημικό Τμήμα του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Στην Συμβουλευτική Επιτροπή επίβλεψης και καθοδήγησης συμμετείχαν: η καθηγήτρια της Παιδιατρικής Νεφρολογίας κα Ζωή Παπαδοπούλου-Κουλουμπή, ο καθηγητής της Βιολογικής Χημείας κ. Ορέστης Τσόλας και ο επίκουρος καθηγητής της Ουρολογίας κ. Ξενοφών Γιαννακόπουλος.

Τμήμα της εργασίας έχει παρουσιαστεί στο 31ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Χαλκιδική, 4-6 Ιουλίου 1993, και στο 23^ο Συνέδριο της Ένωσης Παιδιατρικών Εταιρειών Μέσης Ανατολής και Μεσογείου (UMEMPS), Λευκωσία, Νοέμβριος 1996. Τέλος, στο 37ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο που έγινε πρόσφατα στην Θεσσαλονίκη, 28-30 Μαΐου 1999, μου απονεμήθηκε το πρώτο Χωρέμιο Έπαθλο για τμήμα της παρούσας εργασίας που υποβλήθηκε προς κρίση. Κριτές της εργασίας μου ήταν Έλληνες και ξένοι Καθηγητές Παιδιατρικής.

Με την ευκαιρία της ολοκλήρωσης αυτής της μελέτης, θα ήθελα να ευχαριστήσω το νοσηλευτικό προσωπικό της Παιδιατρικής Κλινικής για την σημαντική βοήθεια στην σωστή συλλογή των δειγμάτων των εξετάσεων, καθώς και τους γονείς των παιδιών που δέχτηκαν την συμμετοχή των παιδιών τους στην παρούσα μελέτη.

Αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τη βαθιά ευγνωμοσύνη και τις ευχαριστίες μου στην Καθηγήτρια της Παιδιατρικής Νεφρολογίας κα Ζωή Παπαδοπούλου-Κουλουμπή, για την πολύτιμη συμβολή της και τη μεγαλόθυμη συμπαράστασή της στην πραγματοποίηση αυτής της μελέτης. Στάθηκε δίπλα μου και με καθοδήγησε από τα πρώτα χρόνια της ειδικεύσής μου στην Παιδιατρική. Κοντά της είχα την τύχη να γνωρίσω και την ειδικότητα της Παιδιατρικής Νεφρολογίας και αργότερα είχα τη χαρά να είμαι συνεργάτης της στην Παιδονεφρολογική Κλινική του Περιφερειακού



Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Την ευχαριστώ γιατί ήταν πάντα πραγματικά κοντά μου, με τις πολύτιμες γνώσεις της, τις σωστές της υποδείξεις, αλλά και με τη συνεχή παρότρυνσή της να προχωρήσει και να ολοκληρωθεί αυτή η μελέτη.

Επίσης, ευχαριστίες εκφράζω στον Καθηγητή Βιολογικής Χημείας κ. Ορέστη Τσόλα και στον Επίκουρο Καθηγητή Ουρολογίας κ. Ξενοφώντα Γιαννακόπουλο για την πολύτιμη συμβολή τους σε όλα τα στάδια της εργασίας καθώς και για τη συνεχή συμπαράσταση και υποστήριξή τους.

Στον Καθηγητή Παθολογίας/Νεφρολογίας κ. Κωνσταντίνο Σιαμόπουλο, στον Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας κ. Μωυσή Ελισάφ, και στον Αναπληρωτή Καθηγητή Φυσιολογίας κ. Άγγελο Ευαγγέλου εκφράζω τις θερμές μου ευχαριστίες.

Στους ανθρώπους που πραγματοποίησαν τις ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις αυτής της μελέτης, εκφράζω τις θερμές μου ευχαριστίες: Στην κα Άννα Χάλλα, Επίκουρη Καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής, στον κ. Ανέστη Μαυρίδη, Διευθυντή του Μικροβιολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου «Γ. Χατζηκώστα» και στον κ. Σπύρο Βασάκο, Βιοχημικό του ίδιου Νοσοκομείου, για τις βασικές βιοχημικές εξετάσεις των παιδιών της παρούσης μελέτης.

Στον κ. Ανάργυρο Μουλά, Βιοχημικό και συνεργάτη του Τομέα Υγείας του Παιδιού, για τη μεθοδική του προσέγγιση στην εφαρμογή των κατάλληλων στατιστικών μεθόδων επεξεργασίας των δεδομένων της παρούσης μελέτης.

Στον κ. Χαράλαμπο Ματσούκα, ΕΔΤΠ της Παιδιατρικής Νεφρολογίας του Τομέα Υγείας του Παιδιού για την καλλιτεχνική επιμέλεια στη διαμόρφωση των πινάκων και των εικόνων της μελέτης, αλλά και για την ακούραστη υπομονή του στις συχνές διορθώσεις και αλλαγές των δακτυλογραφημένων κειμένων.

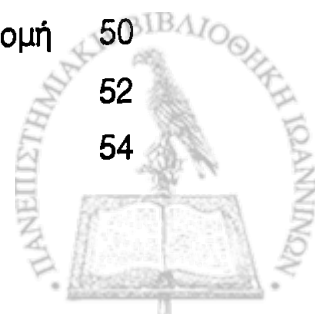
Στον κ. Μενέλαο Παπαχρήστο, Δάσκαλο, Φιλολόγο και φίλο μου, για την πρόθυμη συμμετοχή του στην φιλολογική επιμέλεια των κειμένων της παρούσης μελέτης.

Στους καθηγητές και δασκάλους μου της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για το πνεύμα και τη γνώση της επιστήμης που μου μετέδωσαν, και στους δασκάλους που μου έμαθαν τα πρώτα γράμματα.



ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	7
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
A. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ	11
1. Στοιχεία ανατομικής του νεφρού	12
2. Στοιχεία εμβρυολογίας του νεφρού	16
B. ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΑ	19
1. Σπειραματική διήθηση των πρωτεϊνών	20
2. Σωληναριακή επαναρρόφηση των πρωτεϊνών	24
3. Παθοφυσιολογία της πρωτεϊνουρίας	27
4. Σπειραματική πρωτεϊνουρία	32
5. Σωληναριακή πρωτεϊνουρία	36
6. Ιστική πρωτεϊνουρία - Νεφρικά αντιγόνα ούρων	39
7. Συνδετική πρωτεΐνη της δεαμινάσης της αδενοσίνης (ADBP)	41
8. β_2 -μικροσφαιρίνη	44
Γ. ΚΥΣΤΕΟΟΥΡΗΤΗΡΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ (Κ.Ο.Π.)	49
1. Κυστεοουρητηρική και ενδονεφρική παλινδρόμηση - Ιστορική αναδρομή	50
2. Κυστεοουρητηρική συμβολή και ΚΟΠ	52
3. Πρωτοπαθής ΚΟΠ: Συχνότητα, κληρονομικότητα και διάγνωση	54



4. Ταξινόμηση της ΚΟΠ	56
5. ΚΟΠ και αυτόματη ίαση	58
6. Άσηπτη παλινδρόμηση (sterile reflux)	59
7. Νεφρικές θηλές και ενδονεφρική παλινδρόμηση	59
8. Ενδονεφρική παλινδρόμηση και νεφρικές ουλές	61
9. Νεφρικές ουλές και ΚΟΠ	62
10. Ιστολογικά ευρήματα της νεφρικής ουλής	63
11. Ανίχνευση των νεφρικών ουλών	64
12. Επιπτώσεις της νεφροπάθειας από ΚΟΠ	66
Δ. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	69
Ε. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	71
1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ	72
2. ΜΕΘΟΔΟΙ	75
3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	79
ΣΤ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	81
Ζ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	105
Η. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	117
Θ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	121
Ι. ABSTRACT	125
ΙΑ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	129
ΙΒ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	147



ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

A/Cr	Πηλίκo της λευκωματίνης προς την κρεατινίνη στα ούρα (Albumin/Creatinine)
ADA	Δεαμινάση της αδενoσίνης (Adenosine deaminase)
ADBP	Δεσμευτική πρωτεΐνη της δεαμινάσης της αδενoσίνης (Adenosine deaminase binding protein)
AER	Ρυθμός απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα (Albumin Excretion Rate)
β_2 -m	β_2 -μικροσφαιρίνη
ΚΟΠ	Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση
MMB πρωτεΐνη	Μικρού Μοριακού Βάρους πρωτεΐνη
RBP	Δεσμευτική πρωτεΐνη της ρετινόλης (Retinol Binding Protein)
^{99m}Tc -DMSA	^{99m}Tc Τεχνητίο-Διμερκαπτοσουκινικό οξύ



**A. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ**



1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

Οι νεφροί αποτελούν το κύριο όργανο απέκκρισης στον ανθρώπινο οργανισμό.

Με τους νεφρούς επιτυγχάνεται η παραγωγή των ούρων, ενώ η αποχέτευση γίνεται με τα υπόλοιπα όργανα του ουροποιητικού συστήματος, που διαδοχικά περιλαμβάνει: τους νεφρικούς κάλυκες, τη νεφρική πύελο, τους ουρητήρες, την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα.

Οι νεφροί είναι οπισθοπεριτοναϊκά όργανα, αντιστοιχούν σε έκταση 3,5 σπονδύλων και εκτείνονται συνήθως από το 12^ο θωρακικό μέχρι τον 3^ο οσφυϊκό σπόνδυλο²⁹.

Σε διατομή του νεφρού διακρίνονται δύο μοίρες ή ζώνες:

α) η φλοιώδης μοίρα, προς τα έξω, με κοκκινωπό χρώμα και κοκκιώδη όψη.

β) η μυελώδης μοίρα, προς το κέντρο, με υπότεφρο χρώμα και όψη γραμμωτή.

Η **φλοιώδης μοίρα** αποτελείται κυρίως από τα νεφρικά σπειράματα, καθώς και από τα εγγύς και τα άπω εσπειραμένα σωληνάρια.

Η **μυελώδης μοίρα** αποτελείται από 8 μέχρι 18 κωνοειδείς περιοχές, που ονομάζονται νεφρικές πυραμίδες και διατάσσονται σε 3 επιμήκεις παράλληλες σειρές με την βάση τους προς την φλοιώδη μοίρα του νεφρού και την κορυφή τους προς τη νεφρική πύελο.

Από την βάση κάθε πυραμίδας εκπορεύονται λεπτές επιμήκεις προσεκβολές (γραμμώσεις) που εισχωρούν μέσα στην φλοιώδη ουσία και ονομάζονται μυελώδεις ακτίνες. Η φλοιώδης ουσία παρεισδύει μεταξύ των νεφρικών πυραμίδων με προσεκβολές που ονομάζονται νεφρικοί στύλοι ή διαφράγματα (του Bertin).

Κάθε νεφρική πυραμίδα μαζί με την φλοιώδη περιοχή που την περιβάλλει, αποτελεί ένα νεφρικό λοβό, κάθε δε μυελώδης ακτίνα μαζί με την αντίστοιχη φλοιώδη ουσία αποτελεί ένα νεφρικό λόβιο.

Η βάση των λοβών βρίσκεται προς την επιφάνεια του νεφρού ενώ η κορυφή των λοβών βρίσκεται πιο κεντρικά και αποτελεί την νεφρική θηλή, γύρω από την οποία προσφύεται ο ελάσσων κάλυκας. Η θηλή περιέχει 12-25 τρήματα (ηθμοειδής άλωες) που παριστάνουν τις εκβολές των αθροιστικών σωληναρίων (θηλιαίοι πόροι). Στόν εμβρυϊκό νεφρό η επιφάνεια του νεφρού είναι λοβώδης και με την πάροδο της ηλικίας η λόβωση εξαφανίζεται.



Νεφρώνας

Λειτουργική μονάδα του νεφρού είναι ο νεφρώνας. Ο κάθε νεφρός περιέχει πάνω από 800.000-1.200.000 νεφρώνες³⁰⁻³¹ που αποτελούνται από το νεφρικό σωματίο και τα ουροφόρα σωληνάκια.

Το νεφρικό σωματίο αποτελείται από το αγγειώδες σπείραμα, την κάψα του Bowman και την ουροφόρο κοιλότητα.

Το αγγειώδες σπείραμα του νεφρικού σωματίου έχει 2 πόλους, τον αγγειακό (με το προσαγωγό και το απαγωγό αρτηρίδιο) και τον ουρικό πόλο, που συνεχίζεται με το ουροφόρο σωληνάκι.

Το προσαγωγό αρτηρίδιο εισέρχεται στο αγγειώδες σπείραμα, διαιρείται σε 4-6 κλάδους και κάθε κλάδος αναλύεται σε πολύπλοκο τριχοειδικό πλέγμα και στην συνέχεια καταλήγει στο απαγωγό αρτηρίδιο.

Δομή αγγειακού σπειράματος

Τα τοιχώματα των τριχοειδών του σπειράματος, από το κέντρο προς την περιφέρεια, αποτελούνται από τρεις στοιβάδες: το ενδοθήλιο, τη βασική μεμβράνη και το επιθήλιο³².

1) **Τα ενδοθηλιακά κύτταρα** είναι αποπεπλατυσμένα, το κυτταρόπλασμά τους λεπταίνει στην περιφέρεια και σχηματίζει μια λεπτή μεμβράνη που σκεπάζει εσωτερικά την βασική μεμβράνη. Η λεπτή αυτή μεμβράνη είναι διάτρητη (lamina fenestra) με πόρους εύρους 400-800 Å.

2) **Η βασική μεμβράνη** από μέσα προς τα έξω αποτελείται από 3 πέταλα:

- α) το έσω πέταλο με αραιή υφή (Lamina rara interna)
- β) το κεντρικό πέταλο με πυκνή υφή (Lamina densa)
- γ) το έξω πέταλο με αραιή υφή (Lamina rara externa)

3) **Το επιθήλιο** αποτελείται από εξειδικευμένα κύτταρα, τα ποδοκύτταρα, που φέρουν κυτταροπλασματικές προσεκβολές (foot processes), οι οποίες εφάπτονται επί της βασικής μεμβράνης.

Μεταξύ των ποδικών προσεκβολών υπάρχουν σχισμοειδείς πόροι (slit pores), διαμέτρου 200-800 Å, που καλύπτονται από ένα λεπτό διάφραγμα, το θυριδωτό ή σχισμοειδές διάφραγμα (slit diaphragm) με διάμετρο 40-60 Å^{29,33}.



Τα ποδοκύτταρα και οι σχισμοειδείς χώροι καλύπτονται από ένα παχύ στρώμα αρνητικά φορτισμένων γλυκοπρωτεϊνών, τον γλυκοκάλυκα ή αρνητικά πολυανιόντα, που ελέγχει την διόδο αρνητικά φορτισμένων μακρομορίων.

Παρασπειραματική συσκευή: Βρίσκεται κοντά στον αγγειακό πόλο του αγγειώδους σπειράματος και αποτελείται από 3 μέρη^{30,34}:

α) τα κοκκώδη ή επιθηλιοειδή κύτταρα, που καλούνται επίσης και παράσπειραματικά κύτταρα, που βρίσκονται στο τελικό τμήμα του προσαγωγού αρτηριδίου και περιέχουν κοκκία με ρενίνη.

β) την πυκνή κηλίδα (macula densa) από εξειδικευμένα κύτταρα του αρχικού τμήματος του άπω εσπειραμένου σωληναρίου που είναι ευαίσθητα στη συγκέντρωση ιόντων νατρίου μέσα στον αυλό του σωληναρίου.

γ) το εξωσπειραματικό μεσάγγειο ή κύτταρα του «πολικού προσκεφαλαίου» (lacis cells) των οποίων η λειτουργία δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί (παραγωγή ερυθροποιητίνης).

Το μεσάγγειο βρίσκεται μεταξύ των τριχοειδών του σπειράματος και παρέχει στήριξη σε εκείνα τα σημεία του τριχοειδούς που μένουν ακάλυπτα από επιθήλιο. Τα μεσαγγειακά κύτταρα παράγουν την μεσαγγειακή ουσία. Ο ρόλος του μεσαγγείου είναι σημαντικός στην ρύθμιση της ροής του αίματος στο σπείραμα και επιπλέον έχει φαγοκυτταρικές ιδιότητες^{30,35-36}.

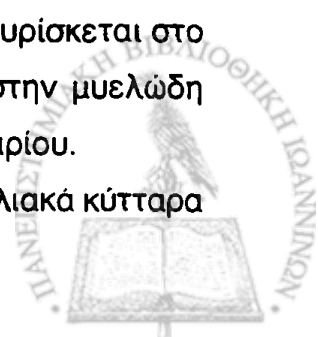
Έλυτρο του Bowman: Περιβάλλει το σπείραμα και αποτελείται από 2 πέταλα, το έσω ή περιαγγειακό και το έξω ή περίτονο. Ανάμεσα στα 2 πέταλα υπάρχει η **ουροφόρος κοιλότητα** που υποδέχεται το αρχικό διήθημα (πρόουρο) και συκοινωνεί με τον αυλό του εσπειραμένου σωληναρίου.

Νεφρικό σωληνάριο

Αποτελείται από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, την αγκύλη του Henle, το άπω εσπειραμένο και το αθροιστικό σωληνάριο.

Το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο αρχίζει από την ουροφόρο κοιλότητα και διακρίνεται σε εσπειραμένη και ευθεία μοίρα. Η εσπειραμένη μοίρα ευρίσκεται στο νεφρικό φλοιό, ενώ με την ευθεία μοίρα ο νεφρώνας εισέρχεται στην μυελώδη ακτίνα που περιλαμβάνει τα υπόλοιπα τμήματα του νεφρικού σωληναρίου.

Το εγγύς σωληνάριο έχει μήκος 14 mm και φέρει πυραμοειδή επιθηλιακά κύτταρα



με έντονη ενζυμική δραστηριότητα και άφθονα μιτοχόνδρια. Τα επιθηλιακά κύτταρα εμφανίζουν στο βασικό τους τμήμα αναδιπλώσεις της κυτταρικής μεμβράνης και στην ελεύθερη επιφάνεια μικρολάχνες που σχηματίζουν την ψηκτροειδή παρυφή. Οι μικρολάχνες ανέρχονται περίπου στις 6.500 σε κάθε κύτταρο με αποτέλεσμα να αυξάνει η επιφάνεια του κυττάρου περίπου κατά 40 φορές.

Η **αγγύλη του Henle** εμφανίζει διάφορο μήκος ανάλογα με την θέση του νεφρικού σωματίου στον φλοιό. Διακρίνεται σε κατιόν ή λεπτό σκέλος και ανιόν ή παχύ σκέλος. Το **κατιόν** σκέλος φέρει πλακώδη επιθήλιο με λίγες λάχνες. Ευρίσκεται κοντά στα τριχοειδή ευθέα αγγεία, που παίζουν ρόλο στο μηχανισμό συμπύκνωσης. Το **ανιόν** σκέλος της αγγύλης του Henle φέρει κυλινδρικά κύτταρα χωρίς ψηκτροειδή παρυφή.

Το **άπω** σωληνάριο έχει κοινά χαρακτηριστικά με την αγκύλη του Henle. Το άπω σωληνάριο παρουσιάζει σε επαφή με το σπείραμα την πυκνή κηλίδα (macula densa).

Το **αθροιστικό σωληνάριο** σχηματίζεται από την ένωση δύο ή περισσότερων τελικών τμημάτων των άπω σωληναρίων και δέχεται περισσότερα (άπω σωληνάρια) κατά την διαδρομή του στον μυελό, μέχρι την νεφρική θηλή.

Νεφρικές θηλές-Ελάσσονες και μείζονες κάλυκες-πύελος

Τα αθροιστικά σωληνάρια συμβάλλουν στον σχηματισμό των αθροιστικών πόρων και στην συνέχεια των θηλαίων πόρων, που φτάνουν τους 10-30 σε κάθε λοβό.

Οι θηλαίοι πόροι καταλήγουν **στην νεφρική θηλή**, όπου σχηματίζουν την ηθμοειδή άλω.

Όπως αναφέρθηκε στην αρχή, οι θηλές αποτελούν την κορυφή των λοβών (πυραμίδων) και ανευρίσκονται στην μυελώδη μοίρα. Η μορφολογία των νεφρικών θηλών παίζει σημαντικό ρόλο στην ενδονεφρική παλινδρόμηση, όπως θα συζητηθεί στο αντίστοιχο κεφάλαιο (σελ. 59-60).

Συνέχεια των νεφρικών θηλών αποτελούν **οι ελάσσονες κάλυκες**, που συνήθως στους πόλους είναι λιγότεροι από τις θηλές των λοβών, επειδή ένας κάλυκας είναι δυνατόν να περιβάλλει μαζί 2 έως 3 θηλές. **Οι μείζονες κάλυκες** σχηματίζονται από την συμβολή των ελασσόνων καλύκων και είναι συνήθως δύο, ο άνω και ο κάτω κάλυκας, και μερικές φορές υπάρχει και τρίτος, ο μέσος κάλυκας. Οι κάλυκες εκβάλλουν στην **πύελο**, που φυσιολογικά είναι αποπεπλατυσμένη.



2. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

Πριν από την διάπλαση του μόνιμου νεφρού ή μετάνεφρου εμφανίζονται στο έμβρυο του ανθρώπου δύο άλλα προσωρινά απεκκριτικά όργανα, ο πρόνεφρος και ο μεσόνεφρος. Η διάπλαση των δύο πρώτων οργάνων, και εν μέρει του μετάνεφρου, γίνεται από την νεφρογόνο ταινία (nephrogenic cord) του μέσου βλαστικού δέρματος³¹.

Ο **πρόνεφρος** είναι μια παροδική μη λειτουργική δομή που εμφανίζεται νωρίς την 4^η εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής. Ο πρόνεφρος γρήγορα υποστρέφει και εκφυλίζεται, αλλά ο πόρος του χρησιμεύει για τον επόμενο νεφρό (μεσόνεφρος).

Ο **μεσόνεφρος** ή **σώμα του Wolf**, εμφανίζεται την 4^η εβδομάδα σε ουραία θέση από τον υποτυπώδη πρόνεφρο. Ενώ ο πρόνεφρος δεν παράγει ούρα, οι μεσονεφρικοί νεφρώνες έχουν αρχέγονα σπειράματα και παράγουν ούρα από την 9^η μέχρι την 12^η εμβρυϊκή εβδομάδα, οπότε και υποστρέφονται. Στο τέλος της εμβρυϊκής ζωής ο μεσόνεφρος έχει εκφυλιστεί και εξαφανιστεί, εκτός από τον πόρο του (μεσονεφρικός πόρος) και λίγα σωληνάκια (γεννητικοί πόροι στους άνδρες, υπολείμματα στις γυναίκες).

Ο **μετάνεφρος** ή **μόνιμος νεφρός** αρχίζει να εμφανίζεται την 5^η εβδομάδα από δύο εμβρυϊκές καταβολές:

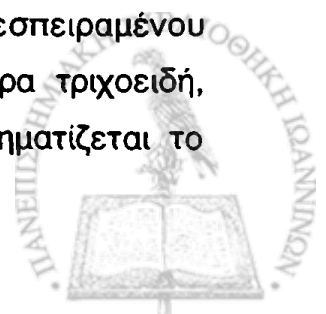
α) την ουρητηρική καταβολή ή μεσονεφρικό εκκόλπωμα (από τον μεσονεφρικό πόρο) και

β) την μετανεφρική καταβολή (από το μεσόδερμα).

Από την **ουρητηρική καταβολή** αναπτύσσεται ο ουρητήρας, η πύελος και οι κάλυκες. Η πύελος διαιρείται στους μεγάλους και μικρούς κάλυκες και από αυτούς ξεκινούν τα αθροιστικά σωληνάκια.

Τα αθροιστικά σωληνάκια υφίστανται συνεχώς διαιρέσεις σχηματίζοντας διαδοχικές γενιές αθροιστικών σωληναρίων.

Από την **μετανεφρική καταβολή** σχηματίζονται τα μετανεφρικά σωληνάκια που δίνουν γένεση στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, την αγκύλη του Henle και το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Το τελικό άκρο του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου εσωστρέφεται στο σημείο που πιέζεται από αιμοφόρα τριχοειδή, παίρνοντας έτσι κυπελλοειδές σχήμα. Κατ' αυτόν τον τρόπο σχηματίζεται το



νεφρικό σωμάτιο, που αποτελείται από το αγγειώδες σπείραμα (τριχοειδές) και την κοιλότητα του Bowman (τελικό άκρο του εγγύς σωληναρίου)³⁴.

Η ανατομική συνέχεια του νεφρώνα αποκαθίσταται με την συνένωση των δύο εμβρυικών καταβολών στο σημείο επαφής του άνω άκρου της ουρητηρικής καταβολής (δηλαδή το αθροιστικό σωληνάριο) με το κάτω άκρο της μετανεφρικής καταβολής (δηλαδή το άπω εσπειραμένο σωληνάριο). Ο σχηματισμός των νεφρώνων (νεφρογένεση) ολοκληρώνεται κατά την 34^η εμβρυϊκή εβδομάδα πέραν της οποίας δεν σχηματίζονται νέοι νεφρώνες. Στο υπόλοιπο διάστημα, έως την κύηση, παρατηρείται αύξηση του μεγέθους και ωρίμανση των σπειραμάτων και των νεφρικών σωληναρίων. Η ωρίμανση των νεφρώνων συνεχίζεται και μετά τη γέννηση, και ολοκληρώνεται στην ηλικία 12-24 μηνών. Η αύξηση του μεγέθους του νεφρού προχωράει παράλληλα με την αύξηση της επιφάνειας σώματος και συνεχίζεται μέχρι το τέλος της εφηβικής ηλικίας³¹.



1. ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΗΘΗΣΗ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

Το αίμα διηθείται μέσω του τοιχώματος των τριχοειδών του σπειράματος, που αποκαλείται και μεμβράνη διηθήσεως ή φραγμός διήθησης που, όπως αναφέρθηκε, περιλαμβάνει τα κύτταρα του ενδοθηλίου, τη βασική μεμβράνη και τα επιθηλιακά κύτταρα του τριχοειδούς.

Η μεμβράνη διηθήσεως συμπεριφέρεται ως ημιδιαπερατή μεμβράνη και διηθεί ένα μέρος του πλάσματος, ελεύθερο από έμμορφα στοιχεία του αίματος και λευκώματα, παράγοντας έτσι το πρώιμο διήθημα ή πρόουρο, η σύσταση του οποίου είναι παρόμοια με αυτή του απολευκωματινωμένου αίματος.

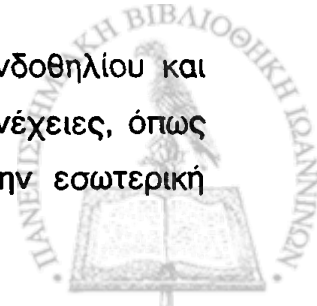
Οι νεφροί προσλαμβάνουν περίπου 1200 ml αίματος κατά λεπτό, και αυτό αντιστοιχεί σε 600-700 ml πλάσματος κατά λεπτό. Από αυτό διηθείται ένα ποσοστό 20% που αντιστοιχεί σε 120 ml πλάσματος /min, ποσότητα που αποτελεί το φυσιολογικό ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) στους ενήλικες³⁷.

Το τριχοειδές του σπειράματος ανήκει στον θυριδωτό τύπο τριχοειδών και διαφέρει από τα τριχοειδή άλλων οργάνων στα εξής σημεία³³:

- α. οι πόροι του ενδοθηλίου (fenestrae) είναι μεγαλύτεροι από τους πόρους άλλων θυριδωτών τριχοειδών (π.χ. εντέρου και ενδοκρινών οργάνων)
- β. η βασική μεμβράνη παρουσιάζει μεγαλύτερο πάχος
- γ. δεν έχουν συνδετικό ιστό στην έξω επιφάνεια
- δ. παρουσιάζουν επιθηλιακή στοιβάδα που αποτελείται από ποδοκύτταρα
- ε. έχουν ένα ειδικό πληθυσμό κυττάρων, τα μεσαγγειακά, που πιθανώς είναι παρόμοια με τα περικύτταρα άλλων τριχοειδών, αλλά διαφέρουν στο ότι εντοπίζονται στην πλευρά του αυλού και στο ότι συγκεντρώνονται σε ειδικές θέσεις.

Η ενδοθηλιακή στοιβάδα του τριχοειδούς του σπειράματος φέρει πόρους μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων διαμέτρου 400-800 Å³⁸. Οι πόροι αυτοί (fenestrae) δεν αποτελούν εμπόδιο στην διόδο των πρωτεϊνών του πλάσματος, επειδή οι περισσότερες από αυτές έχουν ενεργό ακτίνα μικρότερη των 100 Å. Μεταξύ των πόρων των ενδοθηλιακών κυττάρων υπάρχουν λεπτά διαφράγματα που φαίνονται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μετά από κατάλληλη προετοιμασία³⁸.

Η βασική μεμβράνη του σπειράματος παρεμβάλλεται μεταξύ ενδοθηλίου και επιθηλίου, χωρίς να παρουσιάζει πόρους, ανοίγματα (gaps) ή ασυνέχειες, όπως αυτό φαίνεται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Αποτελείται από την εσωτερική



στοιβάδα που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, την ενδιάμεση ή πυκνή στοιβάδα, και την εξωτερική στοιβάδα που παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα.

Τα συστατικά της βασικής μεμβράνης αποτελούνται από το κολλαγόνο τύπου IV και V, γλυκοπρωτεΐνες πλούσιες σε σιαλικό οξύ (ινονεκτίνη, εντακτίνη, λαμινίνη) και την πρωτογλυκάνη θειική ηπαρίνη³⁹. Η διάταξη του κολλαγόνου στην πυκνή στοιβάδα δίδει την εικόνα δικτύου μέσα σε γέλη (gel). Με αυτό τον τρόπο η βασική μεμβράνη αποτελεί τον μεγαλύτερο φραγμό στην διήθηση των μακρομορίων.

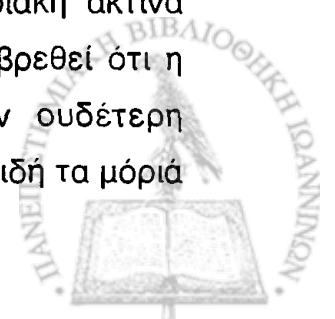
Το επιθήλιο του σπειράματος αποτελεί και αυτό φραγμό στην διήθηση των μικρών μορίων που έχουν διέλθει από την βασική μεμβράνη. Αυτό επιτυγχάνεται με τα θυριδωτά ή σχισμοειδή διαφράγματα (slit diaphragms) που καλύπτουν τους σχισμοειδείς πόρους (slit pores) μεταξύ των ποδικών προσεκβολών των επιθηλιακών κυττάρων. Τα ποδοκύτταρα και οι σχισμοειδείς πόροι καλύπτονται από ένα παχύ στρώμα αρνητικά φορτισμένων γλυκοπρωτεϊνών, τον γλυκοκάλυκα ή πολυανιόντα, που ελέγχει την δίοδο αρνητικά φορτισμένων μακρομορίων⁴⁰.

Η ανατομική κατασκευή των σπειραματικών τριχοειδών έχει άμεση σχέση με τη φυσιολογική λειτουργία τους. Έτσι, επιτρέπουν τη διήθηση μικρού μοριακού βάρους μορίων (π.χ. νάτριο, ουρία κ.λ.π), ενώ εμποδίζουν τη δίοδο μεγαλομορίων με μοριακό βάρος μεγαλύτερο αυτού της λευκωματίνης. Ως γνωστόν, το μοριακό βάρος αντιστοιχεί σε μία μοριακή ακτίνα, και η διέλευση του μορίου δεν είναι δυνατή όταν η μοριακή ακτίνα είναι μεγαλύτερη από τη διάμετρο των πόρων διήθησης.

Αν και το τριχοειδές του σπειράματος συμπεριφέρεται ως μια μεμβράνη με πόρους, επιτρέποντας τη διήθηση μεγαλομοριακών ουσιών ανάλογα με το μέγεθος, η διήθηση δεν εξαρτάται μόνο από το μέγεθος, αλλά και από άλλα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της διηθούμενης ουσίας. Σ'αυτά περιλαμβάνεται η μορφολογία (σχήμα) της διηθούμενης ουσίας και το ηλεκτρικό της φορτίο, ενώ σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζουν και οι αιμοδυναμικές συνθήκες του νεφρού³⁷.

Μέγεθος και μορφολογία των μεγαλομοριακών ουσιών

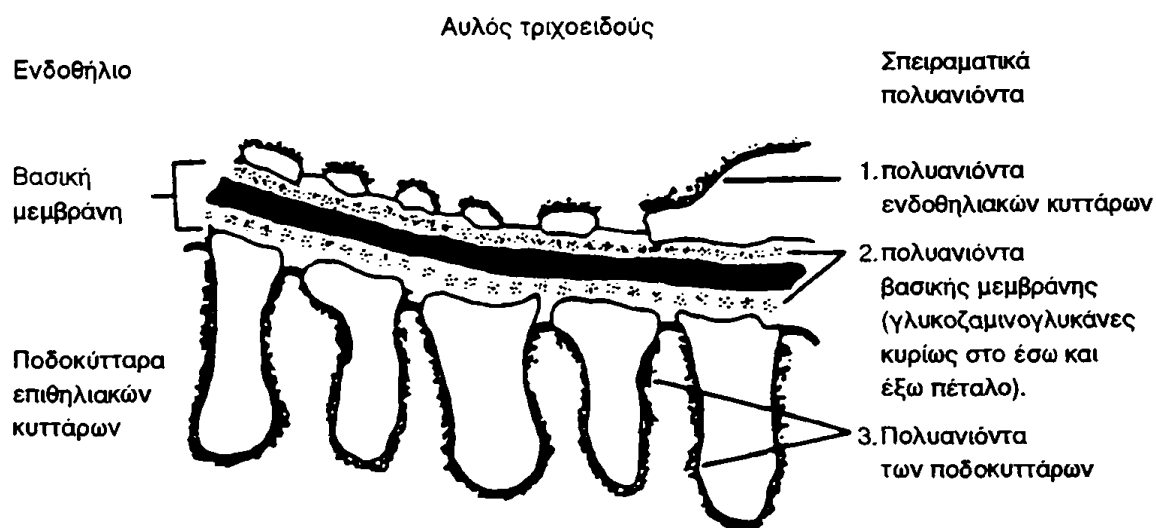
Η σημασία της μορφολογίας των μεγαλομοριακών ουσιών σε συνδυασμό με το μέγεθος, διαπιστώνεται με το παράδειγμα ουσιών με την ίδια μοριακή ακτίνα (ισομεγέθη μόρια) και με ουδέτερο ή αρνητικό φορτίο⁴¹. Έτσι, έχει βρεθεί ότι η ουδέτερη δεξτράνη, ενώ έχει την ίδια μοριακή ακτίνα με την ουδέτερη υπεροξειδάση, παρουσιάζει μεγαλύτερη διήθηση από το σπείραμα, επειδή τα μόρια



της, σε ελεύθερα διαλύματα, έχουν την ιδιότητα να παίρνουν ελικοειδή μορφή με αποτέλεσμα η ουδέτερη δεξτράνη να συμπεριφέρεται ως μόριο με μικρότερες διαστάσεις. Ακόμη, η μεγαλύτερη διαβατότητά της μπορεί να εξηγηθεί και από το γεγονός ότι τα μόρια της κινούνται πιο εύκολα μέσα στους πόρους της βασικής μεμβράνης³⁷.

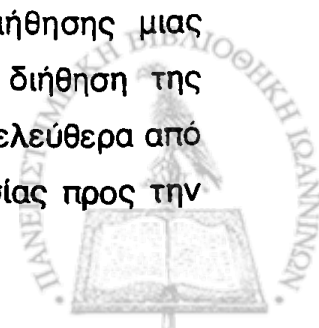
Ηλεκτρικό φορτίο

Οι ηλεκτρικές επιδράσεις μεταξύ των μορίων που διέρχονται από το σπείραμα και ιδιαίτερα από τις ηλεκτρικά φορτισμένες περιοχές του σπειραματικού τοιχώματος αποτελούν σημαντικό φραγμό στη διέλευση μακρομοριακών ουσιών και ιδιαίτερα των πρωτεϊνών. Αυτές οι ηλεκτρικά φορτισμένες περιοχές του σπειράματος λόγω του αρνητικού τους ηλεκτρικού φορτίου ονομάζονται *σπειραματικά πολυανιόντα* (*glomerular polyanion*), και ανευρίσκονται και στις 3 στοιβάδες του φραγμού διήθησης (εικ. 1)³⁸.



Εικ. 1: Διάγραμμα του τοιχώματος των τριχοειδών του νεφρικού σπειράματος. Διακρίνονται οι 3 στοιβάδες με τις αντίστοιχες θέσεις των πολυανιόντων.

Η σημασία που έχει το ηλεκτρικό φορτίο μίας ουσίας στη δυνατότητα διόδου της από το τοίχωμα του σπειράματος φαίνεται καλύτερα στις πειραματικές μελέτες που έχουν γίνει σχετικά με την κλασματική κάθαρση διαφόρων ουσιών. Ο όρος κλασματική κάθαρση εκφράζει τη σχέση της σπειραματικής διήθησης μιας μεγαλομοριακής ουσίας προς την κάθαρση ή τη σπειραματική διήθηση της ινουλίνης η οποία είναι ουσία μικρού μοριακού βάρους και διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα και δεν επαναρροφάται. Ο λόγος κάθαρσης μιας ουσίας προς την



κάθαρση της κρεατινίνης μπορεί να κυμαίνεται από 0, για ουσίες που δεν διηθούνται, μέχρι 1 (100%) για ουσίες που διέρχονται ελεύθερα το σπείραμα⁴¹. Έτσι, η κλασματική κάθαρση μιας αρνητικά φορτισμένης ουσίας είναι μικρότερη της κλασματικής κάθαρσης ουσίας με παρόμοιο μοριακό βάρος αλλά με θετικό φορτίο, γεγονός που αποδίδεται στις αρνητικές επιδράσεις που ασκούν τα σπειραματικά πολυανιόντα του σπειραματικού τοιχώματος στη διέλευση ουσιών με αρνητικό ηλεκτρικό φορτίο.

Η *λευκωματίνη* αποτελεί παράδειγμα πρωτεΐνης που το μέγεθός της (36Å, MB: 68.000 daltons) θα επέτρεπε την ελεύθερη διήθησή της από το σπείραμα αν δεν υπήρχε ο περιοριστικός ρόλος του ηλεκτρικού της φορτίου στην ελεύθερη διήθησή της. Λόγω του χαμηλού ισοηλεκτρικού της σημείου (pI:4.7) συμπεριφέρεται ως μόριο με αρνητικό φορτίο σε pH 7.4, γι' αυτό και σε φυσιολογικές συνθήκες εμποδίζεται η διόδός της από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και από τις εγγύς στοιβάδες της βασικής μεμβράνης³⁸. Σε σύγκριση με τη λευκωματίνη, η *υπεροξειδάση* διέρχεται ελεύθερα από το σπείραμα κυρίως λόγω της έλλειψης ηλεκτρικού φορτίου. Μόρια μεγαλύτερα της λευκωματίνης και με αρνητικό ηλεκτρικό φορτίο (π.χ. φερριτίνη) εμποδίζονται στο επίπεδο της βασικής μεμβράνης, ενώ μεγαλομόρια με ουδέτερο ή θετικό φορτίο (π.χ. μυελοϋπεροξειδάση), διέρχονται τη βασική μεμβράνη αλλά εμποδίζονται από τα θυριδωτά διαφράγματα των επιθηλιακών κυττάρων (Πίνακας 1)⁴².

Πίνακας 1: Φυσικά και χημικά χαρακτηριστικά ορισμένων πρωτεϊνών του ορού με τις αντίστοιχες θέσεις του σπειράματος στις οποίες εμποδίζεται η διόδός τους (φραγμός διήθησης)⁴².

Πρωτεΐνη	Μοριακό Βάρος (daltons)	Ενεργός μοριακή ακτίνα (Å)	Ισοηλεκτρικό σημείο (pI)	Φραγμός διήθησης
Υπεροξειδάση	40.000	30	7.4	Ελεύθερη διόδος
Λευκωματίνη	68.000	36	4.7	Βασική μεμβράνη
Φερριτίνη	480.000	61	6.1	Βασική μεμβράνη
Μυελοϋπεροξειδάση	160.000	44	10.5	Θυριδωτά διαφράγματα

Αιμοδυναμικοί παράγοντες

Εκτός από τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των μακρομορίων φαίνεται ότι και οι αιμοδυναμικές μεταβολές επηρεάζουν τη διόδό τους από το τοίχωμα του



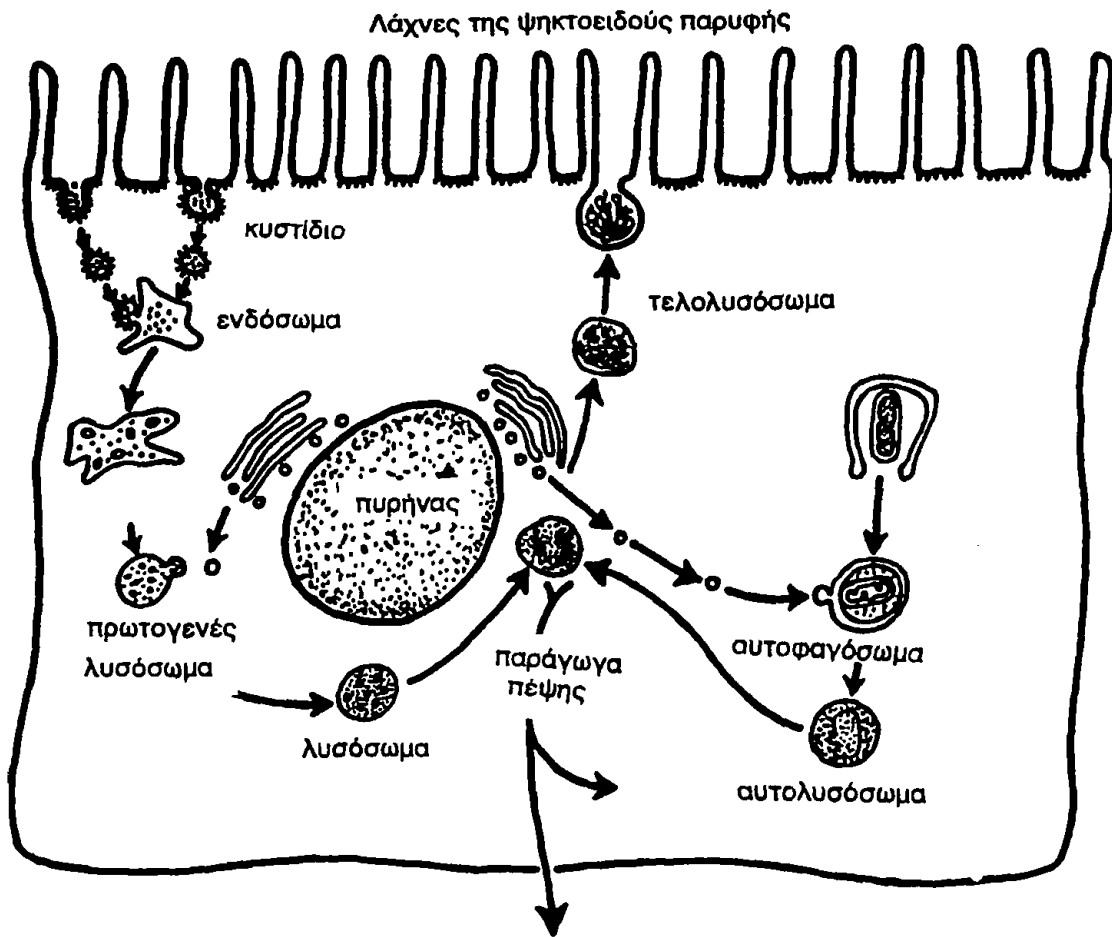
σπειράματος. Καταστάσεις που επηρεάζουν τη νεφρική ροή αίματος έχουν ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της λειτουργίας του φραγμού διήθησης με αποτέλεσμα την εμφάνιση πρωτεϊνουρίας. Η πρώιμη «μικρολευκωματουρία» που εμφανίζεται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, μπορεί να είναι αποτέλεσμα σπειραματικής υπερδιήθησης, ενώ η αυξημένη διήθηση (filtration fraction) εξηγεί την πρωτεϊνουρία που παρατηρείται σε περιπτώσεις που τα επίπεδα αγγειοτενσίνης είναι αυξημένα, και μπορεί επίσης να συμμετέχει στην εμφάνιση της ορθοστατικής λευκωματουρίας³⁸.

Συμπέρασμα: Λαμβάνοντας υπ' όψιν τους παραπάνω παράγοντες που επηρεάζουν τη λειτουργία της σπειραματικής διήθησης, γίνεται κατανοητός ο σημαντικός ρόλος του καθενός δομικού στοιχείου του φραγμού της διήθησης στη διέλευση των μικρομοριακών και μακρομοριακών ουσιών. Πρέπει πάντως να τονιστεί ότι όλα τα δομικά στοιχεία (ενδοθήλιο, βασική μεμβράνη και επιθήλιο) συμμετέχουν το ίδιο σημαντικά στη διήθηση όλων των ουσιών από το σπείραμα, και επομένως σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να υπερτονίζεται ο περιοριστικός ρόλος ενός μόνο συγκεκριμένου ανατομικού στοιχείου στη λειτουργία του φραγμού της διήθησης³⁷.

2. ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

Από τις πρωτεΐνες και τα πολυπεπίδια του πλάσματος που διηθούνται στο σπείραμα μόνο ένα μικρό μέρος απεκκρίνεται στα ούρα. Το μεγαλύτερο μέρος των πρωτεϊνών που διηθούνται επαναρροφάται από τα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Η διαδικασία της επαναρρόφησης λαμβάνει χώρα στην πλευρά της κυτταροπλασματικής μεμβράνης που βρίσκεται προς τον αυλό του κυττάρου του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, σε σημεία της επιφάνειας των λαχνών της ψηκτροειδούς παρυφής³⁰. (Εικ. 2).





Εικ. 2 : Σχηματικό διάγραμμα της ενδοκύτωσης και του λυσοσωμικού συστήματος στο κύτταρο του εγγύς νεφρικού σωληναρίου³⁰.

Ειδικότερα, οι πρωτεΐνες προσλαμβάνονται από εμβαθύνσεις που σχηματίζονται μεταξύ δύο γειτονικών λαχνών με τη διαδικασία της ενδοκύτωσης^{43,44}. Από τις εμβαθύνσεις αυτές της κυτταροπλασματικής μεμβράνης δημιουργούνται μικρά κυστίδια που περιέχουν τις πρωτεΐνες που έχουν απορροφηθεί. Αυτά τα κυστίδια προσλαμβάνονται εντός του κυτταροπλάσματος από μεγαλύτερα κυστίδια, τα οποία ονομάζονται ενδοσώματα. Τα ενδοσώματα στη συνέχεια ενώνονται με τα λυσοσώματα στα οποία γίνεται η υδρόλυση των πρωτεϊνών με την επίδραση των ενζύμων⁴⁵. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η υδρόλυση μερικών πολυπεπτιδίων γίνεται από ένζυμα της ψηκτοειδούς παρυφής πριν αρχίσει η διαδικασία της ενδοκύτωσης αυτών των πολυπεπτιδίων³⁸.

Η κινητική της επαναρρόφησης των πρωτεϊνών δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. Για τις περισσότερες πρωτεΐνες φαίνεται να υπάρχει μεγάλη διαφορά μεταξύ του νεφρικού ουδού και της μέγιστης ικανότητας μεταφοράς τους από το νεφρικό σωληνάριο. Σε φυσιολογικές καταστάσεις, μία μικρή ποσότητα πρωτεΐνης



απεκκρίνεται στα ούρα ακόμη και όταν η διηθούμενη ποσότητα είναι μικρή, αλλά η μέγιστη ικανότητα επαναρρόφησης επιτυγχάνεται μόνο όταν ένα πολύ μεγαλύτερο ποσό διηθούμενης πρωτεΐνης φτάσει στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο³⁸. Για τις πρωτεΐνες μικρού μοριακού βάρους ο μηχανισμός επαναρρόφησης λειτουργεί φυσιολογικά ακόμη και σε συγκεντρώσεις κάτω από τη μέγιστη ικανότητα επαναρρόφησης τους⁴⁵. Έτσι, σε διηθούμενες συγκεντρώσεις κάτω από τη μέγιστη ικανότητα μεταφοράς τους (Tm), η κλασματική απέκκριση (δηλαδή το κλάσμα του διηθούμενου φορτίου που αποβάλλεται στα ούρα) των πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους είναι σχετικά σταθερή, ένα χαρακτηριστικό που χρησιμοποιείται για να προσδιοριστεί αν η λειτουργία της επαναρρόφησης είναι ακέραια⁴³.

Αντίθετα από ότι παρατηρείται με τις πρωτεΐνες μικρού μοριακού βάρους, η διηθούμενη ποσότητα λευκωματίνης φυσιολογικά πλησιάζει τη μέγιστη ικανότητα επαναρρόφησης της από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, γεγονός που εξηγεί την αύξηση της απέκκρισής της στις περιπτώσεις που αυξηθεί η διηθούμενη ποσότητα λευκωματίνης έστω και κατ' ολίγον πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η κλασματική επαναρρόφηση πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους υπερβαίνει το 98% της διηθούμενης ποσότητας, ενώ αντίθετα η κλασματική επαναρρόφηση της λευκωματίνης κυμαίνεται γύρω στο 90%.³⁸

Σε περιπτώσεις επομένως σπειραματικής βλάβης και αυξημένου όγκου διήθησης της λευκωματίνης, παρατηρείται σημαντική αύξηση της απέκκρισής της παρά την ταυτόχρονη αύξηση της σωληναριακής επαναρρόφησης της. Η κλασματική επαναρρόφηση της λευκωματίνης σε αυτές τις περιπτώσεις δεν φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά³⁸. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί ότι σε περιπτώσεις κατά τις οποίες αυξάνεται η ποσότητα της διηθούμενης λευκωματίνης (π.χ. νεφρωσικό σύνδρομο) αυξάνεται σημαντικά η απέκκριση στα ούρα και άλλων πρωτεϊνών μεγάλου μοριακού βάρους (π.χ. IgG), ενώ αντίθετα δεν επηρεάζεται καθόλου η απέκκριση πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους. Με βάση τα παραπάνω ευρήματα έχει προταθεί ότι υπάρχουν δύο διαφορετικοί μηχανισμοί για την επαναρρόφηση πρωτεϊνών μικρού και μεγάλου μοριακού βάρους στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο.



3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΑΣ

Φυσιολογικά, το αρχικό διήθημα (πρόουρο) περιέχει μικρή ποσότητα πρωτεϊνών, που επαναρροφώνται σχεδόν πλήρως από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, ώστε το λεύκωμα ούρων 24-ώρου δεν υπερβαίνει τα 150 mg. Από τις πρωτεΐνες των ούρων, η λευκωματίνη αποτελεί την κύρια πρωτεΐνη με προέλευση το πλάσμα του αίματος, ενώ οι βλενοπρωτεΐνη Tamm-Horsfall αποτελεί το κύριο συστατικό των πρωτεϊνών των ούρων με προέλευση τις εκκρίσεις του νεφρού και των ουροφόρων οδών³⁸.

Η πρωτεΐνουρία διακρίνεται σε τρεις τύπους⁴²:

α) Σπειραματική πρωτεΐνουρία.

β) Σωληναριακή πρωτεΐνουρία.

γ) Πρωτεΐνουρία από υπερπλήρωση (overflow).

Η **σπειραματική πρωτεΐνουρία** οφείλεται σε βλάβη του φραγμού διήθησης στο σπείραμα ή σε αιμοδυναμικούς παράγοντες. Έτσι, ανάλογα με το βαθμό προσβολής, αποβάλλονται στα ούρα πρωτεΐνες με μεγάλο μοριακό βάρος, όπως λευκωματίνη, απποσφαιρίνη, IgG και τρανσφερρίνη⁴⁶.

Η **σωληναριακή πρωτεΐνουρία** οφείλεται είτε σε βλάβη στην επαναρρόφηση από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο εκείνων των πρωτεϊνών που διηθούνται ελεύθερα από το σπείραμα το οποίο όμως δεν παρουσιάζει βλάβη, είτε στην είσοδο πρωτεϊνών στον αυλό του σωληναρίου μετά από βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων. Στις περιπτώσεις αυτές αυξάνεται η απέκκριση στα ούρα πρωτεϊνών που έχουν μικρό μοριακό βάρος (<40.000 daltons)²¹.

Η **πρωτεΐνουρία από υπερπλήρωση** παρατηρείται σε περιπτώσεις όπου υπάρχει υπερπαραγωγή πρωτεϊνών του ορού, με αποτέλεσμα να ξεπερνούν τις δυνατότητες επαναρρόφησης τους από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο π.χ. πρωτεΐνουρία Bence Jones.

Εκτός των 3 αυτών τύπων πρωτεΐνουρίας, ο Boylan διακρίνει άλλους 2 τύπους, την **εκκριτική πρωτεΐνουρία** και την **ιστουρία**⁴⁷ (Πίνακας 2). Στους τύπους αυτούς οι προέλευση των πρωτεϊνών δεν είναι από το πλάσμα αλλά από τους νεφρούς ή από άλλα όργανα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα εκκριτικής πρωτεΐνουρίας αποτελεί η γλυκοπρωτεΐνη Tamm-Horsfall που παράγεται από τα νεφρικά σωληνάρια⁴⁸.

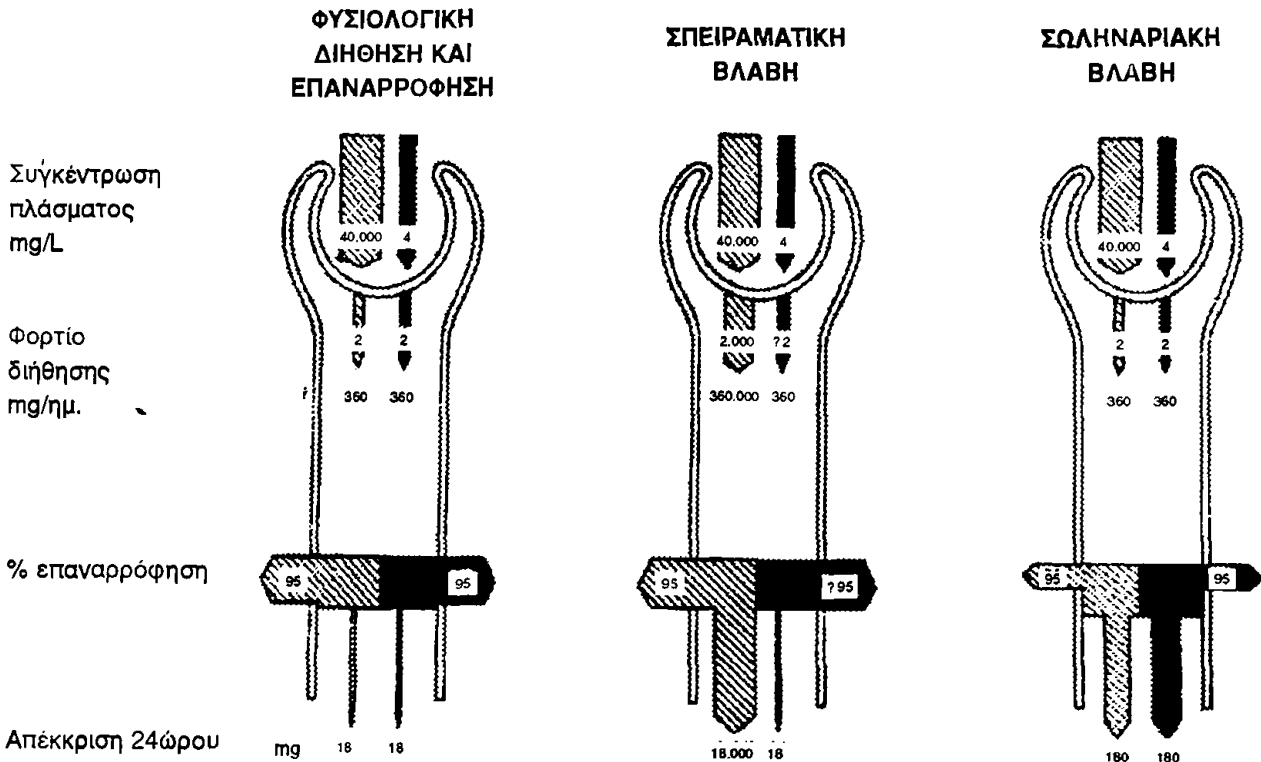


Πίνακας 2 : Τύποι πρωτεϊνουρίας (νεφρική πρόελευση, μοριακό βάρος, και αιτιοπαθογένεια της πρωτεϊνουρίας).⁴⁷

	ΣΤΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ	ΣΩΔΗΝΑΡΙΑΚΗ	ΑΠΟ ΥΠΕΡΠΛΗΡΩΣΗ (OVERFLOW)	ΕΚΚΡΙΤΙΚΗ (SECRETORY)	ΙΣΤΟΡΙΑ (HISTORIA)
Πρόελευση Πρωτεϊνης	Πλάσμα	Πλάσμα	Πλάσμα	Νεφροί	Νεφροί και άλλα όργανα
Σύσταση	Δευκαωματινη Σφαιρίνες	Ένζυμα Πεντιδία Ορμόνες	Τμήματα παθολογικών πρωτεϊνών Ελαφρές αλυσίδες, Fab, Fc	Ουρομυκοειδές Σφαιρίνες Γλυκοπρωτεϊνες	Ένζυμα Είδικά αντιγόνα οργάνων
Μοριακό Βάρος	60.000 - 500.000	1.500 - 40.000 (μικρού μοριακού βάρους πρωτεϊνες)	< 45.000	> 100.000	< 90.000
Αιτία	Βλάβη στη διήθηση Αιμάτεια αρνητικού φορτίου (anionic sites)	Βλάβη στην επανααρρόφηση μικρού μοριακού βάρους πρωτεϊνών	Παραγωγή πρωτεϊνών που υπερβαίνει την ικανότητα επαναρρόφησης	Φυσιολογικές εκκρίσεις Ανοσολογική αντίληψη	Κυτταρικός θάνατος, νεοπλασμάτα, ιογενής λοίμωξη, οξεία σκληρωτική νεκρωση
Παράδειγμα	Σπειραματοπάθειες Νόσος ανοσοσυμπλεγμάτων Νεφρωσικό σύνδρομο	Διήθηση νεφριτίδα Αιθροψία μοσχεύματος Δηλητηρίαση από μέταλλα Βαλκανική νεφροπάθεια	Παραπρωτεϊναιμία Bence Jones Ελαφρές αλυσίδες Παράγωγα ιωδογόνου	Tamm-Horstall IgA	LDH SCOT φωσφατάσες Εστεράσες Μυοσφαρίνη a FP

Μηχανισμοί της πρωτεϊνουρίας

Οι μηχανισμοί της πρωτεϊνουρίας φαίνονται παραστατικά στο σχήμα που ακολουθεί⁴⁹.



Εικ. 3: Σχηματικό διάγραμμα που απεικονίζει τους μηχανισμούς διήθησης και επαναρρόφησης σε φυσιολογικές καταστάσεις, καθώς επίσης και σε σπειραματική και σωληναριακή πρωτεϊνουρία⁴⁹.

Επεξήγηση των μηχανισμών της πρωτεϊνουρίας

Φυσιολογική νεφρική λειτουργία: Η συγκέντρωση λευκωματίνης στο πλάσμα είναι 4 g% ή 40.000 mg/l, ενώ η συγκέντρωση μικρού μοριακού βάρους πρωτεϊνών (MMB) είναι κατά 10.000 περίπου φορές μικρότερη (4 mg/l). Παρά την μεγάλη αυτή διαφορά συγκεντρώσεων λευκωματίνης και MMB πρωτεϊνών στο πλάσμα, οι συγκεντρώσεις τους στο διήθημα είναι παρόμοιες (2 mg/l), επειδή το σπείραμα εμποδίζει σε μεγάλο βαθμό τη δίοδο της λευκωματίνης και επιτρέπει την ελεύθερη δίοδο των MMB πρωτεϊνών. Επίσης οι ποσότητες λευκωματίνης και MMB πρωτεϊνών στο διήθημα είναι ίδιες (360mg), αν υπολογιστούν με βάση την GFR 180 L/ημερησίως. Τέλος στα ούρα είναι δυνατόν να αποβάλλονται μικρές ποσότητες λευκωματίνης (250 mg ημερησίως) και MMB πρωτεϊνών και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η επαναρρόφηση τους από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο ανέρχεται μόνο στο 95%.

Σπειραματική πρωτεΐνουρία: Η αυξημένη διαβατότητα του σπειράματος οδηγεί σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις λευκωματίνης στο διήθημα, ενώ η συγκέντρωση MMB πρωτεΐνων παραμένει η ίδια. Επειδή το ποσοστό επαναρρόφησης παραμένει το ίδιο (95%), παρατηρείται μεγάλη αποβολή λευκωματίνης στα ούρα (18.000mg), ενώ η απέκκριση MMB πρωτεΐνων παραμένει φυσιολογική.

Σωληναριακή πρωτεΐνουρία: Το διήθημα περιέχει φυσιολογικές συγκεντρώσεις λευκωματίνης και MMB πρωτεΐνων. Υπάρχει όμως διαταραχή στην επαναρρόφηση τους από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (ποσοστό 50%, αντί 95%), με αποτέλεσμα να παρατηρείται μεγάλη αύξηση της απέκκρισης MMB πρωτεΐνων και πολύ μικρή αύξηση, σε σύγκριση με τη σπειραματική πρωτεΐνουρία, της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα.

Ηλεκτροφορητική διάκριση των τύπων της πρωτεΐνουρίας

Σε ασθενείς με πρωτεΐνουρία είναι χρήσιμος ο προσδιορισμός των χαρακτηριστικών ή του Profile κάθε μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης που αποβάλλεται στα ούρα, με τη μέθοδο της ηλεκτροφόρησης. Με τον τρόπο αυτό δίδονται χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την προέλευση της πρωτεΐνουρίας, δηλαδή αν είναι σπειραματικού ή σωληναριακού τύπου, ή οφείλεται σε υπερπλήρωση⁴². Έτσι, στη σπειραματική πρωτεΐνουρία επικρατεί η κορυφή της λευκωματίνης στην ηλεκτροφόρηση των πρωτεΐνων των ούρων, στην σωληναριακή πρωτεΐνουρία επικρατεί η ταινία μεταξύ α_2 και β σφαιρινών, ενώ στην πρωτεΐνουρία από υπερπλήρωση η γ κορυφή (εικ. 4).

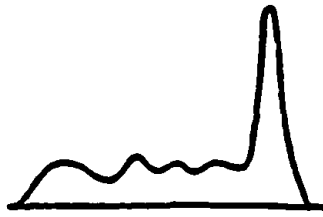
Πρέπει να τονιστεί όμως ότι στους ασθενείς με πρωτεΐνουρία δεν παρατηρείται πάντα ένας μόνο τύπος πρωτεΐνουρίας, αλλά συνήθως τα χαρακτηριστικά της πρωτεΐνουρίας είναι μεικτά. Επί πλέον, με την ηλεκτροφόρηση των πρωτεΐνων των ούρων μπορεί να μην είναι δυνατόν να διακριθεί αν η πρωτεΐνουρία από υπερπλήρωση οφείλεται σε μονοκλωνικές ή πολυκλωνικές ελαφρές αλυσίδες. Στην περίπτωση αυτή χρειάζεται να συμπληρωθεί ο έλεγχος με ανοσοηλεκτροφόρηση¹¹.



ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΟΡΟΥ

γ β α_2 α_1 Λευκοματίνη

Φυσιολογική εικόνα

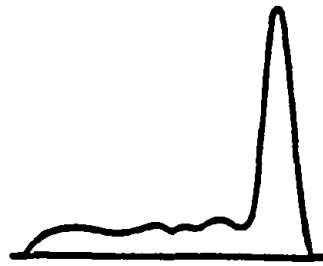


ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΟΥΡΩΝ

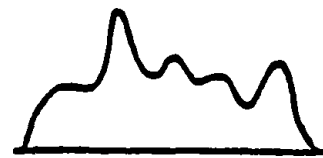
α. Φυσιολογική εικόνα



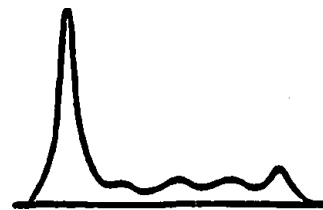
β. Σπειραματική πρωτεϊνουρία



γ. Σωληναριακή πρωτεϊνουρία



δ. Πρωτεϊνουρία από υπερπαραγωγή



Εικ. 4: Διαγράμματα ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ορού και ούρων σε φυσιολογικές καταστάσεις και χαρακτηριστικά της ηλεκτροφόρησης στους 3 τύπους πρωτεϊνουρίας.⁴²

4. ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΑ

Εκλεκτική και μη εκλεκτική πρωτεϊνουρία

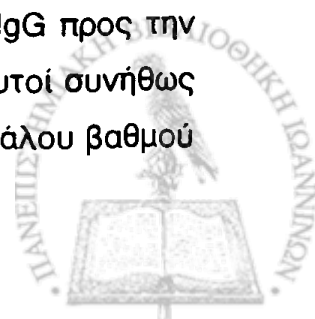
Η σπειραματική πρωτεϊνουρία οφείλεται σε αύξηση της διαπερατότητας του τοιχώματος του σπειράματος και επομένως χαρακτηρίζεται από την αποβολή πρωτεϊνών με υψηλό συνήθως M.B (>60.000 daltons) και με μέγεθος συνήθως ίσο ή μεγαλύτερο από το μέγεθος του μορίου της λευκωματίνης. Αυτές οι πρωτεΐνες που αποβάλλονται στα ούρα σε σπειραματικού τύπου πρωτεϊνουρία είναι κυρίως: λευκωματίνη, τρανσφερρίνη, απποσφαιρίνη και IgG ανοσοσφαιρίνη⁴⁶.

Το μοριακό «κοσκίνισμα» διατηρείται σε κάποιο βαθμό και έτσι οι μεγάλου M.B πρωτεΐνες (όπως IgM, α₂ μακροσφαιρίνη) αποβάλλονται σε μικρό βαθμό στα ούρα. Ο όρος «εκλεκτική πρωτεϊνουρία» αναφέρεται στην ικανότητα του σπειράματος να μην επιτρέπει τη διέλευση μεγάλου M.B πρωτεϊνών, επιτρέποντας τη διήθηση μόνο στις μικρότερου M.B πρωτεΐνες⁵⁰.

Η εκλεκτική πρωτεϊνουρία διακρίνεται σε μεγάλο βαθμού και σε μικρού βαθμού εκλεκτική πρωτεϊνουρία. Η μεγάλου βαθμού εκλεκτική πρωτεϊνουρία χαρακτηρίζεται από αύξηση της απέκκρισης της λευκωματίνης και πρωτεϊνών με ενδιάμεσο M.B (< 100.000 daltons), ενώ η μικρού βαθμού εκλεκτική πρωτεϊνουρία περιέχει αναλογικά μεγαλύτερα ποσά πρωτεϊνών με μεγαλύτερο μοριακό βάρος π.χ. ανοσοσφαιρίνη.

Στη μη εκλεκτική πρωτεϊνουρία αποβάλλονται στα ούρα όλες οι πρωτεΐνες του πλάσματος, άσχετα με το μοριακό τους βάρος.

Οι τεχνικές για τον προσδιορισμό της εκλεκτικότητας της πρωτεϊνουρίας παρουσιάζουν δυσκολίες. Πρώτοι οι Hardwicke και Squire (1955) εκτίμησαν την εκλεκτικότητα υπολογίζοντας την κάθαρση διαφόρων πρωτεϊνών, κατασκευάζοντας καμπύλες κάθαρσης πρωτεϊνών σε σχέση με το MB κάθε πρωτεΐνης⁵¹. Στην κλινική πράξη η εκλεκτικότητα της πρωτεϊνουρίας προσδιορίζεται με πιο απλό τρόπο από την ποσοτική σχέση δύο μόνο πρωτεϊνών που απεκκρίνονται στα ούρα. Στις περισσότερες περιπτώσεις μετράται η απέκκριση στα ούρα της IgG ανοσοσφαιρίνης (μεγάλου μοριακού βάρους πρωτεΐνη, MB 88.000). Έχει βρεθεί ότι, σε παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο, όταν το πηλίκο της κάθαρσης της IgG προς την κάθαρση της τρανσφερρίνης είναι μικρότερο του 0.2, οι άρρωστοι αυτοί συνήθως ανταποκρίνονται στη θεραπεία με κορτικοειδή και παρουσιάζουν μεγάλο βαθμού εκλεκτική πρωτεϊνουρία⁵².



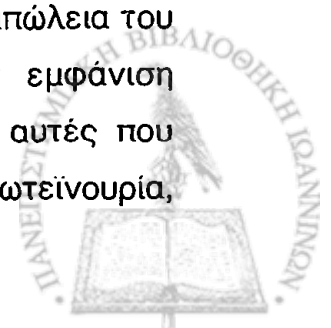
Οι αιτίες που προκαλούν σπειραματικού τύπου πρωτεϊνουρία διακρίνονται: α) σε εκείνες που η *διήθηση είναι αυξημένη* χωρίς το τοίχωμα του τριχοειδούς του σπειράματος να παρουσιάζει κάποια βλάβη, π.χ. δότες μοσχευμάτων, αρχικά στάδια σακχαρώδους διαβήτη, και β) σε εκείνες που προσβάλλεται το *τοίχωμα του τριχοειδούς* του σπειράματος³⁸. Στην τελευταία κατηγορία περιλαμβάνονται κυρίως οι σπειραματονεφρίτιδες, διάφορες νόσοι της βασικής μεμβράνης (π.χ. σύνδρομο Alport) και διάφορες καταστάσεις που έχουν σαν χαρακτηριστικό τους την απώλεια αρνητικών φορτίων του σπειράματος (απώλεια πολυανιόντων) π.χ. νεφρωσικό σύνδρομο.

Πολυανιόντα και πρωτεϊνουρία

Η παρουσία των πολυανιόντων (γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες) σε όλη την έκταση του τοιχώματος του σπειράματος και ο πιθανός ρόλος τους στη διαπερατότητά του, προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Michael et al το 1970 με βάση τα ευρήματα της μειωμένης χρώσης των σπειραμάτων ποντικών στα οποία είχε προκληθεί πρωτεϊνουρία μετά από χορήγηση του αμινοουκλεοσιδίου της πουρομικίνης⁵³. Ο λειτουργικός ρόλος της παρουσίας των ανιόντων αυτών στη διαπερατότητα του σπειράματος έγινε γνωστός το 1975 με τις μελέτες του Chang et al και του Rennke et al. Οι μελέτες του Chang et al⁵⁴ έδειξαν μειωμένη κάθαρση των αρνητικά φορτισμένων δεξτρανών σε σύγκριση με ουδέτερες δεξτράνες του ίδιου μεγέθους, ενώ ο Rennke et al⁵⁵ βρήκαν αυξημένη διαπερατότητα του σπειράματος στην κατιονική φερριτίνη σε σύγκριση με την ουδέτερη ή ανιονική φερριτίνη με παρόμοιο μοριακό μέγεθος.

Η σημασία της απώλειας των πολυανιόντων του σπειράματος στην πρόκληση λευκωματουρίας μελετήθηκε εκτεταμένα από τον Seiler et al (1977)⁵⁶. Έτσι, σε πειράματα με νεφρούς ποντικών μελετήθηκε η επίδραση πολυκατιόντων στη δομή των επιθηλιακών κυττάρων του σπειράματος και διαπιστώθηκε η χαρακτηριστική εικόνα της εξάλειψης των ποδίων των επιθηλιακών κυττάρων, μια αλλαγή που ήταν αναστρέψιμη όταν ακολουθούσε προσθήκη του πολυανιόντος ηπαρίνη.

Οι αλλαγές αυτές στη μορφολογία των ποδίων των επιθηλιακών κυττάρων του σπειράματος, που προκαλούνται από πολυκατιόντα, οφείλονται στην απώλεια του αρνητικού φορτίου του σπειράματος και συνοδεύονται με την εμφάνιση πρωτεϊνουρίας. Επιπλέον, οι μεταβολές αυτές είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε ωρισμένες καταστάσεις που συνοδεύονται από πρωτεϊνουρία,



και ειδικότερα το νεφρωσικό σύνδρομο στον άνθρωπο, και τη βαριά λευκωματουρία που προκαλείται σε πειραματόζωα μετά από χορήγηση πουρομυκίνης⁴⁰.

Σύμφωνα με τον Brenner, η απώλεια του αρνητικού φορτίου του σπειράματος, εκτός της σύντηξης των ποδίων που προκαλεί, οδηγεί σε λευκωματουρία λόγω της αυξημένης διήθησης των αρνητικά φορτισμένων ουσιών, όπως είναι οι πρωτεΐνες⁴⁰.

Τα πολυανιόντα του σπειράματος, εκτός από τη σημασία τους στη διαπερατότητα του σπειράματος, φαίνεται να έχουν και άλλες λειτουργίες⁵⁷. Έτσι, η εξουδετέρωση των πολυανιόντων που καλύπτουν τα ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα (σιαλογλυκοπρωτεΐνες) ή η καταστροφή τους με νευραμινιδάση, προκαλεί μεταβολές στη δομή των επιθηλιακών κυττάρων καθώς επίσης και αποκόλληση του επιθηλίου και του ενδοθηλίου από τη βασική μεμβράνη του σπειράματος⁵⁶, γεγονός που επιβεβαιώνει τη σημασία της παρουσίας τους στη διατήρηση της φυσιολογικής δομής και λειτουργίας του φραγμού διήθησης. Υπάρχουν ακόμη πειραματικές ενδείξεις ότι τα πολυανιόντα συμβάλλουν σημαντικά στην κατακράτηση και εναπόθεση στο τοίχωμα του σπειράματος ορισμένων κυκλοφορούντων αντιγόνων, αντισωμάτων και ανοσοσυμπλεγμάτων⁵⁸. Έτσι, όταν αυτά φέρουν θετικό ηλεκτρικό φορτίο, κατά τη διήθησή τους από το σπείραμα συνδέονται με τα πολυανιόντα της εξωτερικής στοιβάδας της βασικής μεμβράνης του σπειράματος με αποτέλεσμα την εναπόθεσή τους στην περιοχή αυτή (ιστολογική εικόνα επιμεμβρανώδους σπειραματονεφρίτιδας). Αντίθετα, όταν το ηλεκτρικό τους φορτίο είναι ουδέτερο ή αρνητικό τότε ή διηθούνται ελεύθερα ή εναποτίθενται στο μεσόγγειο⁵⁷. Αυτές οι διαφορές μπορεί να εξηγήσουν, τουλάχιστον μερικώς, την ετερογένεια των χαρακτηριστικών ιστολογικών ευρημάτων που παρατηρούνται στους διάφορους τύπους σπειραματονεφρίτιδας⁵⁷.

Μικρολευκωματινουρία

Τα ούρα φυσιολογικών ατόμων περιέχουν μικρές ποσότητες πρωτεΐνης. Υπολογίζεται ότι το 20% των πρωτεϊνών που ανευρίσκονται στα ούρα είναι λευκωματινή, 50% πρωτεΐνη Tamm-Horsfall, 10% ανοσοσφαιρίνη IgG, 8% μικρού M.W. πρωτεΐνες και 12% άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος³⁸ (Πίνακας 3).

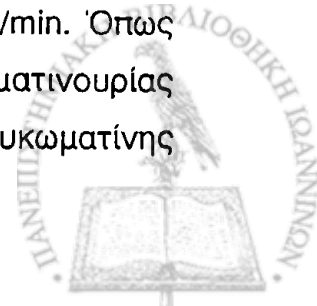


Πίνακας 3: Εκατοστιαία αναλογία των πρωτεϊνών που ανευρίσκονται στα ούρα φυσιολογικών παιδιών.³⁸

	<u>%</u>
Μεγάλου μοριακού βάρους πρωτεΐνες	
Λευκωματίνη	20
IgG	10
IgA	1
IgM	0.5
α ₁ -όξινη - γλυκοπρωτεΐνη	2
Τρανσφερίνη	2
Απποσφαιρίνη	0.3
Μικρού μοριακού βάρους πρωτεΐνες	
Ελαφρές αλυσίδες	7
Λυσοζύμη	0.5
β ₂ -μικροσφαιρίνη	0.07
Πρωτεΐνες των ουροφόρων οδών	
Πρωτεΐνη Tamm-Horsfall	50

Με τη χρήση ευαίσθητων μεθόδων είναι δυνατόν να μετρηθούν πολύ μικρές συγκεντρώσεις λευκωματίνης, ακόμη και στις περιπτώσεις εκείνες που με τις συνήθεις μεθόδους δεν ανιχνεύεται η παθολογική απέκκριση ολικής πρωτεΐνης στα ούρα. Ο όρος μικρολευκωματινουρία χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Viberti et al (1982)^{17,59} και αναφέρεται στην παθολογική απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα πριν ακόμη διαπιστωθεί πρωτεϊνουρία με τις συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις. Επομένως η μικρολευκωματινουρία αναφέρεται στην ανίχνευση χαμηλών συγκεντρώσεων λευκωματίνης στα ούρα που υπερβαίνουν τις φυσιολογικές τιμές και που διαπιστώνεται με ευαίσθητες εργαστηριακές εξετάσεις.

Σύμφωνα με τον Mogensen, η απέκκριση λευκωματίνης στα φυσιολογικά άτομα είναι μικρότερη του 30 mg/24ωρο, ενώ αντίστοιχα ο ρυθμός απέκκρισης δεν υπερβαίνει τα 20 μg/min⁶⁰. Στην περίπτωση της μικρολευκωματουρίας οι τιμές αυτές μπορεί να φτάσουν τα 300 mg/24ωρο ή αντίστοιχα τα 200 mg/min. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4, τα κατώτερα και ανώτερα όρια της μικρολευκωματινουρίας μπορεί να καθοριστούν επίσης από το ηλικίο της συγκέντρωσης της λευκωματίνης



προς την κρεατινίνη των ούρων, καθώς και με τη συγκέντρωση της λευκωματίνης στα πρώτα πρωινά ούρα.

Πίνακας 4: Παθολογικές τιμές τεσσάρων διαφορετικών παραμέτρων βάσει των οποίων ορίζεται η μικρολευκωματινουρία (κατώτερα και ανώτερα όρια της μικρολευκωματινουρίας).⁶⁰

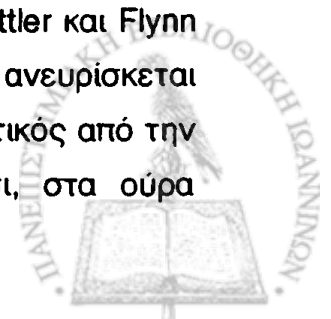
• Απόκκριση λευκωματίνης σε ούρα 24-ώρου	30-300 mg/24hr
• Ρυθμός απέκκρισης λευκωματίνης (AER)	20-200μg/min
• Πηλίκο λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων (A/Cr)	30-300 μg/g
• Συγκέντρωση λευκωματίνης (πρώτα πρωινά ούρα)	3-30 mg%

Η μικρολευκωματινουρία έχει μελετηθεί ιδιαίτερα εκτενώς σε διαβητικούς ασθενείς και έχει βρεθεί ότι αποτελεί πρώιμο εύρημα ανάπτυξης διαβητικής νεφροπάθειας, πριν ακόμη εμφανιστεί πρωτεϊνουρία¹⁷. Ακόμη έχει διαπιστωθεί ότι η μικρολευκωματινουρία σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να υποχωρήσει με κατάλληλο μεταβολικό έλεγχο της νόσου.

Για την ποσοτική μέτρηση της μικρολευκωματινουρίας στα ούρα έχουν εφαρμοστεί διάφοροι μέθοδοι. Οι πρώτες μετρήσεις έγιναν με RIA⁶¹ και κυκλοτερή ανοσοδιάχυση⁶², με νεώτερες όμως μεθόδους, όπως η ανοσοενζυματική μέθοδος (ELISA), είναι δυνατόν να μετρηθεί η λευκωματίνη ακόμη σε πολύ μικρότερες συγκεντρώσεις (μg%)⁶³. Εκτός από τις ποσοτικές μεθόδους ανίχνευσης της μικρολευκωματινουρίας, έχει χρησιμοποιηθεί και η ημιποσοτική μέθοδος Microalbumtest που είναι χρωματομετρική μέθοδος ανίχνευσης λευκωματίνης σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες του 3-4 mg%⁶⁴. Το μειονέκτημα όμως αυτής της μεθόδου είναι ότι δε δίνει ακριβή ποσοτική εκτίμηση του ρυθμού απέκκρισης της λευκωματίνης⁶⁵.

5. ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΑ

Το 1950, ο Friberg διαπίστωσε αυξημένα ποσά πρωτεϊνών στα ούρα εργατών που είχαν εκτεθεί σε σκόνη καδμίου για μακρά χρονική περίοδο⁶⁶. Οι Buttler και Flynn (1958) έδειξαν για πρώτη φορά, ότι ο τύπος της πρωτεϊνουρίας που ανευρίσκεται σε ασθενείς με διαταραχή των νεφρικών σωληναρίων είναι διαφορετικός από την πρωτεϊνουρία που συνοδεύεται από σπειραματική βλάβη⁶⁷. Έτσι, στα ούρα



ασθενών με νοσήματα των νεφρικών σωληναρίων, βρήκαν σε ηλεκτροφόρηση επί χάρτου αυξημένη συγκέντρωση των α_2 σφαιρινών, που ήταν ίση ή μεγαλύτερη της συγκέντρωσης της λευκωματίνης. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από άλλους ερευνητές, και έδειξαν ότι στη σωληναριακή πρωτεϊνουρία η ηλεκτροφορητική κινητικότητα των πρωτεϊνών των ούρων βρίσκεται κυρίως μεταξύ των α_2 και β σφαιρινών⁶⁸.

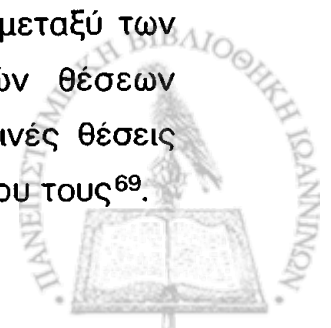
Όπως και στη σπειραματική πρωτεϊνουρία, πολλές νεφρικές παθήσεις μπορεί να προκαλέσουν σωληναριακή πρωτεϊνουρία. Σ' αυτές περιλαμβάνονται: το σύνδρομο Fanconi, η κυστίνωση, η νόσος του Wilson, η σωληναριακή οξέωση, η Βαλκανική νεφροπάθεια, το πολλαπλούν μυέλωμα, η χρόνια δηλητηρίαση με κάδμιο, και η τοξικότητα από αμινογλυκοσίδες⁴⁹.

Έχουν διατυπωθεί δύο θεωρίες σχετικά με το μηχανισμό που, σε σωληναριακού τύπου πρωτεϊνουρία, οι πρωτεΐνες που αποβάλλονται στα ούρα είναι μικρού μοριακού βάρους. Η πρώτη θεωρία υποστηρίζει το μη εκλεκτικό και η δεύτερη τον εκλεκτικό μηχανισμό επαναρρόφησης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο.

Η πρώτη θεωρία βασίζεται στην υπόθεση ότι οι πρωτεΐνες μικρού M.B διηθούνται από το φυσιολογικό σπείραμα σε μεγαλύτερη έκταση απ' ότι οι πρωτεΐνες με μέγεθος ίσο ή μεγαλύτερο της λευκωματίνης. Κατ' αυτόν τον τρόπο, οι χαμηλού M.B πρωτεΐνες προσφέρονται για σωληναριακή επαναρρόφηση, με ένα **μη εκλεκτικό** μηχανισμό, σε μεγαλύτερες ποσότητες από ότι οι πρωτεΐνες μεγαλύτερου M.B.⁵¹ Επομένως, σε περίπτωση ελάττωσης της ικανότητας του σωληναρίου για την επαναρρόφηση πρωτεϊνών, θα αυξηθεί η απέκκριση πρωτεϊνών μικρού M.B.

Η δεύτερη θεωρία, όπως υποστηρίχθηκε από τον Peterson²², δέχεται ότι οι μικρότερου M.B πρωτεΐνες επαναρροφώνται σε μεγαλύτερο βαθμό (δηλ. **εκλεκτικώς**) από τα εγγύς σωληνάκια, και έτσι παρουσιάζουν μεγαλύτερη απέκκριση στα ούρα σε περιπτώσεις βλάβης του σωληναρίου. Αυτή η θεωρία βασίζεται στην παρατήρηση ότι μερικοί ασθενείς με σωληναριακή πρωτεϊνουρία παρουσιάζουν σημαντική αύξηση της απέκκρισης της β_2 -μικροσφαιρίνης, ενώ η απέκκριση της λευκωματίνης είναι φυσιολογική.

Ο Bernard (1987) σε in vivo μελέτες με ποντίκια, δεν συμφωνεί με τον εκλεκτικό μηχανισμό επαναρρόφησης και προτείνει ότι υπάρχει *ανταγωνισμός* μεταξύ των μικρού και μεγάλου M.B πρωτεϊνών για την κατάληψη κοινών θέσεων επαναρρόφησης⁶⁹. Η συγγένεια των πρωτεϊνών προς αυτές τις κοινές θέσεις εξαρτάται από το ηλεκτρικό φορτίο, το μέγεθος και το σχήμα του μορίου τους⁶⁹.



Μικρού μοριακού βάρους πρωτεΐνες

Η σωληναριακή πρωτεϊνουρία χαρακτηρίζεται από αυξημένη απέκκριση στα ούρα πρωτεϊνών με μικρό μοριακό βάρος⁶⁷. Το μοριακό βάρος αυτών των πρωτεϊνών είναι μικρότερο των 40.000 daltons²¹, γιατί και διέρχονται σχεδόν ελεύθερα από το νεφρικό σπείραμα. Όμως, παρά τη σχεδόν πλήρη διήθησή τους από το σπείραμα, μόνο ελάχιστα ποσά αυτών των πρωτεϊνών απεκκρίνονται στα ούρα, λόγω της μεγάλης επαναρρόφησής τους στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Επί πλέον, η ικανότητα επαναρρόφησης των περισσότερων από αυτές τις πρωτεΐνες μπορεί να είναι ακόμη και μεγαλύτερη από την ποσότητα αυτών που έχουν διηθηθεί (Filtered load), με αποτέλεσμα η επαναρρόφησή τους να μπορεί να ανέλθει μέχρι και το 100%⁷⁰.

Αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα των πρωτεϊνών με μικρό μοριακό βάρος (MMB) αποτελούν ένδειξη μειωμένης σπειραματικής διήθησης, επειδή η διήθησή τους σε φυσιολογικές καταστάσεις είναι πλήρης και ο μεταβολισμός τους γίνεται σχεδόν αποκλειστικά στους νεφρούς.

Αντιθέτως, σε νόσους του νεφρικού σωληναρίου παρατηρείται αυξημένη απέκκριση αυτών των πρωτεϊνών στα ούρα, επειδή μειώνεται η επαναρρόφησή τους στο νεφρικό σωληνάριο. Αυτή η αύξηση της απέκκρισης στα ούρα των MMB πρωτεϊνών αποτελεί τη βάση για τη χρήση τους στη διάγνωση των νόσων εκείνων που προσβάλλουν το νεφρικό σωληνάριο (σωληναριακού τύπου πρωτεϊνουρία).

Οι πρωτεΐνες MMB που έχουν περισσότερο μελετηθεί είναι : η β₂-μικροσφαιρίνη, η δεσμευτική πρωτεΐνη της ρετινόλης ή α₂-μικροσφαιρίνη, η α₁-μικροσφαιρίνη και η λυσοζύμη ή μουραμιδάση (Πίνακας 5).

Πίνακας 5: Οι κύριες πρωτεΐνες μικρού μοριακού βάρους (MB<40.000 daltons), το μοριακό τους βάρος και η βιολογική τους λειτουργία.

Πρωτεΐνη	Μοριακό Βάρος (daltons)	Λειτουργία
β ₂ -μικροσφαιρίνη β ₂ -m	11.600	Υπομονάδα του HLA
Δεσμευτική πρωτεΐνη της ρετινόλης RBP ή α ₂ -m	21.200	Μεταφορά της βιταμίνης A
α ₁ -μικροσφαιρίνη α ₁ -m	24.800 - 31.000	Άγνωστη
Λυσοζύμη	14.400	Ενζυμο βακτηριόλυσης



Η πιο γνωστή από όλες τις MMB πρωτεΐνες είναι η λυσοζύμη. Η ανακάλυψη αυτής της πρωτεΐνης έγινε το 1922 από τον Alexander Fleming και η ίδια αποτελεί ένζυμο που προκαλεί λύση του τοιχώματος των βακτηριδίων. Από τις άλλες πρωτεΐνες με μικρό μοριακό βάρος, η β_2 -μικροσφαιρίνη και η δεσμευτική πρωτεΐνη της ρετινόλης (RBP) χρησιμοποιούνται περισσότερο στην κλινική πράξη. Αντιθέτως, η απέκκριση της α_1 -μικροσφαιρίνης δεν προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα στην αξιολόγηση της σωληναριακής πρωτεϊνουρίας, επειδή μπορεί να αυξηθεί και σε νόσους που προσβάλλουν το σπείραμα²¹.

Άλλες MMB πρωτεΐνες, που όμως δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς ως δείκτες σωληναριακής βλάβης είναι: η ριβονουκλεάση, οι ελεύθερες κάππα αλυσίδες των ανοσοσφαιρινών και η πρωτεΐνη 1 των ούρων (UP1).

Η αυξητική ορμόνη, παραθορμόνη και η ινσουλίνη είναι μεν πρωτεΐνες MMB, που παρουσιάζουν αυξημένη απέκκριση στα ούρα σε περιπτώσεις νεφρικής σωληναριακής νόσου, αλλά δε θεωρούνται ειδικοί δείκτες σωληναριακής βλάβης²¹.

6. ΙΣΤΙΚΗ ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΑ-ΝΕΦΡΙΚΑ ΑΝΤΙΓΟΝΑ ΟΥΡΩΝ

Ορισμένες πρωτεΐνες των φυσιολογικών αλλά και των παθολογικών ούρων δεν προέρχονται αποκλειστικά από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Το 1935, ο Gilman περιέγραψε αυτές τις πρωτεΐνες που δεν προέρχονται από το πλάσμα, τις οποίες απομόνωσε από τα ούρα ασθενών με προχωρημένη χρόνια σπειραματονεφρίτιδα⁷¹. Ο ίδιος ισχυρίστηκε ότι οι πρωτεΐνες αυτές αποτελούσαν αντιγόνα που ανευρίσκονταν σε νεφρούς οι οποίοι είχαν υποστεί αυτόλυση και όχι σε φυσιολογικούς νεφρούς⁷². Το 1960 ο Antoine με τη χρήση ειδικών κατά των νεφρών αντιορρών, διαπίστωσε την παρουσία στα ούρα αντιγόνων που προερχόταν από φυσιολογικούς νεφρούς, και βρήκε ότι η παρουσία αυτών των αντιγόνων ήταν πιο έκδηλη σε περιπτώσεις νεφροπάθειας από έλλειψη καλίου⁷².

Την ύπαρξη τέτοιων μακρομορίων στα ούρα, που δεν αποτελούσαν συστατικά του πλάσματος, περιέγραψαν ο Grant (1959)⁷³ και ο King και Boyce (1963)⁷², ενώ ο Antoine (1968) ονόμασε αυτή την παθολογική απέκκριση ιστικών μακρομορίων (tissue like) ως **ιστουρία** (histuria), και πρότεινε τη νεφρική βλάβη ως την πιο πιθανή αιτία⁷².



Αυτές οι πρωτεΐνες των ούρων διαφέρουν ανοσοχημικά από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ονομάζονται **ιστικά αντιγόνα**, επειδή ανιχνεύονται ορολογικά και ανοσοϊστοχημικά με αντιορούς ιστών. Τα ιστικά αντιγόνα είναι είτε ειδικά του οργάνου από όπου προέρχονται, είτε προέρχονται από ιστούς του οργανισμού, π.χ. από τη βασική μεμβράνη ή το κολλαγόνο. Σύμφωνα με αυτές τις παρατηρήσεις, ο Rosenmann θεωρεί την παρουσία ιστικών αντιγόνων στα ούρα ως την τρίτη αιτία παθολογικής πρωτεϊνουρίας, εκτός της σπειραματικής και σωληναριακής πρωτεϊνουρίας⁷⁴. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με νεοπλασίες, έχει περιγραφεί η παρουσία στα ούρα αντιγόνων ειδικών κατά του νεοπλάσματος (tumor specific antigens), όπως π.χ. το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) και η αλφα-εμβρυϊκή πρωτεΐνη (α FP).

Σχετικά με τα ιστικά αντιγόνα νεφρικής προέλευσης, αυτά μπορεί να υπάρχουν τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις. Η παρουσία μικρής ποσότητας νεφρικών αντιγόνων στα ούρα (π.χ. αντιγόνα του σωληναρίου) οφείλεται στη φυσιολογική διαδικασία κυτταρικής ανάπλασης και απόπτωσης κυττάρων, ενώ η παθολογικά αυξημένη απέκκρισή τους οφείλεται σε κυτταρική καταστροφή, νέκρωση ή αυξημένη αναγέννηση του προσβεβλημένου τμήματος του νεφρού⁷⁴.

Ιστική πρωτεϊνουρία νεφρικής προέλευσης μπορεί να περιλαμβάνει: υλικό της βασικής μεμβράνης, υλικό του σπειράματος ή και μια ποικιλία ενζύμων και πρωτεϊνών του νεφρικού σωληναρίου. Ειδικότερα, τα ιστικά αντιγόνα που απεκκρίνονται σε σωληναριακές βλάβες, μπορεί να προέρχονται ή από το εγγύς ή από το άπω εσπειραμένο σωληνάριο (Πίνακας 6). Η πρωτεΐνη Tamm-Horsfall προέρχεται από το άπω εσπειραμένο σωληνάριο⁴⁸. Οι πρωτεΐνες (αντιγόνα) του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου προέρχονται είτε από τα λυσοσώματα (π.χ. το ένζυμο β-NAG), είτε από συστατικά του κυτταροσκελετού (ακτίνη, καλμοδουλίνη), ή από ένζυμα του κυτταροπλάσματος (π.χ. LDH) ή από ένζυμα (αντιγόνα) της ψηκτροειδούς παρυφής π.χ. αλκαλική φωσφατάση, αμινοπεπτιδάση και δεσμευτική πρωτεΐνη της δεαμινάσης της αδενοσίνης (ADBP)⁷⁵.



Πίνακας 6: Ιστική πρωτεΐνουρία με προέλευση το νεφρικό σωληνάριο: Απέκκριση ενζύμων και πρωτεϊνών, σε αντιστοιχία με την κυτταρική τους προέλευση.⁷⁵

**Ιστική πρωτεΐνουρία
με προέλευση το νεφρικό σωληνάριο**

α) Πρωτεΐνες του εγγύς σωληναρίου

- Γαλακτική δεϋδρογενάση, Τρανσφεράση της γλουταθειόνης
- Άκτινη, Βιλίνη, Φιμπρίνη, Φοδρίνη, Καλμοδουλίνη
- β-N-ακετυλο-γλυκοζαμινιδάση (β-NAG),
- Na-K ATPάση
- Αμινοπεπτιδάση της Αλανίνης (AAP),
γ-γλουταμυλτρανσπεπτιδάση (GGT),
Διπεπτιδυλ-αμινοπεπτιδάση IV,
Πρωτεΐνη SGP-240, Αλκαλική φωσφατάση,
Ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης (ACE)
Συνδετική Πρωτεΐνη της Δεαμινάσης της Αδενοσίνης (ADBP)

Προέλευση

- Κυτταρόπλασμα
- Κυτταροσκελετός
- Λυσοσώματα
- Πλάγιο-βασική μεμβράνη
- Μεμβράνη της
ψηκτοειδούς παρυφής

β) Πρωτεΐνες του άπω σωληναρίου

- Tamm-Horsfall πρωτεΐνη
- Καλλικρεΐνη

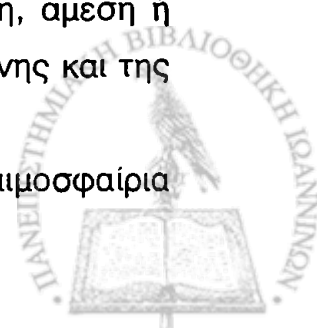
Προέλευση

- Παχύ ανιόν σκέλος της
αγγύλης του Henle
 - Άπω σωληνάριο
-

7. ΣΥΝΔΕΤΙΚΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΤΗΣ ΔΕΑΜΙΝΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΝΟΣΙΝΗΣ (ADBP)

Η συνδετική πρωτεΐνη της δεαμινάσης της αδενοσίνης (ADBP) είναι πρωτεΐνη της ψηκτροειδούς παρυφής του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Η πρωτεΐνη αυτή συνδέεται με το ένζυμο δεαμινάση της αδενοσίνης (ADA). Το ένζυμο ADA κωδικοποιείται από το μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 20, και η δράση του είναι να καταλύει τη μη αντιστρεπτή απαμίνωση της αδενοσίνης ή δεοξυαδενοσίνης σε ινοσίνη ή δεοξυινοσίνη. Έλλειψη του ενζύμου αυτού έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό περίπου 15% των περιπτώσεων βαριάς μεικτής ανοσοανεπάρκειας⁷⁶⁻⁷⁸. Η ανοσοανεπάρκεια αυτή θεωρείται ότι οφείλεται στην τοξική επίδραση, άμεση ή έμμεση, που έχει επί των λεμφοκυττάρων η συσσώρευση της αδενοσίνης και της δεοξυαδενοσίνης⁷⁸.

Το ένζυμο ADA υπάρχει σε πολλές μοριακές μορφές. Στα ερυθρά αιμοσφαίρια



του ανθρώπου το ADA είναι μια απλή πολυπεπτιδική αλυσίδα μοριακού βάρους 36.000-38.000, ενώ στα νεφρά, το ήπαρ και το σπλήνα εμφανίζεται σε μορφές με μεγαλύτερο M.B., που κυμαίνεται μεταξύ 220.000 και 444.000⁷⁹⁻⁸⁰. Πιστεύεται ότι οι μεγαλύτερες αυτές μορφές του ADA αποτελούν σύμπλεγμα μιας μορφής που έχει μέγεθος παρόμοιο με το ADA των ερυθρών αιμοσφαιρίων και που είναι συνδεδεμένο με μια άλλη μεγαλύτερη μορφή του ενζύμου⁷⁹.

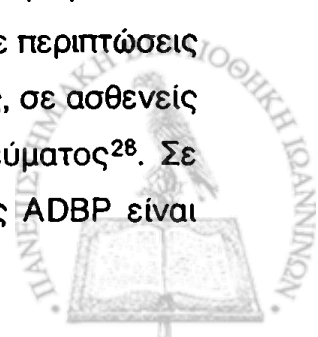
Η συνδετική πρωτεΐνη του ενζύμου ADA, δηλαδή η ADBP, αρχικά είχε βρεθεί στο κυτταρόπλασμα ιστών, όπως των νεφρών, του ήπατος και των πνευμόνων, και για το λόγο αυτό χαρακτηρίστηκε ως διαλυτή πρωτεΐνη. Αργότερα όμως βρέθηκε και στην κυτταρική μεμβράνη των ινοβλαστών και άλλων κυτταρικών σειρών, όπως του πλακούντα και των νεφρών. Ο Andy (1982)⁸¹ έδωσε την εξήγηση ότι η διαλυτή μορφή σχηματίζεται μετά από πρωτεόλυση της μεμβρανικής μορφής σε περίπτωση ιστικής καταστροφής. Βιοσυνθετικές μελέτες έδειξαν ότι η ADBP αρχικά συντίθεται σε πρόδρομη μορφή (M.B. 110.000) που σε 30-60 min μετατρέπεται σε ώριμη μορφή (M.B.120.000) με την προσθήκη ολιγοσακχαρικών αλυσίδων⁸¹.

Με τη βοήθεια μονοκλωνικών αντισωμάτων από καρκινικά κύτταρα νεφρού, έγινε ταυτοποίηση της ADBP από τον Andy (1984)⁸¹. Δύο μονοκλωνικά αντισώματα, το Uro-4 και το Uro-4a, αναγνωρίζουν δύο διαφορετικούς επιτόπους (αντιγονικούς προσδιοριστές) της ADBP. Η ανίχνευση γίνεται με τη μέθοδο ELISA.

Μελέτες τα τελευταία χρόνια έδειξαν ότι η ADBP είναι *το ίδιο μόριο με την πρωτεΐνη CD26*⁸², καθώς και με το ένζυμο διπεπτιδυλ-πεπτιδάση IV (DDP-IV)⁸³. Επίσης έχει βρεθεί ότι η πρωτεΐνη CD26, όπως επίσης και το ένζυμο ADA, εκφράζονται στην επιφάνεια των T λεμφοκυττάρων και ότι με τη σύνδεσή τους επιτυγχάνεται η ενεργοποίηση του T λεμφοκυττάρου⁸². Ακόμη, σύμφωνα με τα ευρήματα πολύ πρόσφατης μελέτης (1998), η πρωτεΐνη CD26 (MB:110.000) αποτελεί υποδοχέα για την ADA και υποστηρίζεται ότι παίζει βασικό ρόλο στη λειτουργία του λεμφοκυττάρου και την ανοσορύθμιση⁸⁴.

Κλινική σημασία της ADBP

Η ADBP είναι δείκτης βλάβης του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και ειδικότερα της ψηκτροειδούς παρυφής. Υψηλές τιμές έχουν βρεθεί σε περιπτώσεις οξείας σωληναριακής νέκρωσης, σε τοξικότητα από αμινογλυκοσίδες, σε ασθενείς με πυελονεφρίτιδα και σε περιπτώσεις απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος²⁸. Σε φυσιολογικά άτομα και σε ασθενείς με σπειραματοπάθειες οι τιμές ADBP είναι



χαμηλές. Στην οξεία σωληναριακή νέκρωση οι τιμές που μετρήθηκαν ήταν υψηλές. Επί πλέον, παρατηρήθηκε ότι σε περίπτωση βελτίωσης μετά από οξεία σωληναριακή νέκρωση, η πτώση της ADBP εμφανίζεται πιο νωρίς από την πτώση της κρεατινίνης ορού²⁸.

Σε μελέτες ασθενών στους οποίους χορηγούνταν γενταμικίνη, παρατηρήθηκε αύξηση της ADBP, τόσο σε αυτούς που εμφάνιζαν κλινική τοξικότητα (όπως αυτή διαπιστώθηκε με την αύξηση της κρεατινίνης ορού σε διπλάσιες περίπου τιμές), όσο και στους ασθενείς χωρίς ενδείξεις τοξικότητας. Έτσι, η ανεύρεση υψηλής τιμής της ADBP σε ασθενείς που λαμβάνουν γενταμικίνη, δεν είναι δείκτης τοξικότητας. Αντιθέτως, ο προσδιορισμός της ADBP μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με γενταμικίνη και εμφανίζουν νεφρική ανεπάρκεια. Στις περιπτώσεις που η ADBP βρεθεί φυσιολογική, τότε αποκλείεται η γενταμικίνη ως αιτία της νεφρικής ανεπάρκειας²⁸.

Ακόμη, διαφορές στην απέκκριση της ADBP έχουν βρεθεί σε ασθενείς με πυελονεφρίτιδα σε σύγκριση με ασθενείς με κυστίτιδα. Οι τιμές της πρώτης ομάδας βρέθηκαν υψηλότερες σε σύγκριση με τη δεύτερη ομάδα²⁸.

ADBP και νεφρική μεταμόσχευση

Η νεφρική διαταραχή του μοσχεύματος μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να οφείλεται σε μια από τις παρακάτω αιτίες:

- Σωληναριοενδιάμεση βλάβη κυτταρικής απόρριψης.
- Αγγειακή απόρριψη.
- Τεχνικές επιπλοκές στο μόσχευμα από την εγχείρηση.
- Φαρμακευτική τοξικότητα (κυκλοσπορίνη, γενταμικίνη).
- Σπειραματοπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό.
- Πυελονεφρίτιδα.
- Υποτροπιάζουσα νεφρική νόσος.

Σύμφωνα με την Tolckoff-Rubin²⁸, η μέτρηση της ADBP, που είναι μια αναίμακτη δοκιμασία, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε μεταμοσχευμένους ασθενείς για τη διάγνωση ορισμένων παθολογικών καταστάσεων όπως:

- α) την πρώιμη διάγνωση της απόρριψης του μοσχεύματος
- β) τη διάκριση μεταξύ των διαφόρων μορφών βλάβης του μοσχεύματος και
- γ) την εκτίμηση της ανταπόκρισης του ασθενούς με συμπτώματα απόρριψης του μοσχεύματος, στη συγκεκριμένη θεραπεία που υποβάλλεται.



Η Tolckoff-Rubin et al (1987) μελέτησαν ασθενείς με απόρριψη μοσχεύματος και βρήκαν αυξημένες τιμές ADBP 1-7 ημέρες πριν την κλινική διάγνωση της απόρριψης και την αύξηση της κρεατινίνης ορού.⁸⁵ Επίσης διαπίστωσαν αύξηση της ADBP των ούρων στην ομάδα μεταμοσχευμένων ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία αντιαπόρριψης με υψηλές δόσεις κυκλοσπορίνης και είχαν τοξικά επίπεδα κυκλοσπορίνης στον ορό. Τα επίπεδα της ADBP επανέρχονταν σύντομα στα φυσιολογικά όρια μετά τη μείωση της δόσεως της κυκλοσπορίνης⁸⁵.

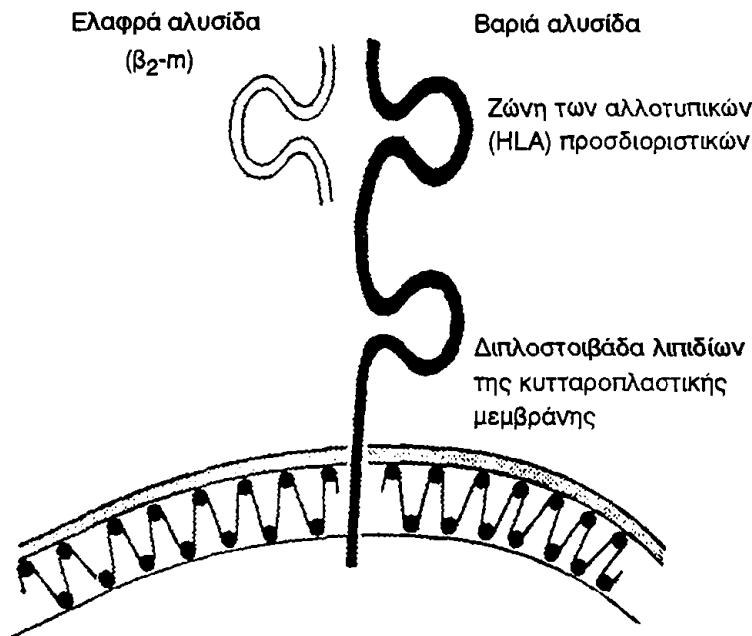
Πρέπει να τονιστεί όμως ότι η μέτρηση της ADBP σε περιπτώσεις νεφρικής μεταμόσχευσης δεν αποτελεί την τελική απάντηση. Είναι γνωστό ότι η προσβολή του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου μετά τη νεφρική μεταμόσχευση μπορεί να είναι το αποτέλεσμα όχι μόνο μιας αλλά διαφόρων παθολογικών καταστάσεων, όπως π.χ. οξεία σωληναριακή νέκρωση, οξεία απόρριψη, τοξικότητα κυκλοσπορίνης, κ.λ.π. Επομένως η μέτρηση της ADBP στα ούρα δε μπορεί να διακρίνει μεταξύ αυτών των καταστάσεων. Για τη διαφορική διάγνωση ίσως να βοηθούσε η ανάπτυξη δοκιμασιών με μονοκλωνικά αντισώματα (mAb), που θα μπορούσαν να ανιχνεύσουν και άλλα αντιγόνα, π.χ. αντιγόνα του σπειράματος και του άπω εσπειραμένου σωληναρίου.

8. β_2 -ΜΙΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΗ

Η β_2 -μικροσφαιρίνη (β_2 -m) είναι μια πρωτεΐνη με M.B. 11.800 που απομονώθηκε για πρώτη φορά από τους Bergård και Bean το 1968 από τα ούρα ασθενών με νόσο του Wilson και χρόνια δηλητηρίαση με κάδμιο⁸⁶. Και οι δύο αυτές νόσοι εμφανίζουν σωληναριακού τύπου πρωτεϊνουρία.

Από δομικής πλευράς η β_2 -m έχει ομοιότητα με τη σταθερή περιοχή των βαριών αλυσίδων των ανοσοσφαιρινών και αποτελεί την ελαφρά αλυσίδα (Εικ. 5) των αντιγόνων τάξεως I του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (HLA-A, B, C)⁸⁷⁻⁸⁹. Τα αντιγόνα αυτά ευρίσκονται στην επιφάνεια όλων των εμπύρηνων κυττάρων τα οποία συνθέτουν αντιγόνα ιστοσυμβατότητας⁹⁰.





Εικ. 5: Σχηματική παράσταση του συστήματος HLA, με τη βαριά αλυσίδα να εισέρχεται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη και την ελαφρά αλυσίδα (β₂-μικροσφαιρίνη) συνδεδεμένη με την βαριά αλυσίδα²⁴.

Η β₂-m αν και αποτελεί μέρος του αντιγόνου του συστήματος HLA, δεν κωδικοποιείται από το ίδιο γονίδιο με τη βαριά αλυσίδα του αντιγόνου HLA. Έτσι, το γονίδιο της β₂-m ευρίσκεται στο χρωμόσωμα 15, ενώ το γονίδιο της βαριάς αλυσίδας του αντιγόνου HLA ευρίσκεται στο χρωμόσωμα 6⁹¹.

Με τη σύνδεση της β₂-m με τη βαριά αλυσίδα των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας επιτυγχάνεται η ορολογική ειδικότητα των αντιγόνων αυτών. Κατά τη διαδικασία του καταβολισμού των HLA αντιγόνων της επιφάνειας των κυττάρων, η β₂-m αποσυνδέεται από τη βαριά αλυσίδα και απαντάται πλέον σε ελεύθερη μορφή στο πλάσμα⁹¹.

Επειδή η β₂-m αποτελεί συστατικό του συστήματος HLA, ανευρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων. Σε φυσιολογικά άτομα ανευρίσκεται και στο αίμα και στα ούρα. Περίπου 95% της ελεύθερης β₂-m στον ορό διηθείται από το νεφρικό σπείραμα και στη συνέχεια επαναρροφείται σχεδόν πλήρως (99.9%) από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Εντός του εγγύς σωληναρίου η β₂-m εισέρχεται με ενδοκύττωση, ενώνεται με το ενδοκυτταρικό κυστίδιο και στη συνέχεια γίνεται η αποδόμησή της σε αμινοξέα στα λυσοσώματα²⁴.



Σε περίπτωση βλάβης του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου αυξάνεται η απέκκρισή της στα ούρα. Με βάση αυτό το εύρημα γίνεται η διαφορική διάγνωση μεταξύ σπειραματικής και σωληναριακής βλάβης.

Αυξημένα επίπεδα β_2 -m στον ορό αντανακλούν είτε το ρυθμό της σύνθεσής της και της απελευθέρωσής της στην κυκλοφορία, είτε το ρυθμό της αποβολής της στα ούρα. Όταν η σπειραματική διήθηση είναι φυσιολογική και τα επίπεδα της β_2 -m στο αίμα είναι αυξημένα, σημαίνει ότι υπάρχει υπερπαραγωγή της β_2 -m. Τέτοιες παθολογικές καταστάσεις είναι οι διάφορες λεμφοπαραγωγικές νόσοι⁸⁷ (πολλαπλούν μυέλωμα, Hodgkin και non Hodgkin λέμφωμα, χρόνια λεμφογενής λευχαιμία), και νόσοι του κολλαγόνου (ρευματοειδής αρθρίτιδα, ερυθηματώδης λύκος, σύνδρομο Sjögren)^{24,92}.

Η ημερήσια παραγωγή της β_2 -m στους ενήλικους κυμαίνεται μεταξύ 150-200 mg/24ωρο με μέση συγκέντρωση στον ορό 2.0 mg/l (εύρος 1.0-2.7mg/l)²⁴. Η φυσιολογική απέκκρισή της στα ούρα είναι περίπου 370 μg/24ωρο²⁴.

Ο κερκάρδιος ρυθμός της απέκκρισης της β_2 -m μελετήθηκε σε φυσιολογικά άτομα και σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο και βρέθηκε ότι και στις δύο περιπτώσεις, οι τιμές της ήταν υψηλότερες κατά την ημέρα απ' ό,τι την νύχτα⁹³.

Επειδή η β_2 -m διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα, υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ της β_2 -m και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR)⁹¹. Όταν μειώνεται η GFR, η β_2 -m και η κρεατινίνη του ορού αυξάνουν αναλογικά. Επειδή μόνο το 1% της συνολικής β_2 -m στον ορό απομακρύνεται με εξωνεφρικούς οδούς, η μέτρηση των επιπέδων της β_2 -m στον ορό μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της GFR. Μοναδική εξαίρεση αποτελούν οι παθολογικές περιπτώσεις που παρουσιάζουν αυξημένη παραγωγή της β_2 -m και επομένως δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί η β_2 -m του ορού για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας⁹¹.

Η β_2 -m έχει χρησιμοποιηθεί και ως δείκτης ωρίμανσης του νεφρικού σωληναρίου σε νεογνά με ηλικία κύησης 32-41 εβδομάδων. Η κλασματική απέκκρισή της στα ούρα είναι πολύ αυξημένη κατά την 32^η εβδομάδα της κύησης, και στην συνέχεια μειώνεται σταδιακά και φθάνει σε σταθερά επίπεδα κατά την 35^η εβδομάδα της κύησης⁹⁴. Τα ευρήματα αυτά, που έχουν επιβεβαιωθεί από διάφορους ερευνητές⁹⁵, συνηγορούν στο ότι η σωληναριακή ωρίμανση στο έμβρυο καθυστερεί σε σχέση με τη σπειραματική, και ότι η ισορροπία μεταξύ της σπειραματικής και σωληναριακής λειτουργίας αρχίζει να επιτυγχάνεται μετά την 35^η εβδομάδα κύησης.



Έχει προταθεί ότι υπάρχει νεφρικός ουδός στην επαναρρόφηση της β_2 -m. Σύμφωνα με τον Wibell και Enrin (1973) η μέγιστη επαναρρόφηση της β_2 -m παρατηρείται όταν η συγκέντρωσή της στο αίμα είναι 4.5 mg/l ⁹⁶. Υπάρχει όμως διχογνωμία στην πρόταση αυτή διότι άλλοι ερευνητές που μελέτησαν ασθενείς με το ηπατονεφρικό σύνδρομο, δε διαπίστωσαν αύξηση της απέκκρισης της β_2 -m στα ούρα ακόμη και σε ασθενείς στους οποίους η συγκέντρωση της β_2 -m στον ορό ήταν κατά πολύ υψηλότερη από 4,5 mg/l ⁹⁷.

Η απέκκριση της β_2 -m μελετήθηκε σε ασθενείς με νεφροτοξικότητα από αμινογλυκοσίδες και παρατηρήθηκε παθολογικά αυξημένη απέκκριση στα ούρα περίπου 5 ημέρες πριν ακόμη παρατηρηθεί αύξηση της κρεατινίνης του ορού ⁹⁸⁻⁹⁹.

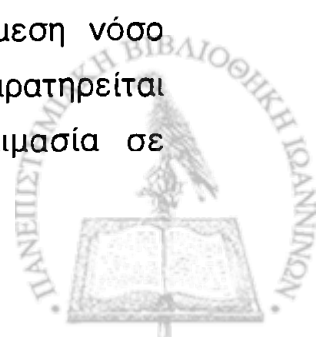
Από τα βαριά μέταλλα, το κάδμιο έχει μελετηθεί εκτενώς και έχει βρεθεί ότι προσβάλλει το εγγύς σωληνάριο με αποτέλεσμα την εμφάνιση σωληναριακής πρωτεϊνουρίας. Έτσι, αυξημένη απέκκριση της β_2 -m έχει βρεθεί σε εργαζόμενους σε βιομηχανίες με κάδμιο καθώς επίσης και σε χρόνιες δηλητηριάσεις με υδράργυρο, όπως στη νόσο Minamata ¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Αυτή η νόσος εμφανίζεται ενδημικά στη Νότιο Ιαπωνία, όπου ο κύκλος μόλυνσης αρχίζει με τη μόλυνση φυτών που μεγαλώνουν κοντά σε βιομηχανίες υδραργύρου, ακολουθεί η μόλυνση ψαριών από τα φυτά και τελικά μολύνεται ο άνθρωπος από την κατανάλωση μολυσμένων ψαριών.

Αυξημένη απέκκριση της β_2 -m έχει βρεθεί και σε λοιμώξεις του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος σε σχέση με λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού ¹⁰².

Η απέκκριση της β_2 -m έχει μελετηθεί και σε ασθενείς με μεταμόσχευση του νεφρού. Σε περίπτωση επιτυχίας της μεταμόσχευσης, τα επίπεδα της β_2 -m στον ορό και στα ούρα είναι φυσιολογικά, ενώ σε περιπτώσεις απόρριψης του μοσχεύματος τα επίπεδα της β_2 -m αυξάνονται νωρίς, πολύ πριν παρατηρηθεί αύξηση της κρεατινίνης του ορού ¹⁰³.

Ακόμη, έχει διαπιστωθεί ότι αυξημένα επίπεδα της β_2 -m στον ορό ευθύνονται για το σχηματισμό αμυλοειδούς σε περιπτώσεις ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται για πολλά χρόνια σε αιμοδιύλιση (αμυλοείδωση από β_2 -μικροσφαιρίνη) ¹⁰⁴⁻¹⁰⁷.

Τέλος, στη Βαλκανική νεφροπάθεια, μια χρόνια σωληναριοενδιάμεση νόσο αγνώστου αιτιολογίας, η πρώιμη αύξηση της απέκκρισης της β_2 -m που παρατηρείται στη νόσο αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ανιχνευτική δοκιμασία σε επιδημιολογικές έρευνες ¹⁰⁸⁻¹¹⁰.



Γ. ΚΥΣΤΕΟΟΥΡΗΤΗΡΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ



Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση είναι η κατάσταση, στην οποία τα ούρα παλινδρομούν από την ουροδόχο κύστη προς τους ουρητήρες και τη νεφρική πύελο (κυστεονεφρική παλινδρόμηση). Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1950 δεν είχε διευκρινισθεί αν ήταν φυσιολογικό φαινόμενο ή αν η παρουσία της είχε κάποια κλινική σημασία¹¹¹⁻¹¹².

1. ΚΥΣΤΕΟΟΥΡΗΤΗΡΙΚΗ ΚΑΙ ΕΝΔΟΝΕΦΡΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ

Ιστορική αναδρομή

Ο Sampson στα 1903 αναφέρθηκε στην παλινδρόμηση ούρων από την ουροδόχο κύστη στον ουρητήρα, που προκαλούσε ανιούσα νεφρική λοίμωξη¹¹³. Έτσι για πρώτη φορά αναγνωρίστηκε ο ρόλος της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης (ΚΟΠ) ως αιτία ουρολοιμώξεως. Αργότερα ο Bumpus (1924) σε 1036 κυστεογραφίες που έκανε σε ασθενείς με διάφορες νόσους, έδειξε συχνότητα παλινδρόμησης 8,6%¹¹⁴. Ο ίδιος συγγραφέας παρατήρησε ότι οι ουρολοιμώξεις μπορεί να οδηγήσουν σε ακαμψία της κυστεοουρητηρικής συμβολής, απέδωσε όμως την ΚΟΠ ως το αποτέλεσμα πρωτοπαθών νεφρικών παθήσεων.

Η σημασία της ακεραιότητας του κυστικού τριγώνου αναγνωρίστηκε από τον Gruber, με άρθρα που δημοσίευσε το 1929 και το 1930, ύστερα από πειράματα σε ζώα³. Από αυτά τα πειράματα ο Grumber, εκτός των άλλων, έδειξε ότι η ΚΟΠ στους σκύλους δε συνοδεύεται από υδρονέφρωση ή μεταβολές στη νεφρική λειτουργία. Έτσι υιοθετήθηκε η αντίληψη ότι κάτι ανάλογο συμβαίνει και με την ΚΟΠ στους ανθρώπους. Τον ίδιο καιρό ο Gampell, πατέρας της Παιδιατρικής Ουρολογίας, πρότεινε ότι η κυστεογραφία λόγω της απλότητάς της, μπορεί να γίνεται, τόσο για τη διαπίστωση της ΚΟΠ, όσο και άλλων ανωμαλιών της ουροδόχου κύστεως. Έτσι πρότεινε να γίνεται σε κάθε ασθενή με υποψία νόσου του ουροποιητικού και δε θεώρησε τη μικρή ηλικία ως αντένδειξη για να γίνει κυστεογραφία. Επισήμανε όμως τον κίνδυνο της σηψαιμίας σε περίπτωση που η κυστεογραφία γίνει στην οξεία φάση της ουρολοιμώξεως³.

Ο Auer (1937)³, σε πειραματικές εργασίες έδειξε ότι μπορεί παροδικά να προκληθεί κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση όταν γινόταν υποβλεννογόνια έγχυση φυσιολογικού ορού στην κυστεοουρητηρική συμβολή.



Στα επόμενα χρόνια, το ενδιαφέρον για την ΚΟΠ μάλλον εγκαταλείφθηκε, έως ότου ο Hutch έφερε πάλι στο προσκήνιο την ΚΟΠ. Το 1952 ο Hutch δημοσίευσε μελέτη σχετικά με την ΚΟΠ σε παραπληγικούς ασθενείς και το 1955 σχετικά με την ΚΟΠ στα παιδιά και αναφέρθηκε για πρώτη φορά στις χειρουργικές επεμβάσεις για την αποκατάσταση της ΚΟΠ στα παιδιά³.

Οι Hodson και Edwards το 1960¹¹⁵ και ο Rosenheim το 1963¹¹⁶ μελέτησαν για πρώτη φορά τη συσχέτιση μεταξύ ΚΟΠ και την εγκατάσταση νεφρικών ουλών και πρόβαλαν το ερώτημα αν η χρόνια πυελονεφρίτιδα μπορούσε να προκληθεί μόνο από την παλινδρόμηση.

Το 1965 οι Brodeur, Goyer και Melick αναφέρθηκαν για πρώτη φορά στον όρο ενδονεφρική παλινδρόμηση, με την περιγραφή ασθενούς με ΚΟΠ, στον οποίο παρατήρησαν, κατά τη μελέτη με κυστεογραφία, την εμφάνιση του θειϊκού βαρίου στο νεφρικό παρέγχυμα¹¹⁷. Οι ίδιοι συγγραφείς επεσήμαναν τον κίνδυνο της χρήσης του βαρίου στην κυστεογραφία για την ανάδειξη της ΚΟΠ.

Στην ενδονεφρική παλινδρόμηση αναφέρθηκε και ο Hodson το 1969 περιγράφοντας το μηχανισμό της δημιουργίας νεφρικών ουλών σε ασθενείς με χρόνια πυελονεφρίτιδα¹¹⁸. Σύμφωνα με τις μελέτες του υπέθεσε ότι κατά τη φάση της οξείας ουρολοίμωξης τα μικρόβια εισέρχονται στο νεφρικό παρέγχυμα όταν συνυπάρχει ενδονεφρική παλινδρόμηση. Η παραπάνω υπόθεση στηρίχτηκε περαιτέρω με την κλασική μελέτη των Rolleston, Malling και Hodson (1974) κατά την οποία διαπιστώθηκε ότι η εγκατάσταση της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με ΚΟΠ και οξεία ουρολοίμωξη προκύπτει όταν συνυπάρχει ενδονεφρική παλινδρόμηση¹¹⁹. Επιπλέον απέδειξε ότι οι πυελονεφρικές βλάβες που παρατηρούνται στην ενδοφλέβια πυελογραφία αντιστοιχούν σε εκείνες τις περιοχές του νεφρού στις οποίες υπάρχει το φαινόμενο της ενδονεφρικής παλινδρόμησης.

Ο πιθανός ρόλος της ανατομικής κατασκευής των νεφρικών θηλών στην πρόκληση της πυελονεφρίτιδας αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Williams το 1970¹²⁰, ενώ οι Ransley και Risdon (1974) σε μελέτες σε πειραματόζωα έδωσαν απάντηση στο ερώτημα γιατί η ενδονεφρική παλινδρόμηση είναι εστιακό φαινόμενο¹²¹. Οι ερευνητές αυτοί μελέτησαν τη μορφολογία των νεφρικών θηλών και περιέγραψαν τη μορφολογία εκείνων των νεφρικών θηλών που επιτρέπουν την ενδονεφρική παλινδρόμηση. (Περαιτέρω διευκρίνηση στη σελ. 59-60).



Ο όρος παλινδρομη νεφροπάθεια (Reflux nephropathy) προτάθηκε από τον Bailey (1973) επισημαίνοντας έτσι τη συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης των νεφρικών βλαβών (νεφρικές ουλές) και της παρουσίας της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης⁷.

2. ΚΥΣΤΕΡΟΟΥΡΗΤΗΡΙΚΗ ΣΥΜΒΟΛΗ ΚΑΙ ΚΟΠ

Τα ούρα παράγονται στους νεφρούς, προωθούνται με τους ουρητήρες στην ουροδόχο κύστη, και από εκεί αποβάλλονται κατά την ούρηση μέσω της ουρήθρας. Η πορεία αυτή των ούρων είναι ένας μονόδρομος από τις ανώτερες προς τις κατώτερες ουροφόρους οδούς. Φυσιολογικά, τα ούρα του ανθρώπου δεν παλινδρομούν από την κύστη προς τους ουρητήρες και την πύελο, επειδή υπάρχει βαλβιδικός μηχανισμός στην περιοχή της συμβολής του ουρητήρα με την ουροδόχο κύστη (κυστεοουρητηρική συμβολή). Ο μηχανισμός που εμποδίζει την παλινδρόμηση ούρων εξακολουθεί να υπάρχει ακόμη και μετά τον θάνατο¹²² και εξασφαλίζεται χάρη σε μια δυναμική σχέση των στοιχείων που απαρτίζουν την κυστεοουρητηρική συμβολή³.

Για το βαλβιδικό μηχανισμό έχουν διατυπωθεί θεωρίες που ξεκινούν ήδη από τις αρχές του αιώνα από τον Sampson (1903)¹¹³. Σύμφωνα με τον Sampson, ο βαλβιδικός μηχανισμός λειτουργεί με την ενδοκυστική τάση που ασκείται στην οροφή του ουρητήρα, δράση που συμπληρώνεται με την λοξή πορεία του ουρητήρα κατά την εισοδό του στην υποβλεννογόνια μοίρα της κύστεως. Την άποψη αυτή υποστήριξε λίγα χρόνια αργότερα και ο Cruber (1929)¹²³.

Στις θεωρίες αυτές για το βαλβιδικό μηχανισμό τονίζεται η σημασία που έχει η πορεία την οποία ακολουθεί ο ουρητήρας μετά την εισοδό του στην ουροδόχο κύστη. Στο σημείο αυτό κρίνεται σκόπιμο να αναφερθούν ορισμένα ανατομικά στοιχεία της περιοχής αυτής του ουρητήρα, ώστε να γίνει κατανοητός ο βαλβιδικός μηχανισμός που εμποδίζει την παλινδρόμηση ούρων από την κύστη στον ουρητήρα :

Ο ουρητήρας με την εισοδό του στην ουροδόχο κύστη διακρίνεται σε δύο μοίρες¹²⁴:

- α) την εξωκυστική μοίρα.
- β) την ενδοκυστική μοίρα.

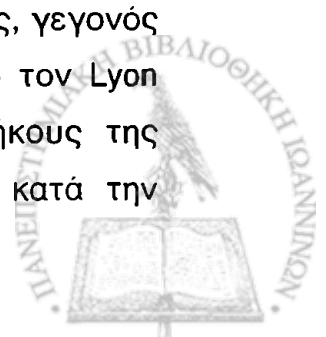


Η εξωκυστική μοίρα του ουρητήρα εκτείνεται επί τα εκτός της ουροδόχου κύστεως, ενώ η ενδοκυστική μοίρα εκτείνεται εντός του τοιχώματος της κύστεως και υποδιαιρείται σε ενδοτοιχωματική και υποβλεννογόνια μοίρα.

Ο ουρητήρας καταλήγει στους μύες της κύστεως μέσω του πετάλου του Waldayer. Στο σημείο αυτό η έξω κυκλοτερής στοιβάδα των μυών του ουρητήρα έχει αντικατασταθεί από ινώδη ιστό. Ο ινώδης αυτός ιστός του πετάλου του Waldeyer διελαύνει λοξά τον εξωστήρα μυ και δημιουργεί μία σήραγγα (tunnel) για τον ενδοτοιχωματικό ουρητήρα¹²⁵.

Η ελάχιστη στήριξη στην κατώτερη περιοχή του ουρητήρα, επιτρέπει κάποιου βαθμού χαλαρότητα σ'αυτό το σημείο. Έτσι, καθώς η κύστη πληρούται, τα τοιχώματα του υποβλεννογόνιου ουρητήρα σχεδόν συμπιπτούν, εμποδίζοντας έτσι κατά ένα μέρος την παλινδρόμηση των ούρων προς τον ουρητήρα. Επιπλέον, ο αντιπαλινδρομικός μηχανισμός ενισχύεται με τη συστολή των μυών του κυστικού τριγώνου, με την επιμήκυνση του υποβλεννογόνιου και ενδοτοιχωματικού ουρητήρα και την στένωση του αυλού¹²⁵. Όταν το μήκος του υποβλεννογόνιου ουρητήρα είναι φυσιολογικό, με την συμμετοχή των δύο αυτών παραγόντων, δηλ. την αύξηση της ενδοκυστικής πίεσεως και τη συστολή των μυών του κυστικού τριγώνου, εξασφαλίζεται δυναμικά η επάρκεια του μηχανισμού που εμποδίζει την παλινδρόμηση. Σύμφωνα όμως με την θεωρία του Stephens (1962)¹²² η σύγκλιση του ουρητηρικού στομίου επιτυγχάνεται με τη συστολή των επιμήκων μυών της οροφής του υποβλεννογόνιου ουρητήρα και όχι του εξωστήρος μυός. Αυτό υποστηρίζεται και από τον Hutch (1969), από το γεγονός ότι ο αντιπαλινδρομικός μηχανισμός εξακολουθεί να λειτουργεί ακόμη και όταν το ουρητηρικό στόμιο αποσυνδεθεί από τον επιπολής εξωστήρα³.

Η θεωρία του Stephens συμπληρώνεται και από τα δεδομένα από τις μελέτες του Raquin (1959)³. Ο Raquin υποστηρίζει επιπλέον ότι για την πρόληψη της παλινδρόμησης θα πρέπει να υπάρχει μια φυσιολογική σχέση μεταξύ του μήκους της υποβλεννογόνιας μοίρας του ουρητήρα προς τη διάμετρο του ουρητήρα, που είναι περίπου 5:1. Αντίθετα, σε παλινδρομούντες ουρητήρες έχει βρεθεί ότι η σχέση αυτή μπορεί να είναι 1,4:1³. Έτσι, σε περίπτωση πιο πλάγιας θέσης του ουρητηρικού στομίου, η υποβλεννογόνια μοίρα θα έχει μικρότερο μήκος, γεγονός που θα οδηγήσει στην παλινδρόμηση ούρων. Έχει υποστηριχθεί από τον Lyon (1969) ότι κατά την ούρηση υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του μήκους της υποβλεννογόνιας μοίρας και της θέσης του ουρητηρικού στομίου κατά την



ενδοσκόπηση¹²⁶, γεγονός που τονίζει τη σημασία της ενδοσκόπησης στην εκτίμηση της επάρκειας της υποβλεννογόνιας «βαλβίδας».³

Η βράχυνση του μήκους του υποβλεννογόνιου ουρητήρα, μπορεί να είναι μερική ή ακόμη να φτάνει μέχρι και την πλήρη απουσία του, οπότε κατά την ενδοσκοπική εξέταση παρατηρείται διάνοιξη του ουρητηρικού στομίου που παρουσιάζει τη χαρακτηριστική εικόνα δίκην «golf hole»³.

Άλλες αιτίες που μπορεί να συμβάλλουν δευτεροπαθώς στην ανεπάρκεια του βαλβιδικού μηχανισμού μπορεί να είναι το παραουρητηρικό εκκόλπωμα και οι διπλοί ουρητήρες. Στην πρώτη περίπτωση η ουρητηρική συμβολή παρεκτοπίζεται κατά την πλήρωση της κύστεως, ενώ στη δεύτερη περίπτωση ο ένας εκ των ουρητήρων εισβάλλει έκτοπα στην ουροδόχο κύστη με συνέπεια τη βράχυνση της υποβλεννογόνιας μοίρας και την επακόλουθη παλινδρόμηση των ούρων³.

3. ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΚΟΠ: ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ, ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ & ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η παλινδρόμηση ούρων από την ουροδόχο κύστη, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, αποτελεί πάντοτε παθολογικό φαινόμενο. Η αιτία που τα ούρα παλινδρομούν, μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής.

Η πρωτοπαθής ΚΟΠ, όπως ήδη συζητήθηκε αναλυτικά, οφείλεται σε συγγενή βλάβη στην κυστεοουρητηρική συμβολή. Η βλάβη αυτή συνίσταται στη μικρή υποβλεννογόνια πορεία του ουρητήρα εντός της ουροδόχου κύστεως¹²⁷.

Η δευτεροπαθής ΚΟΠ, με την οποία δε θα ασχοληθούμε ιδιαίτερα, ανευρίσκεται σε περίπτωση με βαριά διαταραχή της αποχετεύσεως των ούρων από την ουροδόχο κύστη, όπως π.χ. σε νεογνά με βαλβίδες της οπίσθιας ουρήθρας, καθώς και σε περιπτώσεις με νευρογενή δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστεως¹².

Επιδημιολογικά δεδομένα

Η πραγματική συχνότητα της πρωτοπαθούς ΚΟΠ είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, αφού αυτή ανιχνεύεται συνήθως με την ευκαιρία του ελέγχου που γίνεται σε ένα νεογνό ή παιδί μετά από ένα επεισόδιο ουρολοίμωξης.



Η συχνότητα συμπτωματικών ουρολοιμώξεων στα παιδιά, μέχρι την ηλικία των 11 ετών, ανέρχεται σε ποσοστό 3% στα κορίτσια και 1% στα αγόρια¹².

Η ασυμπτωματική βακτηριουρία είναι πιο συχνή στα αγόρια παρά στα κορίτσια κατά τους πρώτους 6 μήνες της ζωής. Στη συνέχεια όμως είναι σπάνια στα αγόρια. Σε κορίτσια σχολικής ηλικίας η συχνότητα ασυμπτωματικών ουρολοιμώξεων σε μια δεδομένη στιγμή (επίπτωση) ανέρχεται σε 1-2%¹².

Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι από τα παιδιά που παρουσιάζουν ουρολοιμώξεις, συμπτωματικές ή ασυμπτωματικές, περίπου 25-50% εμφανίζουν παλινδρόμηση. Η συχνότητα αυτή είναι σημαντικά μεγαλύτερη (ποσοστό 90%) όταν στην ενδοφλέβια πυελογραφία διαπιστωθούν νεφρικές ουλές¹². Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από τον Bailey το 1977 βρέθηκε ότι η συχνότητα της ΚΟΠ σε υγιή παιδιά κυμαίνεται μεταξύ 0.4-1.8%¹²⁵.

Διαφορές στη συχνότητα ΚΟΠ μεταξύ αγοριών και κοριτσιών έχουν διαπιστωθεί τα τελευταία χρόνια με τη συμβολή των υπερήχων των νεφρών που γίνονται στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης. Από τις περιπτώσεις ΚΟΠ που επιβεβαιώνονται κατά την εξέταση νεογνών με κυστεογραφία, στα οποία διαπιστώθηκε προγεννητική διάταση του πυελοκαλυκτικού συστήματος στον έλεγχο με υπερήχους, περίπου 80% αυτών είναι αγόρια. Αντιθέτως, στις μεγαλύτερες ηλικίες, στις οποίες η διάγνωση της ΚΟΠ συνήθως γίνεται μετά από κάποιο επεισόδιο ουρολοίμωξης, η σχέση αυτή αντιστρέφεται με πιο συχνή την εμφάνιση της ΚΟΠ στα κορίτσια¹²⁸⁻¹²⁹.

ΚΟΠ και κληρονομικότητα.

Η πρωτοπαθής κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση πιστεύεται ότι έχει γενετική βάση, και ο τρόπος κληρονομικότητας φαίνεται να είναι πολυπαραγοντικός ή πολυγονιδιακός. Μελέτες σε οικογένειες παιδιών με ΚΟΠ έδειξαν ποσοστό ΚΟΠ στα ασυμπτωματικά αδέρφια σε ποσοστό περίπου 30%¹³⁰⁻¹³².

Η οικογενής εμφάνιση της ΚΟΠ οδήγησε τους ερευνητές να μελετήσουν το HLA σύστημα των ασθενών με ΚΟΠ. Οι απλότυποι A2-B8 και A9-B12 έχουν βρεθεί πιο συχνά σε ασθενείς με νεφροπάθεια από παλινδρόμηση απ'ότι σε άλλους ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια¹³³⁻¹³⁴.



Διάγνωση της ΚΟΠ

Η ΚΟΠ δεν μπορεί να διαγνωστεί με ασφάλεια τόσο με τους υπερήχους όσο και με την ενδοφλέβια πυελογραφία. Για τη διάγνωση απαιτείται κυστεογραφία με ακτινοσκιερό υλικό ή με ραδιοϊσότοπα. Με την χρήση ραδιοϊσοτόπου μειώνεται σημαντικά η έκθεση στην ακτινοβολία².

Ο έλεγχος με την κλασική κυστεογραφία είναι προτιμότερος από τη ραδιοϊσοτοπική κυστεογραφία, τουλάχιστον κατά την αρχική διερεύνηση της ΚΟΠ, επειδή δίνει μια πιο ακριβή εκτίμηση της ανατομίας του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος² καθώς και της ταξινόμησης του βαθμού της ΚΟΠ. Ο έλεγχος ολοκληρώνεται με ενδοφλέβια πυελογραφία, υπερήχους και σπινθηρογράφημα νεφρών για πιθανές νεφροπαρεγχυματικές βλάβες, όπως ουλές, απώλεια νεφρικού παρεγχύματος και καθυστέρηση της αύξησης του νεφρού.

4. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΚΟΠ

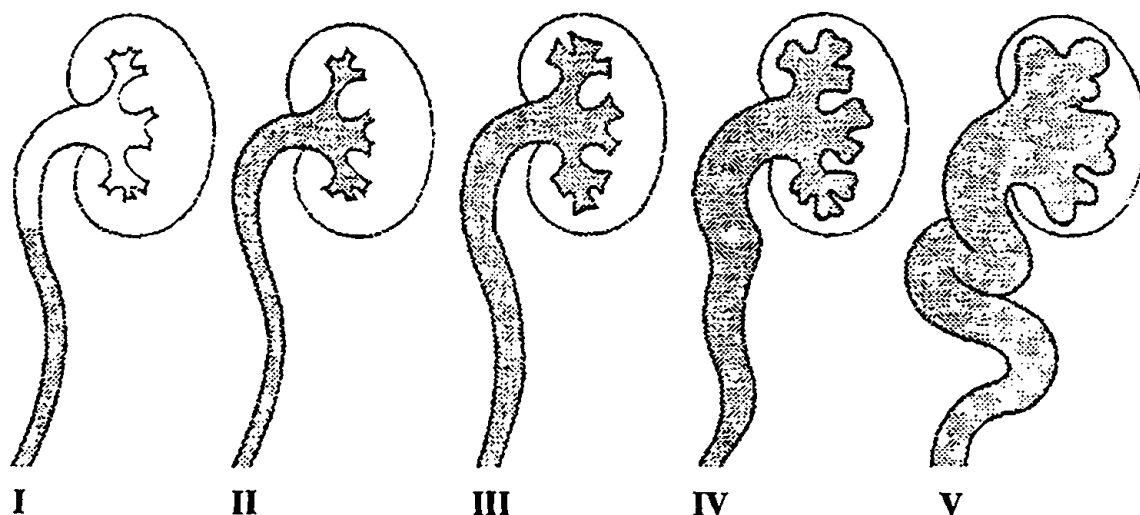
Η διάγνωση της ΚΟΠ πρέπει να ακολουθείται με την ταξινόμησή της, που γίνεται σύμφωνα με την έκταση και το βαθμό της πλήρωσης του ουρητήρα και το βαθμό διάτασης του αποχετευτικού συστήματος, και ειδικότερα των ελασσόνων καλύκων του νεφρού¹²⁵. Η ταξινόμηση των βαθμών της ΚΟΠ είναι σημαντική, γιατί βοηθάει στη σύγκριση και την εκτίμηση των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών που αναφέρονται στην ΚΟΠ. Η πρώτη απλή και πρακτική ταξινόμηση της ΚΟΠ έγινε από τον Rolleston et al το 1970¹³⁵, ως ακολούθως:

- | | |
|----------------------------------|--|
| Ελαφρά ΚΟΠ (Βαθμός I): | Ατελής πλήρωση των ουροφόρων οδών, χωρίς διάταση. |
| Μέτρια ΚΟΠ (Βαθμός II): | Πλήρωση των ουροφόρων οδών που συνοδεύονται με ελαφρά διάταση, χωρίς όμως παραμόρφωση στους ελάσσονες κάλυκες. |
| Μεγάλου βαθμού ΚΟΠ (Βαθμός III): | Πλήρωση των ουροφόρων οδών, με σημαντική διάταση και εμφανή παραμόρφωση των ελασσόνων καλύκων. |



Από το 1981 χρησιμοποιείται ευρέως η ταξινόμηση της ΚΟΠ όπως αυτή έγινε αποδεκτή από τα 26 Κέντρα που συμμετείχαν στην Διεθνή Μελέτη Παλινδρόμησης στα Παιδιά¹²⁷.

Στην διεθνή ταξινόμηση, αντίθετα με την ταξινόμηση του Rolleston, οι βαθμοί της ΚΟΠ είναι πέντε (Εικ. 6).



Εικ. 6: Βαθμοί της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης, σύμφωνα με την ταξινόμηση της Διεθνούς Μελέτης (1981), με τροποποίηση από τον Rushton¹³⁶.

1^{ος} βαθμός: Παλινδρόμηση σκιαστικού μόνο στον ουρητήρα.

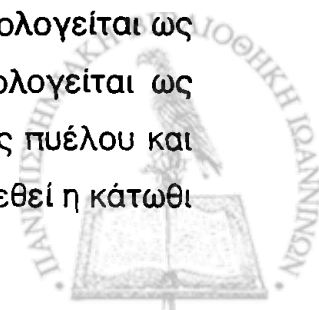
2^{ος} βαθμός: Παλινδρόμηση σκιαστικού στην πύελο και στους κάλυκες, χωρίς όμως διάτασή τους.

3^{ος} βαθμός: Μέτρια διάταση του ουρητήρα ή ελικοειδής πορεία. Ήπια ή μέτρια διάταση της νεφρικής πυέλου, χωρίς παραμόρφωση των καλύκων.

4^{ος} βαθμός: Μέτρια διάταση και/ή ελικοειδής πορεία του ουρητήρα, διάταση της πυέλου και των καλύκων, με απώλεια του κυπελλοειδούς σχήματος των καλύκων.

5^{ος} βαθμός: Μεγάλη διάταση και ελικοειδής πορεία του ουρητήρα και μεγάλη διάταση της πυέλου και των καλύκων· εμβαθύνσεις των θηλών δεν είναι ορατές στην πλειονότητα των καλύκων.

Σύμφωνα με αυτή την κατάταξη, η ΚΟΠ 1^{ου}, 2^{ου} και 3^{ου} βαθμού αξιολογείται ως μικρής με μέτριας βαρύτητας, ενώ η ΚΟΠ 4^{ου} και 5^{ου} βαθμού αξιολογείται ως μείζονος βαρύτητας και σοβαρότητας γιατί συνεπάγεται διάταση στις πυέλου και παραμόρφωση των καλύκων. Από διάφορες μελέτες σε παιδιά έχει βρεθεί η κάτωθι



κατανομή σχετικά με το βαθμό της παλινδρόμησης: 1^{ου} βαθμού: 5-8%, 2^{ου} βαθμού 37%. 3^{ου} βαθμού 25-37%, 4^{ου} βαθμού 14-24%, 5^{ου} βαθμού 5%^{137,138}.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών με ΚΟΠ (~70%) εμφανίζει μέτριου βαθμού παλινδρόμηση (1^{ου} έως 3^{ου} βαθμού), ενώ ένα μικρότερο ποσοστό (~30%) εμφανίζεται σοβαρού βαθμού παλινδρόμηση.

5. ΚΟΠ ΚΑΙ ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΙΑΣΗ

Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι η ΚΟΠ συνήθως υποχωρεί με την αύξηση της ηλικίας. Από τις μακροχρόνιες μελέτες της Smellie σε παιδιά με παλινδρόμηση και στενή παρακολούθηση επί 12 έτη, προέκυψε ότι αυτόματη ίαση της ΚΟΠ παρατηρείται σε ποσοστό 20-30% των ουρητήρων για κάθε 2 χρόνια παρακολούθησης^{14,139}. Επιπλέον, η παραπάνω μελέτη έδειξε ότι η εξαφάνιση της ΚΟΠ παρατηρούνταν σε μεγαλύτερο ποσοστό στους μη διατεταμένους ουρητήρες (85%) σε σχέση με τους ουρητήρες που παρουσίαζαν μεγάλο βαθμού διάταση (41%).

Μια άλλη μελέτη από τον Arant έγινε σε παιδιά ηλικίας 1 μηνός έως 5 ετών, στα οποία η ΚΟΠ ήταν μικρού έως μέτριου βαθμού (1^{ου}, 2^{ου} και 3^{ου}).¹⁴⁰ Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης σε 83 παιδιά, που βρέθηκε ΚΟΠ σε 121 από τους 166 ουρητήρες, μετά την συμπλήρωση των 2 πρώτων ετών της παρακολούθησης, έδειξαν: εξαφάνιση ή ίαση της ΚΟΠ σε 50% των ουρητήρων που είχαν ΚΟΠ, μείωση της ΚΟΠ σε 19%, παραμονή του ίδιου βαθμού της ΚΟΠ σε 21%, και αύξηση της ΚΟΠ σε 10%. Η ίδια μελέτη έδειξε επίσης ότι η ίαση της ΚΟΠ ήταν συχνότερη σε ΚΟΠ 1^{ου} βαθμού (42%) απ' ό,τι σε 2^{ου} βαθμού (36%) ή 3^{ου} βαθμού (12%).

Υψηλά ποσοστά αυτόματης ίασης παρατηρήθηκαν επίσης σε νεογνά στα οποία η διάγνωση της ΚΟΠ είχε γίνει προγεννητικά με υπερήχους. Μελέτες της Steele et al σ' αυτή την ομάδα ασθενών έδειξαν εξαφάνιση της ΚΟΠ μετά από 2 χρόνια σε ποσοστό 67% των περιπτώσεων με μεγάλο βαθμού ΚΟΠ, και σε ποσοστό 78% με μέτριου βαθμού¹⁴¹.

Από τα βιβλιογραφικά δεδομένα προκύπτει ότι ο ρυθμός της αυτόματης ίασης δεν επηρεάζεται από την παρουσία ή όχι υποτροπιαζουσών ουρολοιμώξεων, ούτε από τη θεραπεία ή όχι της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας⁴.



6. ΑΣΗΠΤΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ (sterile reflux)

Ενδοκυστική πίεση και νεφρικές ουλές.

Ο ρόλος της λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος ως απαραίτητη προϋπόθεση για το σχηματισμό νεφρικών ουλών, δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως.

Ο Hodson και συνεργάτες (1975) σε πειραματικό πρότυπο με χοιρίδια, ύστερα από προκλητή υποκυστική απόφραξη, παρατήρησε την εμφάνιση πυελονεφρικών βλαβών (ουλές), χωρίς την προηγούμενη παρουσία ουρολοίμωξης (Sterile reflux)¹⁴².

Αντίθετα, ο Ransley (1978) σε πειραματικό πρότυπο ΚΟΠ μετά από πρόκληση χαμηλής ενδοκυστικής πίεσης, έδειξε ότι η παρουσία ουρολοίμωξης είναι απαραίτητος παράγοντας στην παθογένεια των νεφρικών ουλών¹⁴³. Αργότερα, ο ίδιος ερευνητής, σε παρόμοιες πειραματικές μελέτες (1984) αλλά με υψηλού βαθμού ενδοκυστικής πίεσης, κατέληξε σε παρόμοια συμπεράσματα με αυτά του Hodson, ότι δηλαδή οι νεφρικές ουλές μπορεί να σχηματισθούν σε περιπτώσεις ΚΟΠ με υψηλή ενδοκυστική και ενδοπυελική πίεση χωρίς να είναι απαραίτητη η παρουσία ουρολοίμωξης¹⁴⁴.

Ο ρόλος των υψηλών ενδοπυελικών πιέσεων στη δημιουργία της νεφρικής βλάβης γίνεται ιδιαίτερα φανερός στις περιπτώσεις ασθενών με αποφρακτικές ουροπάθειες, όπως βαλβίδες της οπίσθιας ουρήθρας, καθώς και σε περιπτώσεις δυσυνέργειας της ουροδόχου κύστεως και του σφιγκτήρος². Η δημιουργία ουλών στις περιπτώσεις αυτές, είναι το αποτέλεσμα της άσηπτης-υψηλής πίεσεως παλινδρόμησης (sterile, high pressure reflux), μεταβάλλοντας τη μορφολογία των θηλών, όπως θα περιγραφεί παρακάτω, και προκαλώντας στη συνέχεια νεφρική βλάβη, πιθανώς μέσω ανοσολογικού μηχανισμού².

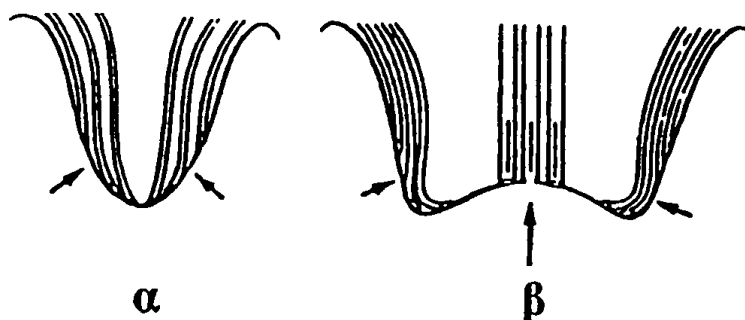
7. ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΘΗΛΕΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΝΕΦΡΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ

Ο ρόλος της μορφολογίας των νεφρικών θηλών στην εμφάνιση της ενδονεφρικής παλινδρόμησης διερευνήθηκε από τους Ransley και Risdon (1974)¹²¹. Οι ερευνητές αυτοί μελέτησαν αρχικά θηλές νεφρών από χοιρίδια και διαπίστωσαν ότι οι νεφρικές θηλές παρουσιάζουν μεταξύ τους σημαντικές



παραλλαγές που έχουν άμεση σχέση με την εμφάνιση ενδονεφρικής παλινδρόμησης¹⁴³.

Σύμφωνα με τις παρατηρήσεις τους, οι θηλές κοντά στους πόλους του νεφρού παρουσιάζουν κατά κανόνα επίπεδη ή κοίλη επιφάνεια (σύνθετες θηλές) και περιέχουν αθροιστικά σωληνάκια τα στόμια των οποίων ανοίγουν διάπλατα στην επιφάνεια της θηλής με αποτέλεσμα να επιτρέπεται η ενδονεφρική παλινδρόμηση ούρων (παλινδρομούσες θηλές)¹⁴³ (Εικ. 7β).



Εικ. 7: Μορφολογία των νεφρικών θηλών και η σχέση τους με την ενδονεφρική παλινδρόμηση: α) Κυρτή, μη παλινδρομούσα νεφρική θηλή, β) κοίλη ή επίπεδη (παλινδρομούσα) νεφρική θηλή.¹⁴³

Αντίθετα, οι νεφρικές θηλές σε περιοχές χωρίς ενδονεφρική παλινδρόμηση (ΕΝΠ) παρουσιάζουν κυρτή επιφάνεια (απλές θηλές), όπου τα στόμια των αρθροιστικών νεφρικών σωληναρίων συγκλίνουν στο μέσο της επιφάνειας της θηλής με αποτέλεσμα να μην επιτρέπεται η ενδονεφρική παλινδρόμηση (Εικ. 7α), ακόμη και όταν οι υδροστατικές πιέσεις μέσα στις αποχευτικές κοιλότητες του νεφρού είναι πολύ υψηλές (μη παλινδρομούσες θηλές, non refluxing papillae). Σύμφωνα λοιπόν με τη θεωρία των Ransley και Risdon, ο καθοριστικός παράγοντας που καθιστά ορισμένες περιοχές του νεφρού ευπρόσβλητες στην πυελονεφρίτιδα σε περιπτώσεις με κυστεονεφρική παλινδρόμηση (ΚΝΠ) είναι ο τύπος της νεφρικής θηλής.

8. ΕΝΔΟΝΕΦΡΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΟΥΛΕΣ

Η παρουσία ενδονεφρικής παλινδρόμησης εξηγεί τον εστιακό χαρακτήρα που παρουσιάζει η νεφρική βλάβη στην νεφροπάθεια από παλινδρόμηση. Με τις μελέτες του Ransley και Risdon^{143,145-146} καθώς και του Tamminen και Kaprio¹⁴⁷ δόθηκε επί πλέον απάντηση στο ερώτημα γιατί οι νεφρικές ουλές εμφανίζονται κυρίως στους πόλους των νεφρών. Έτσι βρέθηκε ότι οι σύνθετες ή παλινδρομούσες θηλές, τόσο στα χοιρίδια όσο και στον άνθρωπο, ανευρίσκονται κυρίως στους πόλους των νεφρών, γιαυτό και οι νεφρικές βλάβες, εκτός του ότι είναι εστιακές, έχουν μεγαλύτερη κατανομή σε αυτές τις περιοχές των νεφρών. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι ο αριθμός των παλινδρομούσων θηλών είναι μικρότερος στον άνθρωπο απ' ότι στα χοιρίδια, και ότι περίπου τα 2/3 των νεφρών του ανθρώπου περιέχουν τουλάχιστον μία δυνητικά παλινδρομούσα νεφρική θηλή¹⁴⁸.

Με τις παραπάνω παρατηρήσεις σχετικά με την ενδονεφρική παλινδρόμηση, οι Ransley και Risdon κατέληξαν το 1978 στη θεωρία του μεγάλου πάταγου (big bang theory)^{143,149}, που εξηγεί τη νεφρική βλάβη σε περιπτώσεις ΚΟΠ: Έτσι, σε ασθενείς με ΚΟΠ, κατά το πρώτο επεισόδιο ουρολοίμωξης, προσβάλλονται όλες οι ευαίσθητες σε παλινδρόμηση σύνθετες νεφρικές ουλές, αφήνοντας άθικτες τις απλές νεφρικές θηλές. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η νεφρική ουλή που θα δημιουργηθεί, περιορίζεται μόνο στην περιοχή του νεφρού που περιέχει τις σύνθετες θηλές, ενώ περιοχές με απλές θηλές παραμένουν άθικτες ακόμη και σε επανειλημμένα επεισόδια ουρολοίμωξης (φαινόμενο του όλου ή ουδέν).

Η θεωρία αυτή της πλήρους νεφρικής βλάβης μόνο κατά την αρχική προσβολή, τροποποιήθηκε από τους ίδιους ερευνητές το 1981 με βάση τα ευρήματα μελετών σε πειραματόζωα στα οποία είχε γίνει έγκαιρη χορήγηση αντιβιοτικών σε περιπτώσεις ουρολοίμωξης¹⁵⁰. Έτσι πρότειναν, ότι η νεφρική βλάβη είναι δυνατόν να αναπτυχθεί και μετά από άλλα επεισόδια ουρολοίμωξης και ότι οι βλάβες αυτές μπορεί να μη συμβαίνουν ταυτόχρονα ακόμη και στο ίδιο επεισόδιο ουρολοίμωξης («little bangs»). Επί πλέον στη θεωρία τους πρόσθεσαν την πιθανότητα ότι με την πάροδο του χρόνου μπορεί να συμβεί και αλλαγή μιας απλής θηλής σε σύνθετη θηλή¹⁴³, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ενδονεφρικής παλινδρόμησης και την επέκταση ή την εξέλιξη της αρχικής νεφρικής βλάβης. Με τα παραπάνω πειράματα, οι Ransley και Risdon κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έγκαιρη και αποτελεσματική θεραπεία της ουρολοίμωξης μπορεί να περιορίσει την έκταση της αρχικής βλάβης καθώς και την εξέλιξή της σε μόνιμη ουλή¹⁵⁰.



9. ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΟΥΛΕΣ ΚΑΙ ΚΟΠ

Νεφροπάθεια από παλινδρόμηση

Η σχέση μεταξύ της ΚΟΠ και της χρόνιας ατροφικής πυελονεφρίτιδας προσδιορίστηκε για πρώτη φορά από τους Hodson και Edwards το 1960¹¹⁵. Είχε προηγηθεί, επίσης από το Hodson (1959), η περιγραφή της χαρακτηριστικής ακτινολογικής εικόνας της νεφρικής ουλής σε ασθενείς με ΚΟΠ με την παραμόρφωση του κάλυκα και την αντίστοιχη λέπτυνση του νεφρικού παρεγχύματος¹⁵¹. Η σχέση της ΚΟΠ και των νεφρικών ουλών που προκύπτουν, περιγράφεται καλύτερα τα τελευταία χρόνια με τον όρο *νεφροπάθεια από παλινδρόμηση* αντί του όρου χρόνια ατροφική πυελονεφρίτιδα, συνδυάζοντας έτσι αιτιολογικά τη νεφρική βλάβη με την παρουσία της ΚΟΠ⁷.

Οι νεφρικές ουλές εντοπίζονται κυρίως στους πόλους των νεφρών λόγω της υπεροχής των κοίλων ή σύνθετων θηλών σ' αυτές τις περιοχές του νεφρού. Η βαρύτητα των νεφρικών ουλών ποικίλλει και μπορεί να περιορίζεται στην περιοχή μίας θηλής ενός πόλου του νεφρού ή να εκτείνεται σε μεγαλύτερη έκταση, ενώ στις πιο σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία του μικρού-ρικνού νεφρού και στη συνέχεια στην εγκατάσταση τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

Η ανίχνευση των νεφρικών ουλών γινόταν στο παρελθόν κυρίως με τη χρήση της ενδοφλέβιας πυελογραφίας. Τα τελευταία όμως χρόνια σημαντική βοήθεια προσφέρει το στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών DMSA που χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο στη διάγνωση της *νεφροπάθειας από παλινδρόμηση*.

Η συχνότητα των νεφρικών ουλών σε παιδιά με ΚΟΠ παρουσιάζει αύξηση σε σχέση με την ηλικία. Σε βρέφη με ΚΟΠ η συχνότητα των νεφρικών ουλών ανέρχεται στο 22% (Rolleston et al)¹⁵², ενώ σε μελέτη της Smellie et al¹⁵³ σε παιδιά που είχαν ΚΟΠ και ήταν μεγαλύτερα της ηλικίας των 8 ετών το ποσοστό αυτό ήταν 47%. Σύμφωνα με τις μελέτες των Kincaid-Smith και Becker¹⁵⁴ η συχνότητα φτάνει το 94% στους ενήλικες. Ακόμη, σε άλλη μελέτη σε ενήλικους με νεφρικές ουλές, αλλά χωρίς την παρουσία ΚΟΠ, βρέθηκε ότι το 88% των ασθενών παρουσίαζαν ανώμαλη μορφή ή θέση των ουρητηρικών στομιών, ένδειξη ότι είχε προηγηθεί ΚΟΠ στο παρελθόν που δεν εντοπίσθηκε κατά τον χρόνο της μελέτης¹⁵⁵.

Συχνά οι νεφρικές ουλές διαπιστώνονται στα πλαίσια του ακτινολογικού



ελέγχου σε ασθενείς με ΚΟΠ, και στις περιπτώσεις αυτές αντιπροσωπεύουν νεφρικές βλάβες από προηγούμενα επεισόδια ουρολοιμώξεων που δεν είχαν διαγνωστεί².

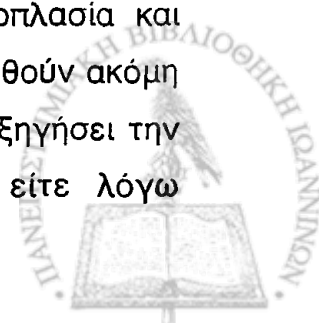
Σύμφωνα με τη μελέτη της Smellie, η εμφάνιση νέων ουλών είναι σπάνιο φαινόμενο μετά την ηλικία των 5 ετών, χωρίς όμως να αποκλείεται η πιθανότητα σχηματισμού τους¹²⁹. Η ίδια συγγραφέας (1981) έδειξε ότι παρά την παρουσία της ΚΟΠ, σε ασθενείς με παρακολούθηση επί 15 έτη, δεν αναπτύχθηκαν νέες ουλές όταν τα ούρα διατηρούνταν στείρα¹²⁹.

Η περαιτέρω εξέλιξη μιας διαπιστωμένης νεφρικής ουλής μπορεί να γίνει ανεξάρτητα της παρουσίας ή μη της ΚΟΠ, καθώς επίσης και ανεξάρτητα της εμφάνισης νέου επεισοδίου ουρολοίμωξης. Σε πολλές περιπτώσεις παρατηρείται αύξηση του μεγέθους της βλάβης, που όμως δεν αντιστοιχεί με το σχηματισμό νέας ουλής, αλλά είναι το αποτέλεσμα της αύξησης του υγιούς παρεγχύματος που περιβάλλει την αρχική ουλή².

10. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΟΥΛΗΣ

Μακροσκοπικά, η νεφρική βλάβη σε ασθενείς με νεφροπάθεια από παλινδρόμηση, αναγνωρίζεται ως μία επιφάνεια ίνωσης ή λέπτυνσης του φλοιού που αντιστοιχεί σε διατεταμένο ή παραμορφωμένο κάλυκα¹⁵⁶. Όταν η ουλοποίηση είναι μεγάλη, ο νεφρός μικραίνει σημαντικά σε μέγεθος. Σε περίπτωση διάχυτης νεφρικής βλάβης παρατηρείται ο μικρός-ρικνός νεφρός, χωρίς να φαίνονται οι κλασσικές ουλές, ούτε οι μεγάλες ανωμαλίες στους κάλυκες.

Μικροσκοπικά, οι ουλές εμφανίζουν διατεταμένα και ατροφικά σωληνάρια με διατήρηση του φυσιολογικού παρεγχύματος μεταξύ των ουλών. Τα σπειράματα μπορεί να διατηρούνται σε καλή σχετικά κατάσταση, ή και να εμφανίζουν ίνωση στην περιφέρειά τους και, κατά περίπτωση, διαφόρου βαθμού σπειραματική σκλήρυνση. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση του μεγέθους των υγιών σπειραμάτων πλησίον της ουλής, με μεσαγγειακή υπερπλασία και αύξηση της θεμέλιας ουσίας. Τέτοιες αλλοιώσεις μπορεί να παρατηρηθούν ακόμη και στον ετερόπλευρο χωρίς ουλές νεφρό, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης είτε με αυτοάνοσο μηχανισμό, είτε λόγω



υπερδιήθησης των σπειραμάτων του υγιούς νεφρού. Στον διάμεσο ιστό υπάρχει διάχυτη εστιακή ίνωση ιδιαίτερα στη φλοϊώδη μοίρα του νεφρού, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται ίνωση και στην περιοχή της μυελώδους μοίρας. Η εμφάνιση των διατεταμένων σωληναρίων δίνουν την εμφάνιση του θυροειδούς αδένου, ενώ μερικά διατεταμένα ατροφικά σωληνάρια περιέχουν κυλίνδρους πρωτεΐνης Tamm-Horsfall. Σε περιπτώσεις που υπάρχουν αγγειακές ανωμαλίες πάραυτα παρατηρείται περιαρτηριακή ίνωση και συμπτώματα υπέρτασης¹⁵⁶.

11. ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΩΝ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΟΥΛΩΝ

DMSA σπινθηρογράφημα

Το ^{99m}TcDMSA είναι ένα ραδιοφάρμακο που αποτελείται από τη χημική ουσία διμερκαπτοσουλφονικό οξύ που είναι ενωμένο με τεχνητό (^{99m}Tc). Η χρήση του εισήχθη για πρώτη φορά το 1974 λόγω της ιδιότητας που έχει να προσλαμβάνεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του νεφρικού σωληναρίου¹⁵⁷. Ως το 1989 η κύρια ένδειξη του DMSA, σε παιδιά με ουρολοίμωξη, ήταν η διάγνωση και η παρακολούθηση των νεφρικών ουλών σε ασθενείς με ΚΟΠ¹⁵⁸. Στα επόμενα χρόνια διάφορες πειραματικές και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι το DMSA νεφρών είναι η πιο αξιόπιστη μέθοδος για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της οξείας πυελονεφρίτιδας.

Το DMSA έχει την ιδιότητα να καθλώνεται στα επιθηλιακά κύτταρα του *εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου* του νεφρού καθώς και στο άνω τμήμα της αγγύλης του Henle¹⁵⁸. Επίσης παραμένει στο νεφρό τις επόμενες 24 ώρες μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Λόγω της πλήρους σύνδεσής του με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δε διηθείται στο σπείραμα αλλά απομακρύνεται από την κυκλοφορία δια μέσου των περισωληναριακών τριχοειδών αγγείων. Πρόσφατες μελέτες όμως έχουν δείξει ότι και η σπειραματική διήθηση μπορεί να συμμετέχει στην απομάκρυνση του DMSA από το νεφρό, ίσως σε ένα ποσοστό που μπορεί να φτάνει το 35%.¹⁵⁸

Παθολογικά ευρήματα στο σπινθηρογράφημα DMSA μπορεί να βρεθούν τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια πυελονεφρίτιδα (*νεφροπάθεια από παλινδρόμηση*).



Στην *οξεία πυελονεφρίτιδα* τα ευρήματα αποδίδονται στη συνυπάρχουσα φλεγμονή η οποία οδηγεί σε τοπική ισχαιμία και σε διαταραχή της λειτουργίας των επιθηλιακών κυττάρων του νεφρικού σωληναρίου. Από διάφορες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι τα ευρήματα αυτά μπορεί να επιμείνουν για 3 περίπου μήνες, όταν όμως παραμένουν και στους 6 μήνες μετά από ένα επεισόδιο ουρολοίμωξης συνήθως είναι ενδεικτικό για το σχηματισμό νεφρικών ουλών, ή ότι οι βλάβες αντιστοιχούν σε προϋπάρχουσες ουλές από προηγούμενα επεισόδια ουρολοίμωξης¹⁵⁸.

Τα ευρήματα του DMSA στην οξεία πυελονεφρίτιδα ποικίλουν και μπορεί να περιλαμβάνουν την ανομοιογενή καθήλωση του ραδιοφαρμάκου με μειωμένη πρόσληψή του σε εντοπισμένες περιοχές του ενός νεφρού, ή ακόμη και τη διάχυτη ανομοιογενή πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στον ένα ή και στους δύο νεφρούς. Οι βλάβες αυτές εντοπίζονται στο νεφρικό παρέγχυμα και μπορεί να επηρεάσουν τη μορφολογία της παρυφής του νεφρού.

Η ανίχνευση νεφρικών ουλών σε ασθενείς με νεφροπάθεια από παλινδρόμηση μπορεί να γίνει με ενδοφλέβια πυελογραφία (IVP) ή με το στατικό σπινθηρογράφημα DMSA των νεφρών. Τα κλασσικά ευρήματα στην IVP ιδιαίτερα της σύμπτυξης του νεφρικού παρεγχύματος και της παραμόρφωσης του σύστοιχου κάλυκα περιγράφηκαν για πρώτη φορά από το Hodson¹⁵¹. Αντίθετα, οι πληροφορίες που δίνει το σπινθηρογράφημα DMSA για τις ουλές είναι λειτουργικές και όχι μορφολογικές. Η ώριμη ουλή στο φλοιό του νεφρού φαίνεται στο DMSA ως λέπτυνση του φλοιού, ανωμαλία στο περίγραμμα ή έλλειμμα προσλήψεως ραδιοφαρμάκου. Ο Goldraich (1983)¹⁵⁹ ταξινόμησε τη νεφροπάθεια από παλινδρόμηση με βάση τα ευρήματα από το DMSA νεφρών σε 4 βαθμούς. Η ταξινόμηση αυτή παρουσιάζει αντιστοιχία με την ταξινόμηση της Smellie¹⁵³ και περιγράφεται αναλυτικά στη σελίδα 73. Παρ' όλα τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζει το DMSA νεφρών σε σχέση με την ενδοφλέβια πυελογραφία, η Smellie θεωρεί ότι η IVP και το DMSA νεφρών είναι δύο χρήσιμες διαγνωστικές εξετάσεις που παρέχουν συμπληρωματικές πληροφορίες κατά τον έλεγχο και την παρακολούθηση παιδιών με νεφρικές ουλές¹⁶⁰.



12. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΑΠΟ ΚΟΠ

A. Πρωτεϊνουρία και σπειραματοσκλήρυνση

Η παρουσία σπειραματικών βλαβών σε νεφρούς ασθενών με πυελονεφρίτιδα περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1936 από τους Kimmestiel και Wilson¹⁶¹. Επίσης, το 1973 ο Zimmerman et al περιέγραψαν την παρουσία πρωτεϊνουρίας και εστιακής σκληρυντικής σπειραματοπάθειας σε ασθενείς με ΚΟΠ και νεφρική ανεπάρκεια¹⁶². Ακολούθως η Kincaid-Smith, 1 χρόνο αργότερα, αναφέρθηκε στην παρουσία πρωτεϊνουρίας και σπειραματοσκλήρυνσης σε ασθενείς με νεφροπάθεια από παλινδρόμηση¹³. Από μελέτες άλλες που ακολούθησαν έγινε φανερό ότι σε ορισμένους ασθενείς με νεφροπάθεια από παλινδρόμηση, ιδιαίτερα σε αυτούς με αμφοτερόπλευρη νόσο, αναπτύσσεται η ιστολογική εικόνα της εστιακής και τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης που οδηγεί σε πρωτεϊνουρία και σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Τα παραπάνω ευρήματα σχετικά με τις αλλοιώσεις του σπείραματος, μπορεί να εξηγήσουν τις περιπτώσεις εκείνες όπου παρατηρείται επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΚΟΠ, και ειδικότερα όταν αυτή η επιδείνωση δεν εξηγείται λόγω υπέρτασης, υποτροπιάζουσας ουρολοίμωξης ή απόφραξης¹⁶³. Ο μηχανισμός που προκαλεί την ανάπτυξη πρωτεϊνουρίας και σπειραματοσκλήρυνσης σε ασθενείς με νεφροπάθεια από παλινδρόμηση δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Ο Cotran, αναφέρει τουλάχιστον 4 μηχανισμούς¹⁶³:

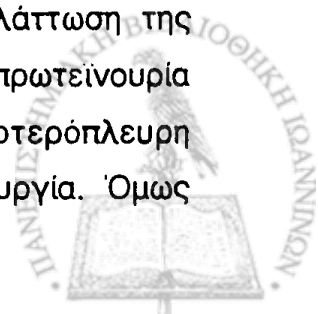
α. Ανοσολογική βλάβη του σπειράματος με σχηματισμό *in situ* ανοσοσυμπλεγμάτων στα οποία το αντιγόνο μπορεί να είναι βακτηριακή πρωτεΐνη ή πρωτεΐνη Tamm-Horsfall.

β. Αγγειακές μεταβολές.

γ. Μεσαγγειακή δυσλειτουργία και παγίδευση (trapping) μακρομορίων όπως IgM και C₃

δ. Σπειραματική υπερδιήθηση.

Ο τελευταίος μηχανισμός της σπειραματικής υπερδιήθησης αποδίδει την πρωτεϊνουρία και τη σπειραματοσκλήρυνση στις αιμοδυναμικές αλλαγές που παρατηρούνται στα σπειράματα λόγω προσαρμογής τους στην ελάττωση της νεφρικής μάζας (υπόθεση Brenner)¹⁶⁴. Στις περισσότερες μελέτες η πρωτεϊνουρία και σπειραματοσκλήρυνση παρατηρούνται σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη νεφροπάθεια της παλινδρόμησης και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Όμως



υπάρχουν και περιπτώσεις σπειραματοσκλήρυνσης σε ασθενείς με ετερόπλευρο νόσο και φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στις περιπτώσεις αυτές, σύμφωνα με την υπόθεση του Brenner, ο φυσιολογικός νεφρός υφίσταται υπερτροφία στην προσπάθεια να αντιρροπήσει τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας του άλλου νεφρού, με αποτέλεσμα την αύξηση της σπειραματικής διήθησης και την εμφάνιση σπειραματοσκλήρυνσης. Η νεφρική λειτουργία αρχικά παραμένει φυσιολογική μέχρις ότου η συνεχιζόμενη σκλήρυνση των σπειραμάτων οδηγήσει σε μείωση της σπειραματικής διήθησης και της νεφρικής λειτουργίας.

Τελικά, όποιος και να είναι ο μηχανισμός, είναι πλέον σαφές ότι η προοδευτική σπειραματοσκλήρυνση είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας στην ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με νεφροπάθεια από παλινδρόμηση¹⁶⁵.

Β. Καθυστέρηση στην αύξηση του νεφρού

Από διάφορες μελέτες έχει αναφερθεί καθυστέρηση ή στασιμότητα της αύξησης του νεφρού σε παιδιά με ουρολοιμώξεις με ή χωρίς την παρουσία ΚΟΠ. Ο Claesson et al (1981)¹⁶⁶ μελέτησαν την ανάπτυξη του νεφρού σε ασθενείς με ουλές στον ένα νεφρό, και βρήκαν ότι η απώλεια της νεφρικής μάζας αντιρροπείται σχεδόν πλήρως με υπερτροφία του υγιούς νεφρού ακόμη και σε παρουσία ΚΟΠ. Η τελική αύξηση του νεφρού επιτυγχάνονταν, αλλά με μια σχετική καθυστέρηση, ως την εφηβεία.

Η Smellie et al μελέτησαν την επίδραση της ΚΟΠ στην ανάπτυξη του νεφρού σε παιδιά με ΚΟΠ και με ιστορικό ουρολοιμώξεως που αντιμετώπιζονταν με συνεχή χημειοπροφύλαξη. Από τη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι η ανάπτυξη του νεφρού επηρεαζόταν μόνο όταν είχαν εγκατασταθεί ουλές στους νεφρούς που παρουσίαζαν ΚΟΠ¹⁴.

Τόσο αυτή όσο και άλλες μελέτες, συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι η αύξηση του νεφρού μπορεί παροδικά να επηρεαστεί σε παιδιά με ΚΟΠ, ιδιαίτερα σε αυτά που εμφανίζουν νεφρικές ουλές, και συνήθως όταν συνυπάρχει ουρολοιμώξη. Όμως, αυτή η μείωση του μεγέθους του νεφρού, δεν φαίνεται να είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας στη μελλοντική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με νεφροπάθεια από παλινδρόμηση¹⁶⁵.

Γ. Υπέρταση

Η νεφροπάθεια από παλινδρόμηση αναφέρεται ότι είναι η πιο συχνή αιτία υπέρτασης στα παιδιά, και καλύπτει περίπου ποσοστό 30% των περιπτώσεων



υπέρτασης της παιδικής ηλικίας². Σε μελέτες παιδιών με ετερόπλευρες νεφρικές ουλές έχει βρεθεί υπέρταση σε ποσοστό 11.3%, ενώ το ποσοστό ήταν μεγαλύτερο (18,5%) όταν οι ουλές ήταν αμφοτερόπλευρες¹⁵. Σε σύγκριση με τα παιδιά, στους ενήλικες που εμφανίζουν νεφρικές ουλές, διαπιστώνεται υπέρταση σε ακόμη μεγαλύτερο ποσοστό (50%)¹⁵⁴.

Η παθογένεση της υπέρτασης σε νεφροπάθεια από παλινδρόμηση δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί¹⁶⁵. Σε διάφορες μελέτες έχουν βρεθεί αυξημένες τιμές ρενίνης, που όμως δεν σχετίζονται πάντοτε με υψηλές τιμές της αρτηριακής πίεσεως¹⁶⁷. Ιδιαίτερα η έλλειψη αυτής της συσχέτισης παρατηρείται όταν μετρείται η δραστηριότητα της ρενίνης στη νεφρική φλέβα και όχι σε κλάδους αυτής (sequential).

Σε ασθενείς με ετερόπλευρη νεφροπάθεια από παλινδρόμηση μελετήθηκε ο ρόλος του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης στην εμφάνιση της υπέρτασης. Στις περισσότερες μελέτες δε βρέθηκε να παίζει σημαντικό ρόλο το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης στην εμφάνιση της υπέρτασης, ούτε ακόμη η διεξαγωγή νεφρεκτομής στην πρόληψη της ανάπτυξης της αρτηριακής υπέρτασης⁷.

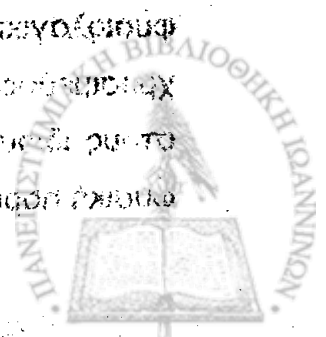
Η σημασία της νεφρεκτομής στον έλεγχο της υπέρτασης, σε ασθενείς με ετερόπλευρη νεφροπάθεια από παλινδρόμηση, εκτιμήθηκε σε πολλές μελέτες. Η πρώτη περιγραφή αφαίρεσης πάσχοντος πυελονεφρικού νεφρού έγινε το 1937 από τον Butler, που είχε ως αποτέλεσμα τη θεραπεία της υπέρτασης σε ένα κορίτσι ηλικίας 10 ετών¹⁶⁸. Ο Luke et al¹⁶⁹, σε μελέτες σε ασθενείς με ετερόπλευρη νεφροπάθεια από παλινδρόμηση, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το ενδεχόμενο νεφρεκτομής θα πρέπει να εξετάζεται μόνο στις περιπτώσεις εκείνες που ο πυελονεφρικός νεφρός συμμετέχει σε ποσοστό λιγότερο του 25% της συνολικής νεφρικής λειτουργίας, με την προϋπόθεση ότι ο άλλος νεφρός είναι φυσιολογικός. Σε μια άλλη μελέτη σε ενήλικες από τους Siamopoulos et al βρέθηκε ότι η νεφρεκτομή είχε καλά αποτελέσματα σε μερικούς από τους ασθενείς που είχαν υπέρταση και ετερόπλευρη νεφρική νόσο¹⁷⁰. Τέλος, στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από το Haycock το 1975¹⁷¹, σε παιδιά μικρότερα των 15 ετών με ετερόπλευρη νεφρική νόσο, φάνηκε ότι τα αποτελέσματα της νεφρεκτομής στα παιδιά ήταν καλύτερα σε σχέση με αυτά στους ενήλικες.



... (mirrored text) ...

Δ. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

... (mirrored text) ...

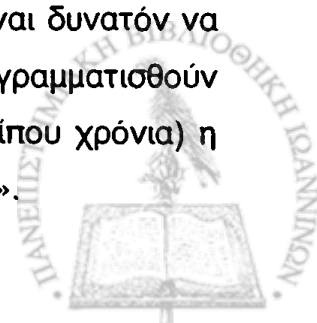


Σκοπός της μελέτης

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη μακροχρόνια πρόγνωση των παιδιών με ΚΟΠ και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, στα οποία η βαρύτητα των νεφρικών ουλών που σχηματίζονται μετά από επεισόδια ουρολοιμώξεων, είναι μόνο μικρού ή ήπιου βαθμού.

Στην παρούσα μελέτη εξετάσθηκε σε παιδιά με κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (ΚΟΠ) με ή χωρίς ήπιου βαθμού νεφρικές ουλές και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η απέκκριση στα ούρα τριών πρωτεϊνών που θεωρούνται ως δείκτες για την πρώιμη ανίχνευση μιας διαταραχής της σπειραματικής ή/και της σωληναριακής λειτουργίας του νεφρού. Μελετήθηκε η απέκκριση της λευκωματίνης (μικρολευκωματινουρία) για την εκτίμηση της σπειραματικής λειτουργίας, ενώ η απέκκριση της β₂-μικροσφαιρίνης και της δεσμευτικής πρωτεΐνης της δεαμινάσης της αδενοσίνης χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της νεφρικής σωληναριακής λειτουργίας. Σε όλα τα παιδιά της μελέτης ο βαθμός των νεφρικών ουλών ήταν παρόμοιος και ταξινομήθηκε ως ήπιου βαθμού (Τύπος 1) αφού κανένα από τα παιδιά δεν είχε περισσότερες από δύο νεφρικές ουλές στο DMSA σπινθηρογράφημα νεφρών.

Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί εάν σε παιδιά με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και την παρουσία διαφόρων βαθμών ΚΟΠ, με συνύπαρξη ή μη νεφρικών ουλών, υπάρχουν ενδείξεις πρώιμης *σπειραματικής ή σωληναριακής διαταραχής*, πριν την εμφάνιση λευκωματουρίας ή άλλων σοβαρών επιπλοκών της ΚΟΠ. Επιπλέον, σε περίπτωση που διαπιστωθεί η παρουσία παθολογικής απέκκρισης στα ούρα αυτών των πρωτεϊνών, να διερευνηθεί αν αυτό το εύρημα μπορεί να συσχετιστεί: α) με την *βαρύτητα της ΚΟΠ*, σύμφωνα με τα ευρήματα από την κυστεογραφία (βαθμοί της ΚΟΠ), β) με την παρουσία *νεφρικών ουλών*, με βάση τα ευρήματα από το DMSA στατικό σπινθηρογράφημα των νεφρών, ή γ) με τον συνδυασμό της παρουσίας και των δύο αυτών παραγόντων (βαρύτητα της ΚΟΠ και παρουσία των νεφρικών ουλών). Η ιδιαιτερότητα της παρούσας μελέτης έγκειται στο γεγονός ότι δεν έχουν γίνει παρόμοιες εκτενείς μελέτες σε παιδιά με ΚΟΠ και φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα ευρήματα της μελέτης μας είναι δυνατόν να χρησιμεύσουν σε περαιτέρω μακροχρόνιες μελέτες που θα προγραμματισθούν στους ίδιους ασθενείς για να μελετηθεί εκτενέστερα (κάθε 5 περίπου χρόνια) η φυσική πορεία και η εξέλιξη της «νεφροπάθειας από παλινδρόμηση».



Ε. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ



1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Από τον Ιούλιο 1991 μέχρι τον Δεκέμβριο του 1993 μελετήθηκαν 52 παιδιά (13 αγόρια και 39 κορίτσια) με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη πρωτοπαθή ΚΟΠ. Η μέση ηλικία, των παιδιών με ΚΟΠ, ήταν $6,8 \pm 2,8$ χρόνια (εύρος 3-14 χρόνια). Όλα τα παιδιά παρακολουθούνταν ανά τακτά χρονικά διαστήματα επί 1-8 χρόνια αρχικά στην Παιδιατρική και στην συνέχεια στην Παιδονεφρολογική Κλινική.

Ο χρόνος που είχε μεσολαβήσει μεταξύ της αρχικής διάγνωσης της ΚΟΠ και της έναρξης της παρούσης μελέτης ήταν $3,1 \pm 1,9$ χρόνια (εύρος 1-8 χρόνια).

Στην μελέτη δεν συμπεριλαμβάνονταν παιδιά με μονήρη νεφρό, καθώς και παιδιά με μεγάλου βαθμού ΚΟΠ (IV-V) στα οποία η ΚΟΠ είχε αντιμετωπισθεί χειρουργικά με μετεμφύτευση του ουρητήρα. Οι ασθενείς συμμετείχαν στην μελέτη εφ' όσον πληρούσαν τα παρακάτω κριτήρια:

α) δεν υπήρχε ιστορικό νεφρικής νόσου ή ανατομικών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος και η γενική εξέταση ούρων ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

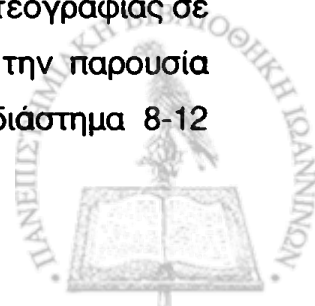
β) η αρτηριακή πίεση κυμαίνονταν σε φυσιολογικά επίπεδα

γ) η νεφρική λειτουργία μετά από έλεγχο της κάθαρσης κρεατινίνης ήταν φυσιολογική ($>80\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)

δ) τουλάχιστον 4 καλλιέργειες ούρων κατά τους 2 προηγούμενους μήνες, πριν την έναρξη της μελέτης, ήταν αρνητικές

ε) δεν χορηγούνταν φάρμακα τουλάχιστον για 6 μήνες νωρίτερα, και ειδικότερα φάρμακα γνωστά για την νεφροτοξική τους δράση, όπως αμινογλυκοσίδες, μεθικιλίνη και διουρητικά, τα οποία μπορούσαν να επηρεάσουν την απέκκριση στα ούρα της β_2 -μικροσφαιρίνης. Το μόνο φάρμακο που χορηγείτο ως χημειοπροφύλαξη ήταν η κοτριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη), σε δόση τριμεθοπρίμης 1-2 mg/Kg πριν από την κατάκλιση το βράδυ.

Σε όλους τους ασθενείς γινόταν κυστεογραφία και ενδοφλέβια πυελογραφία (IVP) 6-8 εβδομάδες μετά το πρώτο εξακριβωμένο επεισόδιο ουρολοίμωξης. Στην συνέχεια γινόταν τακτική παρακολούθηση στην οποία περιλαμβάνονταν: α) έλεγχος με καλλιέργειες ούρων κάθε 1 μήνα, β) επανάληψη της κυστεογραφίας σε μεσοδιάστημα 2 ετών από την προηγούμενη και γ) έλεγχος για την παρουσία νεφρικών ουλών με $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA σπινθηρογράφημα νεφρών σε διάστημα 8-12 μήνες μετά το τελευταίο επεισόδιο ουρολοίμωξης.



Η ΚΟΠ ταξινομήθηκε με βάση τα ευρήματα από τη κυστεογραφία χρησιμοποιώντας την κλίμακα I μέχρι V, σύμφωνα με τις προδιαγραφές της Διεθνούς Μελέτης για την Παλινδρόμηση¹²⁷. Για κάθε νεφρό γινόταν καταγραφή του βαθμού της ΚΟΠ κατά τον χρόνο της αρχικής διάγνωσης και επίσης κατά τον χρόνο της παρούσης μελέτης και σημειωνόταν ο μεγαλύτερος βαθμός σε περίπτωση που η ΚΟΠ ήταν αμφοτερόπλευρη.

Κατά τον χρόνο της αρχικής διάγνωσης, 10 από τα 52 παιδιά είχαν ΚΟΠ 1ου βαθμού, 12 παιδιά είχαν ΚΟΠ 2ου βαθμού, 22 παιδιά είχαν ΚΟΠ 3ου βαθμού και 8 από τα 52 παιδιά είχαν ΚΟΠ 4ου βαθμού. (Βλέπετε Πίνακα 8, σελ. 82).

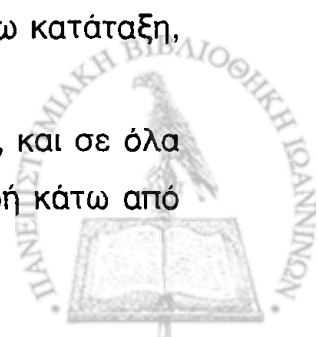
Κατά τον χρόνο της παρούσης μελέτης, η ΚΟΠ είχε υποχωρήσει αυτόματα στα 20 από τα 52 παιδιά και ήταν 0^{ου} βαθμού, ενώ στα 12 από τα 52 ήταν 1^{ου} βαθμού, σε 7 παιδιά ήταν 2^{ου} βαθμού, σε 7 ήταν 3^{ου} και σε 6 από τα 52 παιδιά ήταν 4^{ου} βαθμού. (Βλέπετε, επίσης, Πίνακα 8).

Το σπινθηρογράφημα νεφρών με ^{99m}Τεχνήσιο-διμερκαπτοσουκινικό οξύ (Tc-DMSA) γινόταν για την εντόπιση νεφρικών ουλών, οι οποίες στη συνέχεια ταξινομούνταν σύμφωνα με την κλίμακα του Goldraich¹⁵⁹ η οποία είναι αντίστοιχη αυτής της Smellie¹⁵³, με τη διαφορά ότι η τελευταία βασίζεται στην ενδοφλέβια πυελογραφία (IVP) για την εντόπιση των νεφρικών ουλών. Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Goldraich οι τύποι και η βαρύτητα των νεφρικών ουλών στο Tc-DMSA σπινθηρογράφημα είναι οι εξής:

- Τύπος 1.* Μικρή βλάβη, με ουλές σε λιγότερες από δύο περιοχές.
- Τύπος 2.* Εστιακή βλάβη πιο γενικευμένη (περισσότερες από δύο ουλές) με μερικές όμως περιοχές με υγιές νεφρικό παρέγχυμα.
- Τύπος 3.* Γενικευμένη νεφρική βλάβη, με ανομοιογενή λέπτυνση του νεφρικού παρεγγύματος.
- Τύπος 4.* Τελικού σταδίου ρικνός νεφρός, με νεφρική λειτουργία <10% της ολικής νεφρικής λειτουργίας.

Στην παρούσα μελέτη, η παραπάνω ταξινόμηση του τύπου της νεφρικής βλάβης υπολογίζονταν με βάση το σύνολο των νεφρικών βλαβών και στους δύο νεφρούς. Από τους 52 ασθενείς της μελέτης, οι 17 βρέθηκαν να έχουν νεφρικές ουλές στο DMSA σπινθηρογράφημα. Από αυτούς, και σύμφωνα με την παραπάνω κατάταξη, όλοι οι ασθενείς είχαν ήπιου βαθμού νεφρικές ουλές (Τύπος 1).

Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης γινόταν με σφυγμομανόμετρο, και σε όλα τα παιδιά η συστολική και διαστολική πίεση ήταν φυσιολογική, δηλαδή κάτω από



την 95^η εκατοστιαία θέση ανάλογα με την ηλικία και το φύλο του κάθε παιδιού¹⁷². Η αρτηριακή πίεση παρέμεινε φυσιολογική καθ' όλη τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης των ασθενών.

Ως φυσιολογική νεφρική λειτουργία ορίστηκε η κάθαρση της κρεατινίνης μεγαλύτερη από 80ml/min/1.73m², ως επίσης και η παρουσία φυσιολογικής ουρίας και κρεατινίνης του αίματος.

Σε κάθε παιδί γινόταν μέτρηση του σωματικού βάρους και του ύψους, και στην συνέχεια γινόταν υπολογισμός της επιφάνειας του σώματος με βάση το νομόγραμμα του Boyd, όπως αυτό τροποιήθηκε από τον West¹⁷³.

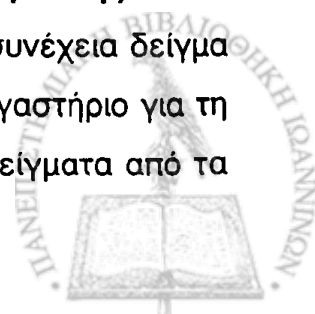
Η ομάδα των μαρτύρων περιελάμβανε 50 υγιή παιδιά παρόμοιας ηλικίας ($\bar{x}=7,8\pm 2,9$ έτη) που πληρούσαν τα ίδια κριτήρια με τα παιδιά με ΚΟΠ. Η απουσία νεφρικής νόσου επιβεβαιώθηκε με βάση το ιστορικό, την απουσία παθολογικών ευρημάτων στην γενική εξέταση συμπυκνωμένων ούρων, και την φυσιολογική απέκκριση πρωτεΐνης στα ούρα σε ποσότητα μικρότερη των 150 mg ημερησίως, σε δύο τουλάχιστον συλλογές ούρων 24-ώρου.

Τρόπος συλλογής των ούρων

Σε κάθε παιδί γινόταν τουλάχιστον δύο συλλογές ούρων 24-ώρου, για το σωστό υπολογισμό της ενδογενούς κάθαρσης της κρεατινίνης. Η εκτίμηση της εγκυρότητας των συλλογών γινόταν συγκρίνοντας την απέκκριση της κρεατινίνης με την αναμενόμενη απέκκρισή της ανάλογα με την ηλικία και το φύλο του παιδιού για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο της κακής συλλογής των ούρων¹⁷⁴⁻¹⁷⁵. Με τον τρόπο αυτό επαληθεύτηκε η ακρίβεια των συλλογών ούρων 24-ώρου σε όλα τα παιδιά της μελέτης. Στη συνέχεια γινόταν συλλογή ούρων 12-ώρου που άρχιζε από την ώρα της κατάκλισης του παιδιού μέχρι την πρώτη ούρηση κατά την πρωινή έγερση. Στη συνέχεια ακολουθούσε συλλογή ούρων 3-ώρου για τη μέτρηση της β₂-μικροσφαιρίνης, και κατόπιν γινόταν συλλογή των ούρων της επόμενης ούρησης για τη μέτρηση της ADBP.

α. Συλλογή ούρων 12-ώρου και 24-ώρου για τη μέτρηση της λευκωματίνης

Σε κάθε συλλογή καταγραφόταν ο όγκος των ούρων και στην συνέχεια δείγμα από τα ούρα του 24-ώρου ή 12-ώρου εξεταζόταν στο βιοχημικό εργαστήριο για τη συγκεντρωση της ολικής πρωτεΐνης και της κρεατινίνης. Επίσης δείγματα από τα



ούρα 24-ώρου και 12-ώρου φυλάσσονταν στη συντήρηση του ψυγείου για μέτρηση της λευκωματίνης. Η μέτρηση της λευκωματίνης γινόταν μέχρι και την 6^η ημέρα από το χρόνο συλλογής.

β. Συλλογή ούρων 3-ώρου για τη μέτρηση της β₂-μικροσφαιρίνης

Μετά την πρώτη πρωινή ούρηση γινόταν 3-ωρη συλλογή ούρων. Σε αυτά τα ούρα γινόταν μέτρηση του pH και σε περίπτωση που το pH των ούρων ήταν όξινο ακολουθούσε αλκαλοποίηση με διάλυμα 0.1 N NaOH για να προληφθεί έτσι η διάσπαση της β₂-μικροσφαιρίνης που παρατηρείται σε παρουσία όξινων ούρων¹⁷⁶. Σε ένα δείγμα των ούρων γινόταν η μέτρηση της κρεατινίνης, και ένα δείγμα φυλασσόταν στην κατάψυξη. Η μέτρηση της β₂-μικροσφαιρίνης γινόταν εντός 30 ημερών από τη συλλογή του δείγματος.

γ. Συλλογή ούρων μέσης ούρησης για τη μέτρηση της ADBP

Μετά την 3-ωρη συλλογή ούρων ακολουθούσε άλλη μία ούρηση και λαμβανόταν δείγμα κατά το μέσον της ούρησης. Ακολουθούσε μέτρηση της κρεατινίνης στο ένα δείγμα, ενώ το άλλο φυλασσόταν για ένα 24ωρο στους 4 °C και στη συνέχεια γινόταν φυγοκέντρηση και λαμβανόταν δείγμα από το υπερκείμενο υγρό το οποίο φυλασσόταν στην κατάψυξη μετά από προσθήκη συντηρητικού διαλύματος με pH 7.6 (25 μl/ml ούρων) το οποίο περιείχε disodium EDTA/Benzamidine-HCl Hydrate/Tris HCl (0.38M/0.36M/0.43M) για να ανασταλεί η δράση της πρωτεΐνωσης. Οι προσδιορισμοί για την ADBP γίνονταν εντός εξαμήνου από τη συλλογή των δειγμάτων.

2. ΜΕΘΟΔΟΙ

Μέτρηση των ολικών πρωτεϊνών (ούρα) και της κρεατινίνης (αίμα, ούρα)

α) Πρωτεΐνες των ούρων

Η μέτρηση των ολικών πρωτεϊνών (λευκωμάτων) στην 24-ωρη συλλογή ούρων έγινε με την μέθοδο του σουλφοσαλικυλικού οξέος¹⁷⁷. Η μέθοδος βασίζεται στην θολερότητα των δειγμάτων σε σχέση με την εξέταση τυφλού δείγματος σε μήκος κύματος 620 nm. Η μέθοδος ανιχνεύει την ύπαρξη πρωτεϊνουρίας σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες του 5 mg/dl.



β) Κρεατινίνη ορού και ούρων

Η μέτρηση της κρεατινίνης έγινε φωτομετρικά με τη χρήση μιας παραλλαγής της μεθόδου Jaffé^{178, 179}, σε αυτόματο αναλυτή Technicon RA-1000 και αντιδραστήρια Medicon-Hellas. Πριν τη μέτρηση της κρεατινίνης των ούρων γινόταν αραιώση 1/10. Το εύρος των συγκεντρώσεων, στις οποίες η μέθοδος είχε γραμμικότητα, ήταν 0.2-25mg/dl στον ορό και 0.4-600mg/dl στα ούρα.

Μετρήσεις στα ούρα των ειδικών πρωτεϊνών

α) Λευκωματίνη ούρων

Η εκτίμηση της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα γινόταν με τη χρήση δύο διαφορετικών παραμέτρων α) τη μέτρηση του πηλίκου της λευκωματίνης προς την κρεατινίνη των ούρων (A/Cr) σε $\mu\text{g}/\text{mg}$, β) το ρυθμό απέκκρισης της λευκωματίνης (AER) σε $\mu\text{g}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. Η μέτρηση της λευκωματίνης ούρων γινόταν με την μέθοδο της κυκλοτερούς ανοσοδιάχυσης (μέθοδος Mancini Carbonara και Heremans, 1965)⁶² χρησιμοποιώντας το κιτ της Behring (VLC-partigen Albumin). Η εξέταση γινόταν σε πλακίδια (plates) με άγαρ, στο οποίο είχε αναμειχθεί ειδικός αντιορός προς την ανθρώπινη λευκωματίνη. Κάθε πλακίδιο έφερε 12 οπές στις οποίες προστίθενταν τα υπό εξέταση δείγματα των ούρων. Η παραπάνω μέθοδος βασίζεται στη διάχυση της λευκωματίνης μέσα στο άγαρ με αποτέλεσμα το σχηματισμό δακτυλίου καθίζησης, του οποίου το κέντρο είναι η οπή. Η διάμετρος του δακτυλίου είναι ανάλογη με την πυκνότητα του αντιγόνου, δηλαδή της προς εξέταση λευκωματίνης. Η μέθοδος ανιχνεύει τη λευκωματίνη στα ούρα σε συγκεντρώσεις λίαν χαμηλές έως 0.6 mg/dl.

Ο ρυθμός απέκκρισης της λευκωματίνης, AER ($\mu\text{g}/\text{min}$), υπολογιζόταν ως εξής: $\text{Ualb (mg/dl)} \times \text{όγκος ούρων (ml)} + \text{χρόνος συλλογής (min)}$, και στη συνέχεια γινόταν αναγωγή σε επιφάνεια σώματος ενηλίκου (1.73 m^2). Όλες οι μετρήσεις για την απέκκριση της λευκωματίνης γίνονταν σε συλλογές ούρων 12-ώρου καθώς και σε ούρα 24-ώρου.

β) β_2 -μικροσφαιρίνη ούρων

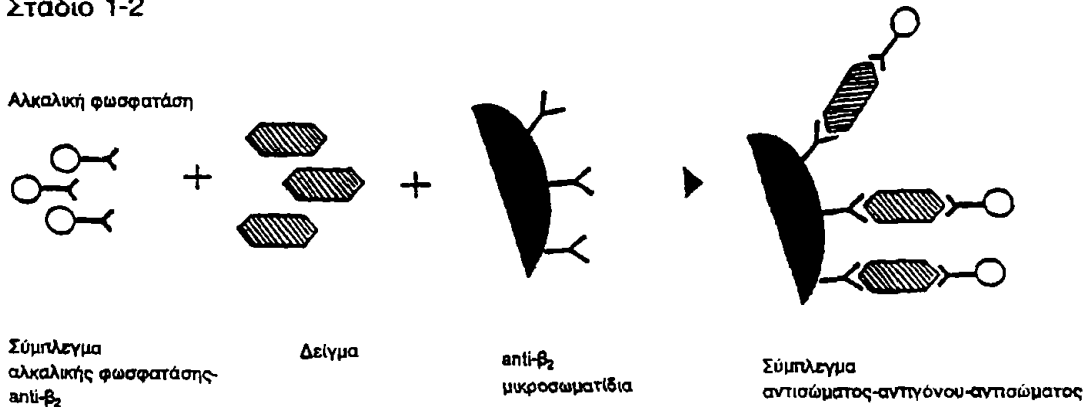
Ο προσδιορισμός της β_2 -μικροσφαιρίνης έγινε με ανοσοενζυμική-φθορισμομετρική μέθοδο μικροσωματιδίων (MEIA) στο όργανο IMx της Abbott¹⁸⁰. Η αρχή της



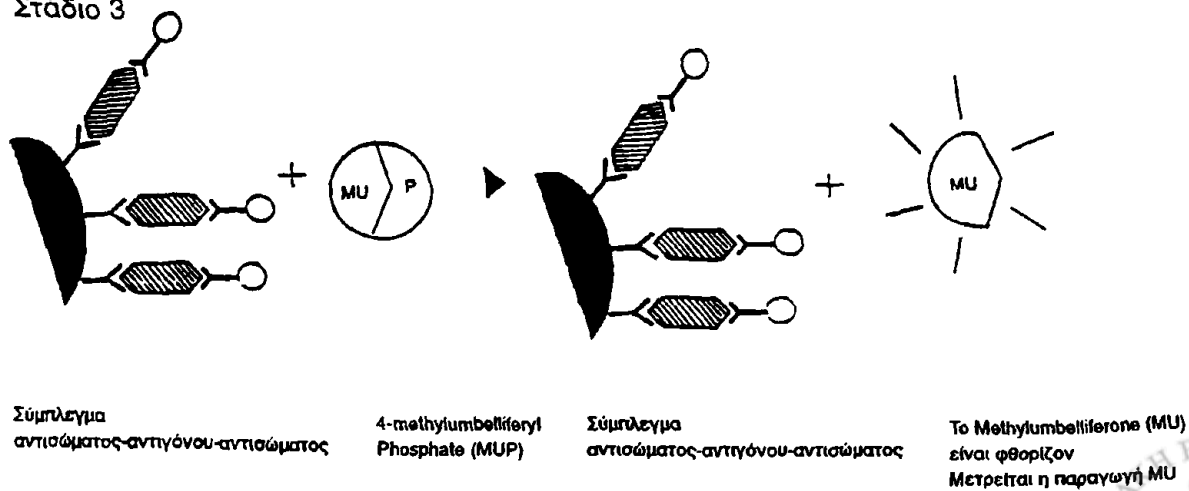
μεθόδου βασίζεται στη δέσμευση της β_2 -μικροσφαιρίνης από μικροσωματίδια επικαλυμμένα με ένα αντιγονικό μόριο που είναι ειδικό για τη β_2 -μικροσφαιρίνη. Η ανίχνευση αυτού του ανοσοσυμπλέγματος γίνεται με τη βοήθεια του ενζύμου της αλκαλικής φωσφατάσης που επίσης συνδέεται στο όλο σύμπλεγμα και προκαλεί υδρόλυση ενός υποστρώματος (4-methylumbelliferyl phosphate). Ο ρυθμός της υδρόλυσης είναι ανάλογος με τη συγκέντρωση της β_2 -μικροσφαιρίνης που υπάρχει στο δείγμα και η μέτρηση του γίνεται φθορισμομετρικά, αφού το προϊόν methylumbelliferone είναι φθορίζον. (Εικ. 8). Η ευαισθησία της μεθόδου στην ανίχνευση της β_2 -μικροσφαιρίνης είναι 5 $\mu\text{g/L}$.

Η απέκκριση στα ούρα της β_2 -μικροσφαιρίνης εκφράσθηκε σε σχέση με τη συγκέντρωση της κρεατινίνης ούρων για να διορθωθεί τυχόν λάθος οφειλόμενο στις διαφορές πυκνότητας των ούρων στα διάφορα δείγματα.

Στάδιο 1-2



Στάδιο 3



Εικ. 8: Μέτρηση της β_2 -μικροσφαιρίνης με την μέθοδο ΜΕΙΑ.



γ) Δεσμευτική πρωτεΐνη της διαμινάσης της αδενοσίνης (ADBP)

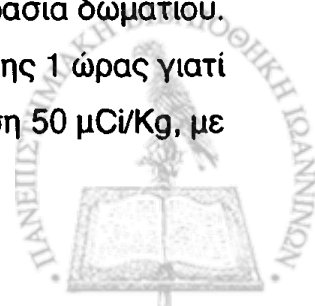
Ο προσδιορισμός της ADBP στα ούρα έγινε με τη μέθοδο ELISA χρησιμοποιώντας το κιτ της Signet Laboratories, Inc (Nephroscreen). Η μέθοδος χρησιμοποιεί ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού (URO-4) που αναγνωρίζει σαν αντιγόνο την πρωτεΐνη ADBP που απελευθερώνεται στα ούρα από τα επιθηλιακά κύτταρα της ψηκτροειδούς παρυφής των εγγύς εσπειραμένων νεφρικών σωληναρίων σε περίπτωση νεφρικής βλάβης⁸¹. Οι μονάδες μέτρησης της ADBP είναι A.U. που έχουν ορισθεί αυθαίρετα. Μία A.U. (Arbitrary Unit) ορίζεται ως η ποσότητα της ADBP σε 100 μl δείγματος ούρων που προκαλεί αύξηση της απορρόφησης κατά μία μονάδα στο μήκος κύματος (λT) 490 nm (λR μήκος κύματος αναφοράς 410). Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν 0.05 A.U. και οι συντελεστές διακύμανσης (c.v.) στον ίδιο προσδιορισμό ήταν 4.5%, και μεταξύ προσδιορισμών 6.0%.

Η απέκκριση της ADBP στα ούρα εκφράστηκε σε σχέση με τη συγκέντρωση της κρεατινίνης ούρων για να διορθωθεί τυχόν λάθος οφειλόμενο στις διαφορές πυκνότητας των ούρων στα διάφορα δείγματα.

Ανίχνευση των νεφρικών ουλών με στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών.

Ο έλεγχος για την παρουσία νεφρικών ουλών έγινε με στατικό σπινθηρογράφημα DMSA.

Το ^{99m}Tc DMSA αποτελείται από την ουσία διμερκαρτοσουκινικό οξύ (DMSA) που έχει σημανθεί με ^{99m}Tc (Τεχνήτιο). Από τα δύο αυτά συστατικά, το DMSA χρησιμοποιείται λόγω της ιδιοτητάς του να προσλαμβάνεται εκλεκτικά από τα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου, ενώ το τεχνήτιο χρησιμοποιείται λόγω της εκπομπής γ φωτονίων που η ανίχνευσή τους γίνεται με γ-κάμερα. Ο χρόνος υποδιπλασιασμού του τεχνητίου είναι 6 ώρες, γι'αυτό και η δόση ακτινοβολίας για τον ασθενή είναι μικρή. Το τεχνήτιο λαμβάνεται από την διάσπαση του μολυβδενίου και το εργαστήριο το παραλαμβάνει από γεννήτριες τεχνητίου. Η χορήγησή του γίνεται αφού πρώτα ενωθεί με το ψυχρό κιτ του DMSA. Στην συνέχεια γίνεται ανάδευση και επώαση για 15 min σε θερμοκρασία δωματίου. Η χορήγηση του πρέπει να γίνεται σε χρονικό διάστημα μικρότερο της 1 ώρας γιατί αλλιώς καταστρέφεται (οξειδωση). Χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 50 μCi/Kg, με ελάχιστη δόση 300-350 μCi¹⁸¹.



Η απεικόνιση της πρόσληψης από τους νεφρούς του ενωμένου με τεχνήτιο DMSA γίνεται σε 90 min μέχρι 2 ώρες μετά την ενδοφλέβια χορήγησή του¹⁸¹. Ο ασθενής τοποθετείται κάτω από την γ-κάμερα με ακτινοσυλλέκτη (collimator) υψηλής διακριτικής ικανότητας. Οι λήψεις που παίρνονται είναι οπίσθιες, πρόσθιες και σε ορισμένες περιπτώσεις και πλάγιες.

3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Επειδή η κατανομή των τιμών της απέκκρισης των πρωτεϊνών που μελετήθηκαν δεν είχε τη μορφή της κανονικής κατανομής, έγινε λογαριθμικός μετασχηματισμός των τιμών με τρόπο που η κατανομή των τιμών να πλησιάζει πιο κοντά στην κανονική κατανομή.

Είναι γνωστόν ότι με τους λογαριθμικούς μετασχηματισμούς συχνά επιτυγχάνεται η εξάλειψη της ασυμμετρίας μιας κατανομής και είναι δυνατόν να εφαρμοστεί καλύτερα το κριτήριο «t-test» όπως και στις κανονικές κατανομές¹⁸². Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιείται ο όρος *γεωμετρική μέση τιμή* κατ' αντιστοιχίαν προς τη μέση τιμή της κανονικής κατανομής. Η γεωμετρική μέση τιμή εκφράζει τη μέση τιμή των αρχικών δεδομένων, που προκύπτει όμως από τον αντιλογάριθμο της μέσης τιμής των λογαριθμημένων τιμών^{183,184}. Η σταθερή απόκλιση (SD) προκύπτει αντίστοιχα από τον αντιλογάριθμο της σταθερής απόκλισης των λογαριθμημένων τιμών. Στην περίπτωση όμως αυτή, για να υπολογιστεί η τιμή που αντιστοιχεί σε μία σταθερή απόκλιση εκατέρωθεν της γεωμετρικής μέσης τιμής, γίνεται πολλαπλασιασμός ή διαίρεση της μέσης γεωμετρικής τιμής με τη σταθερή απόκλιση. Με όμοιο τρόπο, οι τιμές που αντιστοιχούν σε 2 σταθερές αποκλίσεις εκατέρωθεν της γεωμετρικής μέσης τιμής προκύπτουν με πολλαπλασιασμό ή διαίρεση της γεωμετρικής μέσης τιμής με το *τετράγωνο* της σταθερής απόκλισης.

Έτσι, σε περιπτώσεις λογαριθμικών μετασχηματισμών το γινόμενο $\bar{x} \cdot SD^2$ αντιστοιχεί στην έννοια $\bar{x}+2SD$ (SD =σταθερή απόκλιση) της κανονικής κατανομής, ενώ το πηλίκο $\bar{x}:SD^2$ αντιστοιχεί στην έννοια $\bar{x}-2SD$ επίσης της κανονικής κατανομής.

Στην παρούσα μελέτη οι συγκρίσεις μεταξύ 12-ώρου και 24-ώρου συλλογής,



σχετικά με τις δύο παραμέτρους της απέκκρισης της λευκωματίνης (A/Cr και AER), έγιναν με τη δοκιμασία «t-test» κατά ζεύγη (λογαριθμικά δεδομένα), τόσο στους ασθενείς όσο και στους μάρτυρες (paired t-test). Οι συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων, όταν εξετάστηκαν ξεχωριστά κάθε φορά οι δύο παράμετροι της απέκκρισης της λευκωματίνης, καθώς και της β_2 -μικροσφαιρίνης και της ADBP, έγιναν επίσης με τη δοκιμασία «t-test» (με λογαριθμικό μετασχηματισμό των δεδομένων), χωρίς βεβαίως την ύπαρξη, στην περίπτωση αυτή, αντιστοιχίας μεταξύ των τιμών των ασθενών και των τιμών των μαρτύρων (unpaired t-test). Ο συντελεστής συσχέτισης υπολογίστηκε σύμφωνα με την μέθοδο Pearson.

Τέλος, οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων των παιδιών με διαφόρους βαθμούς ΚΟΠ και των μαρτύρων, σχετικά με την απέκκριση λευκωματίνης, β_2 -μικροσφαιρίνης και ADBP, έγινε με ανάλυση της μεταβλητότητας κατά μία διεύθυνση (one-way analysis of variance, ANOVA) για να διαπιστωθεί αρχικά αν υπάρχουν σημαντικές διαφορές. Στη συνέχεια εφαρμόστηκε το Fisher's PLSD κριτήριο για να επισημανθούν αυτές οι διαφορές. Η δοκιμασία ANOVA χρησιμοποιήθηκε επίσης για τη σύγκριση μεταξύ των παιδιών με ουλές, των παιδιών χωρίς ουλές και της ομάδας των μαρτύρων.

Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρηθήκε η τιμή του P μικρότερη του 0.05 ($P < 0.05$), που σημαίνει ότι η διαφορά που προκύπτει από την σύγκριση έχει πιθανότητα μικρότερη του 5% να είναι ψευδής και να οφείλεται σε τυχαίο γεγονός. Η τιμή του $P < 0.05$ χαρακτηρίζεται στατιστικά «σημαντική», η τιμή $P < 0.01$ χαρακτηρίζεται στατιστικά «πλέον σημαντική», και τιμή του $P < 0.001$ «λίαν σημαντική»¹⁸². Τα επίπεδα σημαντικότητας των διαφορών αυτών θα χρησιμοποιηθούν στα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης με τους παρακάτω συμβολισμούς (Πίνακας 7):

Πίνακας 7: Τα διάφορα επίπεδα σημαντικότητας και οι αντίστοιχοι συμβολισμοί τους στα αποτελέσματα της μελέτης.

Επίπεδο σημαντικότητας P	Συμβολισμός	Διαφορά σημαντικότητας
<0.001	***	Λίαν σημαντική
<0.01	**	Πλέον σημαντική
<0.05	*	Στατιστικά σημαντική
>0.05	n.s.	Χωρίς διαφορά σημαντικότητας



ΣΤ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



1. Ταξινόμηση των παιδιών ανάλογα με τον βαθμό της ΚΟΠ

Ο βαθμός της ΚΟΠ στα 52 παιδιά της μελέτης, κατά τον αρχικό έλεγχο με κυστεογραφία καθώς και κατά το χρόνο της μελέτης αναγράφεται στον Πίνακα 8. Κατά την αρχική διάγνωση της ΚΟΠ, παλινδρόμηση μεγαλύτερη του 2^{ου} βαθμού είχαν 30/52 ασθενείς (22 ασθενείς με 3^{ου} και 8 ασθενείς με 4^{ου} βαθμού). Κατά τον χρόνο της παρούσας μελέτης, που έγινε 3,1 έτη μετά την αρχική διάγνωση της ΚΟΠ (εύρος 1-8 έτη), ΚΟΠ 3^{ου} βαθμού είχαν 7 ασθενείς και 4^{ου} βαθμού 6 ασθενείς, ενώ η παλινδρόμηση είχε τελείως υποχωρήσει αυτόματα σε 20 παιδιά (0^{ου} βαθμού ΚΟΠ κατά το χρόνο της μελέτης).

Πίνακας 8: Βαθμοί ΚΟΠ των παιδιών της μελέτης κατά την αρχική διάγνωση και κατά το χρόνο της μελέτης.

	0ου	1ου	2ου	3ου	4ου
Κατά την αρχική διάγνωση		10	12	22	8
Κατά τη μελέτη	20*	12	7	7	6

* 20 παιδιά που είχαν ΚΟΠ κατά την αρχική διάγνωση, στα οποία η ΚΟΠ είχε εξαφανισθεί κατά το χρόνο της μελέτης.

2. Παρουσία ουλών (DMSA ευρήματα) και βαθμοί της ΚΟΠ

Από τα 52 παιδιά της μελέτης τα 17 είχαν παθολογικά ευρήματα στο DMSA σπινθηρογράφημα που αντιστοιχούσαν στην παρουσία ουλών ως αποτέλεσμα των ουρολοιμώξεων που είχαν προηγηθεί. Κανένα από τα 17 παιδιά δεν είχαν περισσότερες από δύο ουλές και επομένως, σύμφωνα με την κατάταξη του Goldraich (1983)¹⁵⁹, ο βαθμός της ουλοποίησης αντιστοιχούσε στην κατηγορία του Τύπου 1 (ήπιου βαθμού).

Ο βαθμός της ΚΟΠ, καθώς και η μέση τιμή της σπειραματικής διήθησης (GFR) στο σύνολο των ασθενών (n=52), ως επίσης στα 17 παιδιά με νεφρικές ουλές και στα 35 παιδιά χωρίς ουλές, απεικονίζονται στον Πίνακα 9. Νεφρικές ουλές παρατηρήθηκαν ακόμη και στα παιδιά με μικρούς βαθμούς ΚΟΠ, καθώς επίσης και στα παιδιά στα οποία η ΚΟΠ είχε εξαφανισθεί. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, τα 5/17 παιδιά με νεφρικές ουλές είχαν 3^{ου}-4^{ου} βαθμού ΚΟΠ, ενώ σε 3/17 παιδιά με ουλές η ΚΟΠ είχε υποχωρήσει.



Πίνακας 9: Βαθμός της ΚΟΠ καθώς και η μέση τιμή της σπειραματικής διήθησης (GFR) κατά τον χρόνο της μελέτης στο σύνολο των παιδιών με ΚΟΠ (n=52) καθώς και στα παιδιά με ουλές και χωρίς ουλές.

	Β α θ μ ό ς					GFR (ml/min/1.73m ²) \bar{x}
	0ου	1ου	2ου	3ου	4ου	
Σύνολο, n=52	20	12	7	7	6	89.1
Παιδιά με ουλές (n=17/52)	3	5	4	1	4	87.0
Παιδιά χωρίς ουλές (n=35/52)	17	7	3	6	2	89.1

GFR = Μέση τιμή (\bar{x}) της ενδογενούς κάθαρσης της κρεατινίνης

Η μέση τιμή της ενδογενούς κάθαρσης της κρεατινίνης ήταν μεγαλύτερη από 85 ml/min/1.73m² σε όλες τις ομάδες των ασθενών της μελέτης (περαιτέρω ανάλυση σχετικά με την κάθαρση της κρεατινίνης παρουσιάζεται στη σελίδα 104).

Συμπέρασμα

Από τα παραπάνω ευρήματα προκύπτει ότι στα παιδιά με ΚΟΠ οι νεφρικές ουλές φαίνεται να σχηματίζονται νωρίς ως αποτέλεσμα των επεισοδίων ουρολοιμώξεων. Η βελτίωση του βαθμού της ΚΟΠ με την πάροδο του χρόνου, ως ακόμη και η πλήρης εξαφάνισή της, δεν αποκλείουν την πιθανότητα παρουσίας νεφρικών ουλών στα παιδιά αυτά.

3. Εκτίμηση των παραμέτρων που χρησιμοποιούνται για την απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα

Οι διάφοροι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν για την μέτρηση της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα 12-ώρου ή 24-ώρου φαίνονται στον Πίνακα 10 και επαναλαμβάνονται στη συνέχεια με τους παρακάτω συμβολισμούς: U_{Alb}, A/Cr και AER.

Πίνακας 10: Οι παράμετροι της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα 12ώρου ή 24ώρου, με την συμβολική τους απεικόνιση και τις μονάδες μέτρησής τους.

α) Ποσότητα απέκκρισης λευκωματίνης ανά ώρα, ανά επιφάνεια ενηλίκου	U _{Alb}	mg/hr/1.73m ²
β) Πηλίκο λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων (Albumin/Creatinine)	A/Cr	μg/mg
γ) Ρυθμός απέκκρισης της λευκωματίνης (Albumin Excretion Rate)	AER	μg/min/1.73m ²



Τα αποτελέσματα των παραπάνω παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση της απέκκρισης της λευκωματίνης εκφράζονται με την γεωμετρική μέση τιμή (\bar{x}), επειδή έχουν γίνει λογαριθμικοί μετασχηματισμοί των αρχικών δεδομένων. Στους πίνακες των αποτελεσμάτων δίνεται επίσης η σταθερή απόκλιση των λογαριθμικών δεδομένων, κατ'αναλογία προς τη σταθερή απόκλιση της κανονικής κατανομής.

3.1 Αξιολόγηση των δύο παραμέτρων που χρησιμοποιούνται (A/Cr, AER) για τη μέτρηση της λευκωματίνης στα ούρα

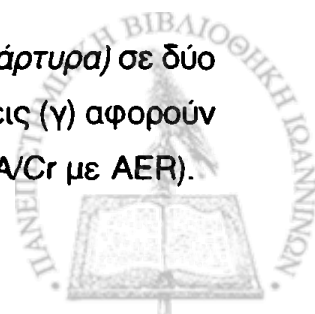
Στις μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία, η εκτίμηση της λευκωματίνης στα ούρα γίνεται είτε με την εξέταση του πηλίκου A/Cr είτε με την εξέταση του ρυθμού απέκκρισης της λευκωματίνης (AER) σε διαφορετικά δείγματα ούρων κάθε φορά (3-ώρου, 12-ώρου ή 24-ώρου). Δεν υπάρχουν όμως βιβλιογραφικά δεδομένα όπου να γίνεται σύγκριση μεταξύ των δύο αυτών παραμέτρων στους ίδιους ασθενείς με σκοπό να εξετασθεί και να αξιολογηθεί η ακρίβεια και η σταθερότητα των αποτελεσμάτων που προκύπτουν. Ως εκ τούτου μελετήσαμε το πηλίκο A/Cr και τον AER σε συλλογές ούρων 12-ώρου καθώς και σε συλλογές ούρων 24-ώρου στους μάρτυρες και στα παιδιά με ΚΟΠ, και στη συνέχεια έγιναν οι κάτωθι συγκρίσεις και συσχετίσεις μεταξύ των δύο αυτών παραμέτρων:

α) *σύγκριση* μεταξύ της απέκκρισης της λευκωματίνης (A/Cr, AER) στα ούρα 12-ώρου και της απέκκρισής της στα ούρα 24-ώρου (βλ. παρακάτω ενότητα 3.1.α).

β) *συσχέτιση* μεταξύ της απέκκρισης της λευκωματίνης (A/Cr, AER) στα ούρα 12-ώρου και της αντίστοιχης απέκκρισής της στα ούρα 24-ώρου συλλογής, δηλαδή A/Cr 12-ώρου προς A/Cr 24-ώρου, και AER 12-ώρου προς AER 24-ώρου. (βλ. παρακάτω ενότητα 3.1.β).

γ) *συσχέτιση* μεταξύ του πηλίκου της λευκωματίνης προς την κρεατινίνη ούρων (A/Cr) και του ρυθμού απέκκρισης της λευκωματίνης (AER) στα ούρα 24-ώρου, όπως επίσης και στα ούρα 12-ώρου, δηλ. A/Cr 24-ώρου προς AER 24-ώρου, και A/Cr 12-ώρου προς AER 12-ώρου (βλ. παρακάτω ενότητα 3.1.γ).

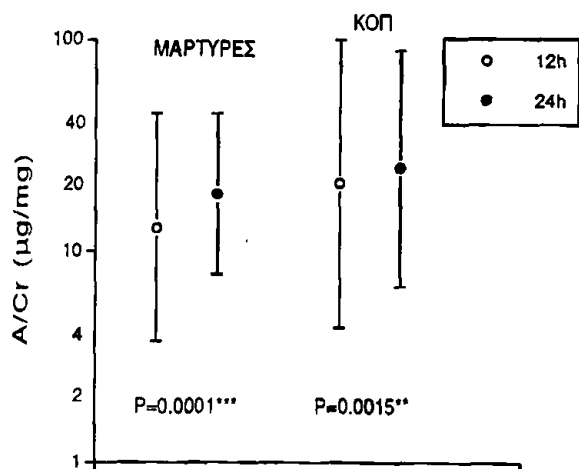
Οι συγκρίσεις (α) και συσχετίσεις (β) αφορούν τον ίδιο ασθενή (ή μάρτυρα) σε δύο διαφορετικά δείγματα (12-ώρου και 24-ώρου). Επιπλέον, οι συσχετίσεις (γ) αφορούν το ίδιο δείγμα στο οποίο σχετίζονται δύο διαφορετικοί παράμετροι (A/Cr με AER).



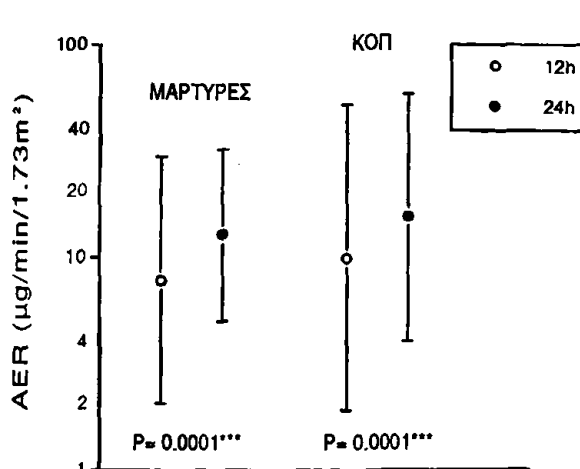
Τα αποτελέσματα των παραπάνω συγκρίσεων και συσχετίσεων απεικονίζονται αναλυτικά στις παρακάτω ενότητες 3.1.α, 3.1.β και 3.1.γ.

3.1.α Σύγκριση μεταξύ της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα 12-ώρου και της απέκκρισής της στα ούρα 24-ώρου συλλογής

Έγινε σύγκριση μεταξύ της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα 12-ώρου και της απέκκρισής της στα ούρα 24-ώρου: α) στους μάρτυρες και β) στα παιδιά με ΚΟΠ. Οι συγκρίσεις αυτές έγιναν στον ίδιο ασθενή κατά ζεύγη (paired t-test) για να διαπιστωθεί αν υπάρχουν διαφορές στον βαθμό απέκκρισης της λευκωματίνης μεταξύ της 12-ώρου και της 24-ώρου συλλογής των ούρων.



Εικ. 9: Πηλίκιο απέκκρισης της λευκωματίνης (A/Cr): Συγκρίσεις 12-ώρου και 24-ώρου συλλογής ούρων.



Εικ. 10: Ρυθμός απέκκρισης της λευκωματίνης (AER): Συγκρίσεις 12-ώρου και 24-ώρου συλλογής ούρων.

Στις Εικόνες 9 και 10 σημειώνεται, σε λογαριθμική κλίμακα τιμών, η γεωμετρική μέση τιμή καθώς και το διάστημα δύο σταθερών αποκλίσεων εκατέρωθεν αυτής. Οι τιμές αφορούν τις δύο παραμέτρους που χρησιμοποιήθηκαν για την απέκκριση της λευκωματίνης, δηλ. του A/Cr (Εικ. 9) και του AER (Εικ. 10).

Τα ίδια αποτελέσματα, όπως στις Εικόνες 9 και 10, φαίνονται και στους Πίνακες 11 και 12, με τη διαφορά ότι στους Πίνακες φαίνεται καλύτερα η μέση τιμή \bar{x} (γεωμετρική) και η σταθερή απόκλιση (SD).



Πίνακας 11: Πηλίκo απέκκρισης λευκωματίνης (A/Cr) στους μάρτυρες και στα παιδιά με ΚΟΠ. Συγκρίσεις μεταξύ 12-ώρου και 24-ώρου συλλογής ούρων.

		Ούρα 12-ώρου	Ούρα 24-ώρου	Τιμή P
Μάρτυρες	Γεωμετρική μέση τιμή \bar{x} (μg/mg)	12.80	18.60	0.0001 ***
	SD	1.86	1.55	
	$\bar{x} \pm 2SD$	3.71 - 44.67	7.76 - 44.66	
ΚΟΠ	Γεωμετρική μέση τιμή \bar{x}	20.89	24.50	0.0015 **
	SD	2.18	1.90	
	$\bar{x} \pm 2SD$	4.36 - 100.00	6.76 - 89.00	

Πίνακας 12: Ρυθμός απέκκρισης λευκωματίνης (AER) στους μάρτυρες και στα παιδιά με ΚΟΠ. Συγκρίσεις μεταξύ 12ώρου και 24-ώρου συλλογής ούρων.

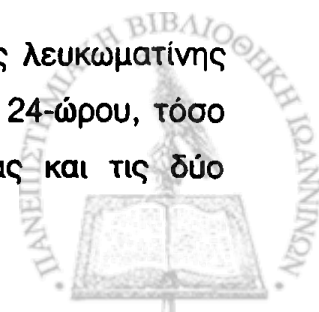
		Ούρα 12-ώρου	Ούρα 24-ώρου	Τιμή P
Μάρτυρες	Γεωμετρική μέση τιμή \bar{x} (μg/min/1.73m ²)	7.76	12.88	0.0001 ***
	SD	1.90	1.58	
	$\bar{x} \pm 2SD$	2.04-29.5	5.12-32.35	
ΚΟΠ	Γεωμετρική μέση τιμή \bar{x}	10.00	15.50	0.0001***
	SD	2.29	1.95	
	$\bar{x} \pm 2SD$	1.90 - 52.50	4.07 - 58.90	

Συμπέρασμα

Από τις παραπάνω συγκρίσεις φαίνεται ότι σε όλες τις ομάδες ασθενών με ΚΟΠ, καθώς και στους μάρτυρες, η απέκκριση της λευκωματίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα ούρα 24-ώρου σε σχέση με την 12-ωρη συλλογή ούρων. Η διαφορά αυτή ήταν σημαντική και με τις δύο παραμέτρους εκτίμησης της απέκκρισης της λευκωματίνης, δηλ. A/Cr (μg/mg) (P=0.0015 και 0.0001 αντίστοιχα), και AER (μg/min/1.73 m²) (P=0.0001).

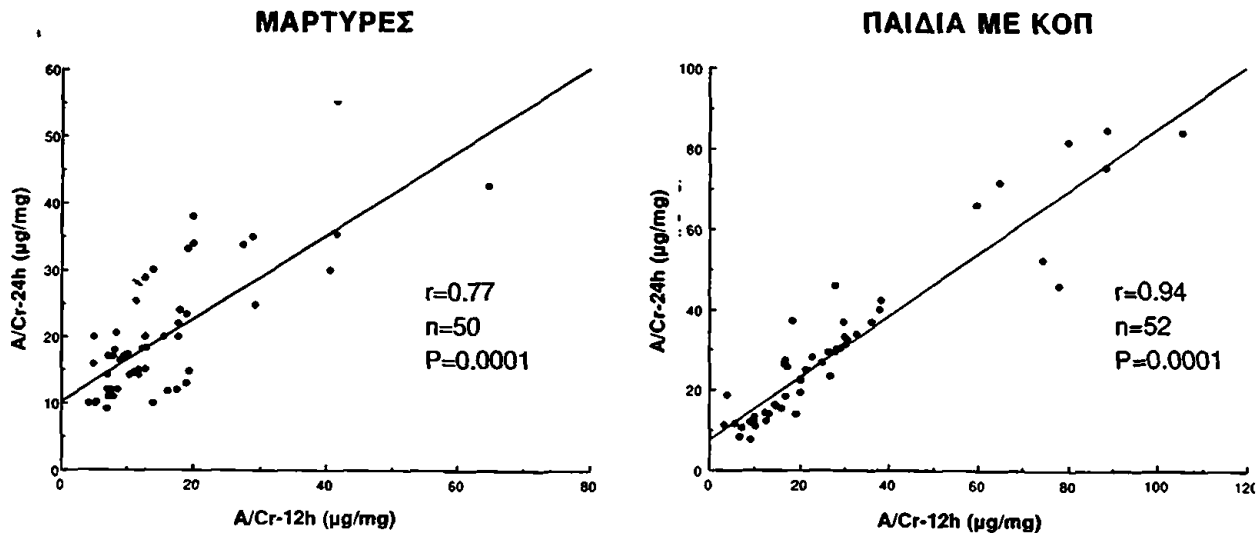
3.1.6 Συσχέτιση μεταξύ της απέκκρισης της λευκωματίνης (A/Cr, AER) στα ούρα 12-ώρου και της απέκκρισής της στα ούρα 24-ώρου συλλογής

Μελετήθηκε αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα 12-ώρου και της αντίστοιχης απέκκρισής της στα ούρα 24-ώρου, τόσο στους μάρτυρες όσο και στα παιδιά με ΚΟΠ, χρησιμοποιώντας και τις δύο



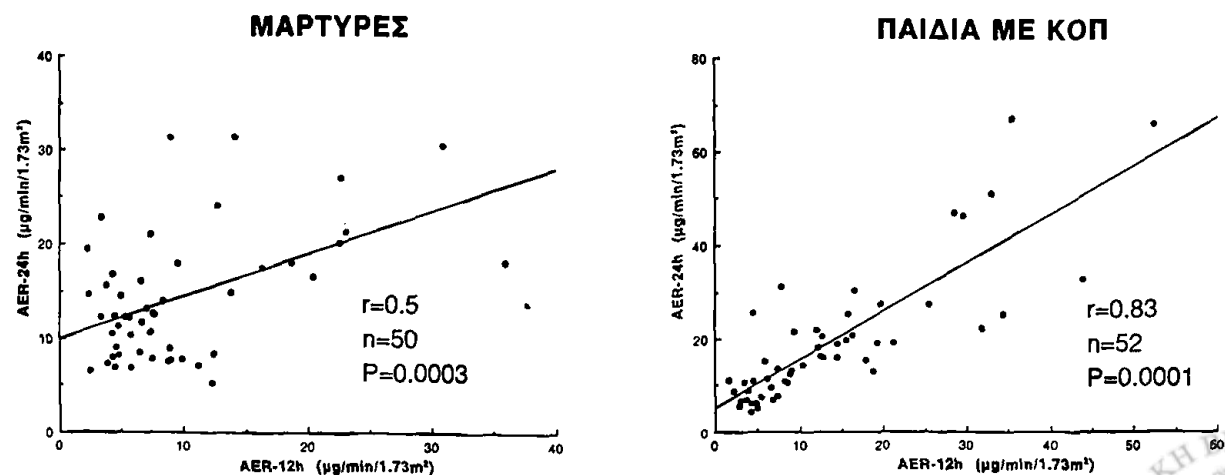
παραμέτρους μέτρησής της, δηλ. A/Cr και AER. Η συσχέτιση έγινε για να διαπιστωθεί ποιά από τις δύο αυτές παραμέτρους έχει τη μεγαλύτερη ακρίβεια όταν αυτή υπολογίζεται σε ούρα 12-ώρου και 24-ώρου συλλογής.

Στην Εικόνα 11 φαίνεται ο συντελεστής συσχέτισης (r) καθώς και το επίπεδο της σημαντικότητας (P) αυτής της συσχέτισης μεταξύ A/Cr σε ούρα 12-ώρου και A/Cr σε ούρα 24-ώρου.



Εικ. 11: Συσχέτιση της απέκκρισης λευκωματίνης (πηλίκο A/Cr) μεταξύ 24-ώρου και 12-ώρου συλλογής, στους μάρτυρες (αριστερή Εικόνα) και στα παιδιά με ΚΟΠ (δεξιά Εικόνα)

Στην Εικόνα 12 φαίνεται ο συντελεστής συσχέτισης (r) και το επίπεδο σημαντικότητας (P) αυτής της συσχέτισης μεταξύ του AER σε ούρα 12-ώρου και του AER σε ούρα 24-ώρου.



Εικ. 12: Συσχέτιση του ρυθμού απέκκρισης της λευκωματίνης (AER) μεταξύ 24-ώρου και 12-ώρου συλλογής, στους μάρτυρες (αριστερή Εικόνα) και στα παιδιά με ΚΟΠ (δεξιά Εικόνα).



Συμπέρασμα

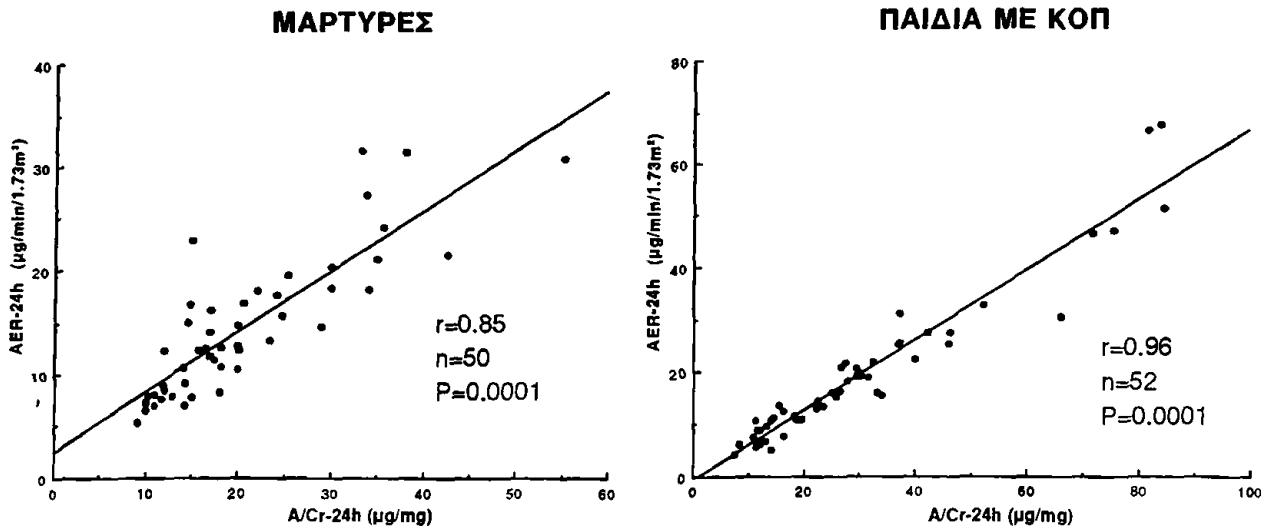
Από τα παραπάνω ευρήματα συμπεραίνεται ότι υπάρχει *σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πηλίκου A/Cr στα ούρα 12-ώρου και του πηλίκου A/Cr στα ούρα 24-ώρου*, τόσο στους μάρτυρες ($r=0.77$, $P=0.0001$) όσο και στα παιδιά με ΚΟΠ ($r=0.94$, $p=0.0001$). Αντίθετα, ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ του AER στα ούρα 12-ώρου και του AER στα ούρα 24-ώρου δεν ήταν τόσο ικανοποιητικός ιδιαίτερα στους μάρτυρες ($r=0.5$). Επομένως, το πηλίκο A/Cr μπορεί να μετρηθεί με την ίδια ακρίβεια είτε σε ούρα 12-ώρου είτε σε ούρα 24-ώρου, ενώ δεν ισχύει το ίδιο για τον AER.

3.1.γ Συσχέτιση μεταξύ του ρυθμού απέκκρισης της λευκωματίνης (AER) και του πηλίκου της λευκωματίνης προς την κρεατινίνη ούρων (A/Cr) στις συλλογές ούρων 24-ώρου ως επίσης στις συλλογές ούρων 12-ώρου.

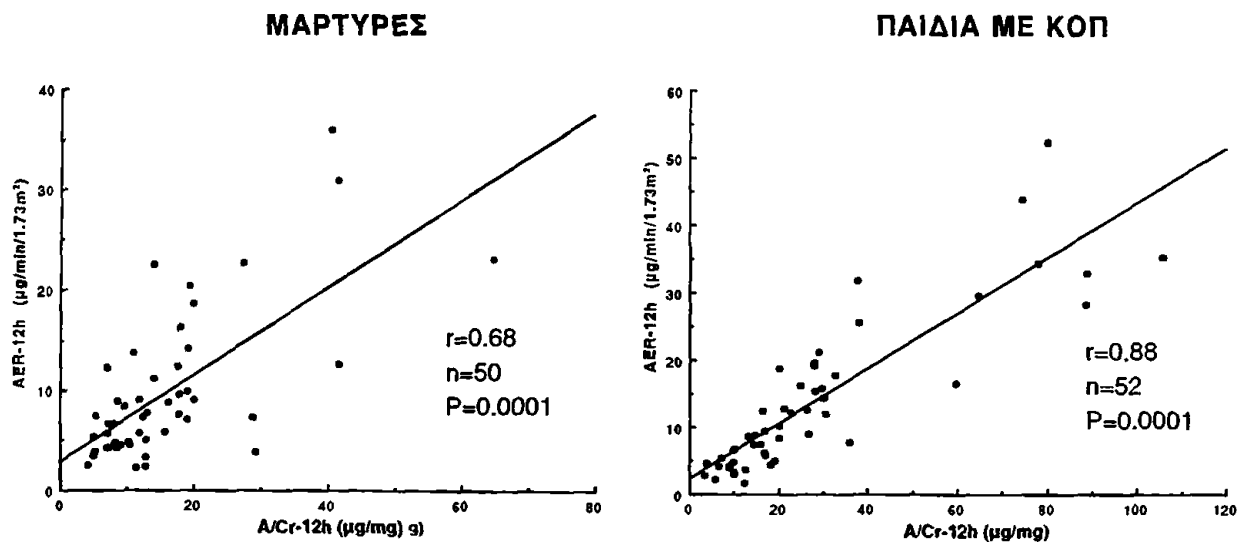
Διερευνήθηκε αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ρυθμού απέκκρισης της λευκωματίνης (AER) και του αντίστοιχου πηλίκου της λευκωματίνης προς την κρεατινίνη (A/Cr) σε συλλογής ούρων 24-ώρου καθώς και σε συλλογές ούρων 12ώρου. Η συσχέτιση αφορούσε *το ίδιο δείγμα ούρων (24-ώρου ή 12-ώρου συλλογής)*, στο οποίο υπολογιζόταν το A/Cr και ο AER. Η συσχέτιση έγινε για να διαπιστωθεί ποιά από τις δύο διαφορετικές σε διάρκεια συλλογές ούρων έδινε τα καλύτερα αποτελέσματα σχετικά με τις δύο αυτές παραμέτρους εκτίμησης.

Οι συσχετίσεις έγιναν α) στους μάρτυρες και β) στα παιδιά με ΚΟΠ. Στις παρακάτω Εικόνες 13 και 14 απεικονίζεται ο συντελεστής συσχέτισης (r) καθώς και το επίπεδο σημαντικότητας (P) μεταξύ του AER-24ώρου προς το πηλίκο A/Cr-24ώρου (Εικ. 13), καθώς και του AER-12ώρου προς το πηλίκο A/Cr 12-ώρου (Εικ. 14).





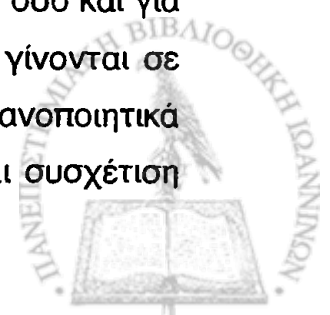
Εικ. 13: Συσχέτιση μεταξύ του ρυθμού απέκκρισης της λευκωματίνης (AER) και του πηλίκου της λευκωματίνης προς την κρεατινίνη (A/Cr) στα ούρα 24-ώρου, στους μάρτυρες (αριστερή Εικόνα) και στα παιδιά με ΚΟΠ (δεξιά Εικόνα).



Εικ. 14: Συσχέτιση μεταξύ του ρυθμού απέκκρισης της λευκωματίνης (AER) και του πηλίκου της λευκωματίνης προς την κρεατινίνη (A/Cr) στα ούρα 12-ώρου στους μάρτυρες (αριστερή Εικόνα) και στα παιδιά με ΚΟΠ (δεξιά Εικόνα).

Συμπέρασμα

Οι παραπάνω συσχετίσεις δείχνουν την σημαντικά καλύτερη συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ του ρυθμού απέκκρισης της λευκωματίνης (AER) και του πηλίκου της λευκωματίνης προς την κρεατινίνη (A/Cr), όταν οι εξετάσεις αυτές γίνονται σε ούρα 24-ώρου. Αυτό ισχύει τόσο για τους μάρτυρες ($r=0.85$, $P=0.0001$) όσο και για τα παιδιά με ΚΟΠ ($r=0.96$, $P=0.0001$). Αντίθετα, όταν οι συσχετίσεις γίνονται σε συλλογές ούρων 12-ώρου τα αποτελέσματα δεν είναι αρκετά ικανοποιητικά ιδιαίτερα στους μάρτυρες ($r=0.68$, $P=0.0001$). Επομένως, όταν γίνεται συσχέτιση



μεταξύ του AER και του πηλίκου A/Cr για την εκτίμηση της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα, η ακρίβεια των αποτελεσμάτων φαίνεται να είναι μεγαλύτερη όταν οι μετρήσεις γίνονται σε συλλογές ούρων 24-ώρου.

4. Απόκκριση μικροπρωτεϊνών στα ούρα

Εξετάσθηκε αναλυτικά στο σύνολο των παιδιών με ΚΟΠ (n=52) η απέκκριση στα ούρα της λευκωματίνης, της β₂-μικροσφαιρίνης και της ADBP και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αυτά των μαρτύρων. Στις παρακάτω ενότητες 4.1 και 4.2 αναλύονται τα αποτελέσματα και γίνονται συγκρίσεις με τους μάρτυρες της απέκκρισης της κάθε μικροπρωτεΐνης.

4.1 Απόκκριση της λευκωματίνης στους μάρτυρες και στο σύνολο των παιδιών με ΚΟΠ

Μετρήθηκε η απέκκριση της λευκωματίνης (U_{Alb} , A/Cr και AER) στα ούρα 12-ώρου και στα ούρα 24-ώρου στους μάρτυρες καθώς και στο σύνολο των παιδιών με ΚΟΠ. Τα ευρήματα απεικονίζονται στους Πίνακες 13-16.

Πίνακας 13: Απόκκριση λευκωματίνης στα *ούρα 12-ώρου* στους μάρτυρες.

	Γεωμετρική μέση τιμή \bar{x}	SD*	Εύρος τιμών $\bar{x} \pm 2$ SD
U_{Alb} (mg/hr/1.73m ²)	0.45	1.94	0.12 - 1.74
A/Cr (μg/mg)	12.80	1.86	3.71 - 44.67
AER (μg/min/1.73m ²)	7.76	1.90	2.04 - 29.5

* Σταθερή απόκλιση των λογαριθμικών δεδομένων



Πίνακας 14: Απόκκριση λευκωματίνης στα *ούρα 24-ώρου* στους μάρτυρες.

	Γεωμετρική μέση τιμή \bar{x}	SD*	Εύρος τιμών $\bar{x} \pm 2$ SD
U _{Alb} (mg/hr/1.73m ²)	0.77	1.58	0.30 - 1.92
A/Cr (μg/mg)	18.60	1.55	7.76 - 44.66
AER (μg/min/1.73 m ²)	12.88	1.58	5.12 - 32.35

* Σταθερή απόκλιση των λογαριθμικών δεδομένων

Πίνακας 15: Απόκκριση λευκωματίνης στα *ούρα 12-ώρου* στα παιδιά με ΚΟΠ.

	Γεωμετρική μέση τιμή \bar{x}	SD*	Εύρος τιμών $\bar{x} \pm 2$ SD
U _{Alb} (mg/hr/1.73m ²)	0.60	2.29	0.11 - 3.16
A/Cr (μg/mg)	20.89	2.18	4.36 - 100.00
AER (μg/min/1.73 m ²)	10.00	2.29	1.90 - 52.50

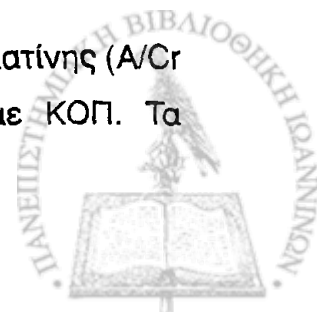
* Σταθερή απόκλιση των λογαριθμικών δεδομένων

Πίνακας 16: Απόκκριση λευκωματίνης στα *ούρα 24-ώρου* στα παιδιά με ΚΟΠ.

	Γεωμετρική μέση τιμή \bar{x}	SD*	Εύρος τιμών $\bar{x} \pm 2$ SD
U _{Alb} (mg/hr/1.73m ²)	0.93	1.94	0.28 - 3.5
A/Cr (μg/mg)	24.50	1.90	6.76 - 89.00
AER (μg/min/1.73 m ²)	15.50	1.95	4.07 - 58.90

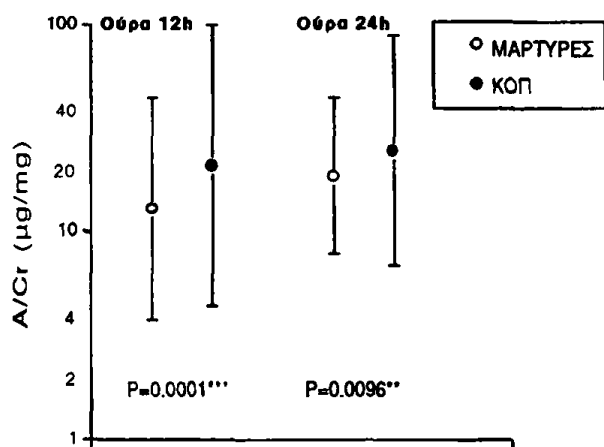
* Σταθερή απόκλιση των λογαριθμικών δεδομένων

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα συγκρίθηκε η απέκκριση της λευκωματίνης (A/Cr και AER) μεταξύ των μαρτύρων και του συνόλου των παιδιών με ΚΟΠ. Τα αποτελέσματα αναλύονται στην παρακάτω ενότητα 4.1.α.

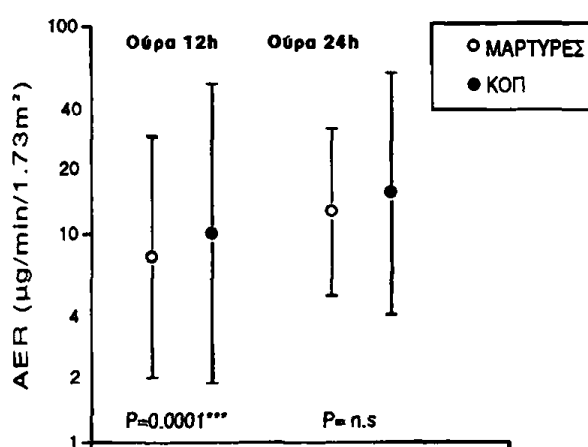


4.1.α Σύγκριση της απέκκρισης της λευκωματίνης (A/Cr και AER) μεταξύ των μαρτύρων και του συνόλου των παιδιών με ΚΟΠ.

Με σκοπό να διαπιστωθεί αν υπάρχει διαφορά στην απέκκριση της λευκωματίνης μεταξύ των μαρτύρων και των συνόλου των παιδιών με ΚΟΠ έγινε σύγκριση (unpaired t-test): α) στα ούρα 12-ώρου και β) στα ούρα 24-ώρου. Οι συγκρίσεις αφορούσαν τις δύο παραμέτρους της απέκκρισης της λευκωματίνης, ήτοι το πηλίκιο A/Cr και τον AER. Οι μέσες γεωμετρικές τιμές και το εύρος των τιμών φαίνονται σχηματικά στις Εικόνες 15 και 16, και πιο αναλυτικά στον Πίνακα 17.



Εικ. 15: Σύγκριση του πηλίκου A/Cr (12-ώρου και 24-ώρου συλλογής) μεταξύ των μαρτύρων και του συνόλου των παιδιών με ΚΟΠ.



Εικ. 16: Συγκρίσεις AER (12-ώρου, 24-ώρου) μεταξύ των μαρτύρων και του συνόλου των παιδιών με ΚΟΠ.

Πίνακας 17: Σύγκριση της απέκκρισης λευκωματίνης (A/Cr, AER) μεταξύ των μαρτύρων και του συνόλου των παιδιών με ΚΟΠ, στα ούρα 12-ώρου και 24-ώρου συλλογής.

		Μάρτυρες (\bar{x})	Παιδιά με ΚΟΠ (\bar{x})	Τμή P
A/Cr	Ούρα 12ώ-ρου	12.80	20.89	0.0001***
	Ούρα 24-ώρου	18.60	24.50	0.0096 **
AER	Ούρα 12-ώρου	7.76	10.00	0.0001 ***
	Ούρα 24-ώρου	12.88	15.50	0.06 (n.s)

Σημ.: \bar{x} = γεωμετρική μέση τιμή



Συμπέρασμα

Από τις συγκρίσεις αυτές φαίνεται ότι η γεωμετρική μέση τιμή της απέκκρισης της λευκωματίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα παιδιά με ΚΟΠ σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Οι διαφορές αυτές ήταν μεγαλύτερες και πιο σημαντικές όταν χρησιμοποιούνταν το πηλίκο A/Cr για την εκτίμηση της λευκωματίνης και ιδιαίτερα όταν αυτό εξετάζονταν στις συλλογές ούρων 12-ώρου ($P=0.0001$). Αντίθετα, τα αποτελέσματα με τον AER δεν ήταν σταθερά και ιδιαίτερα του AER στα ούρα 24-ώρου όπου η απέκκριση της λευκωματίνης δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των παιδιών με ΚΟΠ και των μαρτύρων ($P=0.06$).

4.2. Απόκκριση της β_2 -μικροσφαιρίνης και της ADBP τους μάρτυρες και στο σύνολο των παιδιών με ΚΟΠ

Όπως και με την λευκωματίνη των ούρων, μετρήθηκε η απέκκριση στα ούρα της β_2 -μικροσφαιρίνης και της ADBP, α) στους μάρτυρες (Πίνακας 18) και β) στο σύνολο των παιδιών με ΚΟΠ (Πίνακας 19). Οι στατιστικές αφορούσαν και εδώ τις τιμές μετά από λογαριθμικούς μετασχηματισμούς των αρχικών τιμών.

Πίνακας 18: Απόκκριση της β_2 -μικροσφαιρίνης και ADBP στους μάρτυρες.

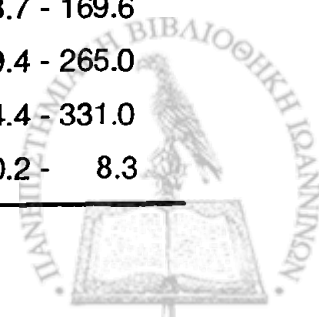
	Γεωμετρική μέση τιμή \bar{x}	SD*	Εύρος τιμών $\bar{x} \pm 2$ SD
β_2 -m ($\mu\text{g/l}$)	35.40	2.3	6.70 - 187.2
β_2 -m/Cr ($\mu\text{g/g}$)	54.90	2.5	8.70 - 343.0
ADBP ($\mu\text{U}/0.1\text{ml}$)	48.90	1.6	17.70 - 134.0
ADBP/Cr (IU/g)	0.56	2.0	0.13 - 2.3

* Σταθερή απόκλιση των λογαριθμικών δεδομένων

Πίνακας 19: Απόκκριση της β_2 -μικροσφαιρίνης και ADBP στο σύνολο των παιδιών με ΚΟΠ.

	Γεωμετρική μέση τιμή \bar{x}	SD*	Εύρος τιμών $\bar{x} \pm 2$ SD
β_2 -m ($\mu\text{g/l}$)	25.1	2.6	3.7 - 169.6
β_2 -m/Cr ($\mu\text{g/g}$)	50.1	2.3	9.4 - 265.0
ADBP ($\mu\text{U}/0.1\text{ml}$)	69.1	2.1	14.4 - 331.0
ADBP/Cr (IU/g)	1.31	2.5	0.2 - 8.3

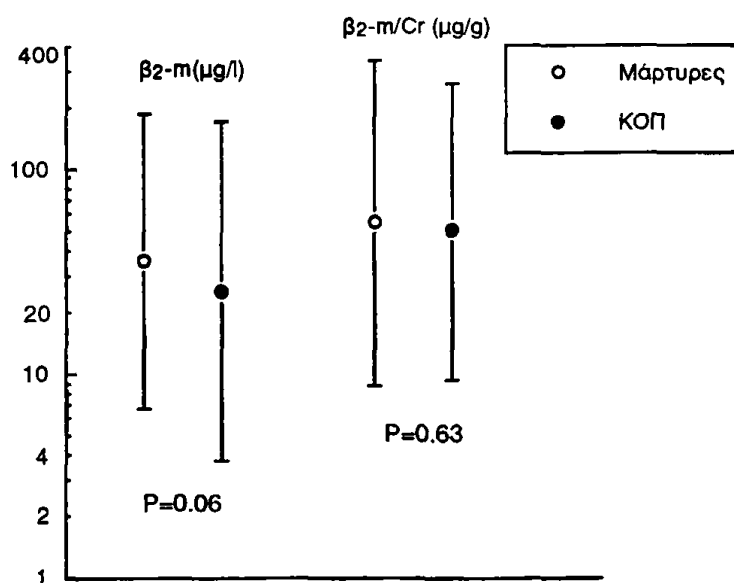
* Σταθερή απόκλιση των λογαριθμικών δεδομένων



Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, συγκρίθηκε η απέκκριση της β_2 -μικροσφαιρίνης και η απέκκριση της ADBP μεταξύ των μαρτύρων και του συνόλου των παιδιών με ΚΟΠ. Τα αποτελέσματα αναλύονται στις παρακάτω ενότητες 4.2.α και 4.2.β.

4.2.α. Σύγκριση της απέκκρισης της β_2 -μικροσφαιρίνης μεταξύ των μαρτύρων και του συνόλου των παιδιών με ΚΟΠ

Έγινε σύγκριση της απέκκρισης της β_2 -μικροσφαιρίνης μεταξύ των μαρτύρων και των παιδιών με ΚΟΠ. Για την εκτίμηση της β_2 -μικροσφαιρίνης εξετάστηκε η β_2 -m ούρων ($\mu\text{g/l}$) καθώς και το πηλίκο της β_2 -m προς την κρεατινίνη ούρων β_2 -m/Cr ($\mu\text{g/g}$). Οι μέσες γεωμετρικές τιμές (\bar{x}) και το εύρος των τιμών ($\bar{x} \pm 2\text{SD}$) φαίνονται σχηματικά στην Εικόνα 17 και πιο αναλυτικά στον Πίνακα 20.



Εικ. 17: Σύγκριση της απέκκρισης της β_2 -μικροσφαιρίνης (β_2 -m και β_2 -m/Cr) μεταξύ των μαρτύρων και του συνόλου των παιδιών με ΚΟΠ.

Πίνακας 20: Σύγκριση της απέκκρισης της β_2 -μικροσφαιρίνης μεταξύ των μαρτύρων και του συνόλου των παιδιών με ΚΟΠ.

		Μάρτυρες (\bar{x})	Παιδιά με ΚΟΠ (\bar{x})	Τμή P
β_2 -m	Γεωμετρική μέση τιμή	35.40	25.1	0.06
	SD	2.3	2.6	
	$\bar{x} \pm 2\text{SD}$	6.70 - 187.2	3.7 - 169.6	
β_2 -m/Cr	Γεωμετρική μέση τιμή	54.90	50.1	0.63
	SD	2.5	2.3	
	$\bar{x} \pm 2\text{SD}$	8.70 - 343.0	9.4 - 265.0	

Σημ.: \bar{x} = γεωμετρική μέση τιμή SD=σταθερή απόκλιση των λογαριθμικών δεδομένων

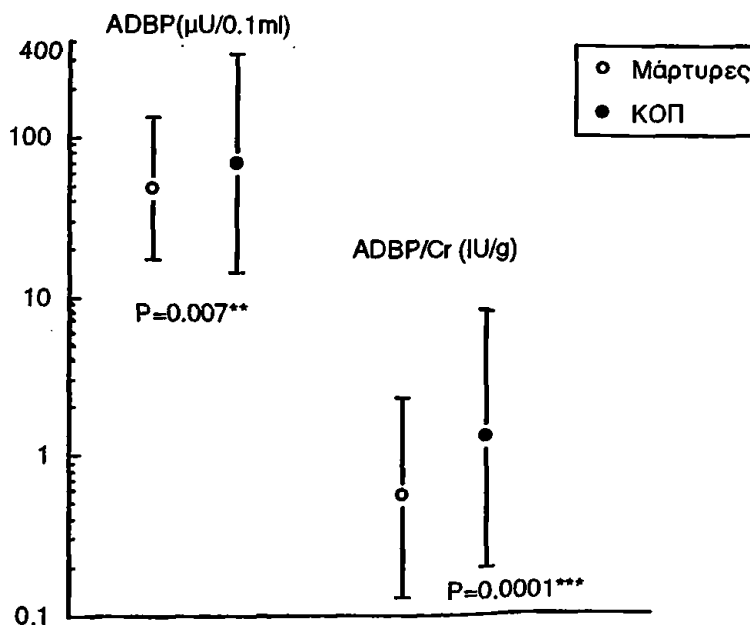
Συμπέρασμα

Η γεωμετρική μέση τιμή της απέκκρισης της β_2 -μικροσφαιρίνης (β_2 -m και β_2 -m/Cr), δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των μαρτύρων και των παιδιών με ΚΟΠ ($P=0.06$ και $P=0.63$ αντίστοιχα). Επιπλέον, από τις συγκρίσεις αυτές προέκυψε ότι η διαφορά αυτή ήταν ακόμη μικρότερη ($P=0.63$) όταν η απέκκριση της β_2 -μικροσφαιρίνης εκφράζονταν σε σχέση με την απέκκριση της κρεατινίνης στα ούρα (β_2 -m/Cr).

4.2.6 Σύγκριση της απέκκρισης της ADBP μεταξύ των μαρτύρων και του συνόλου των παιδιών με ΚΟΠ

Έγιναν παρόμοιες συγκρίσεις στην απέκκριση της ADBP μεταξύ των μαρτύρων και των παιδιών με ΚΟΠ και τα αποτελέσματα απεικονίζονται στην Εικόνα 18 και πιά αναλυτικά στον Πίνακα 21.

Για την εκτίμηση της ADBP εξετάσθηκε η ADBP ούρων ($\mu\text{U}/0.1 \text{ ml}$) καθώς και το πηλίκο της ADBP προς την κρεατινίνη ούρων (ADBP/Cr) (IU/g).



Εικ. 18: Σύγκριση της απέκκρισης της ADBP (ADBP και ADBP/Cr) μεταξύ των μαρτύρων και του συνόλου των παιδιών με ΚΟΠ



Πίνακας 21: Σύγκριση της απέκκρισης της ADBP μεταξύ μάρτυρων και του συνόλου των παιδιών με ΚΟΠ

		Μάρτυρες (\bar{x})	Παιδιά με ΚΟΠ (\bar{x})	Τιμή P
ADBP	Γεωμετρική μέση τιμή	48.90	69.1	0.007 **
	SD	1.6	2.1	
	$\bar{x} \pm 2SD$	17.70 - 134.0	14.4 - 331.0	
ADBP/Cr	Γεωμετρική μέση τιμή	0.56	1.31	0.0001 ***
	SD	2.0	2.5	
	$\bar{x} \pm 2SD$	0.13 - 2.3	0.2 - 8.3	

Σημ.: \bar{x} = γεωμετρική μέση τιμή SD=σταθερή απόκλιση των λογαριθμικών δεδομένων

Συμπέρασμα

Όπως και στην απέκκριση της λευκωματίνης, η γεωμετρική μέση τιμή της ADBP στα ούρα ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στο σύνολο των παιδιών με ΚΟΠ σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Η διαφορά αυτή ήταν ακόμη πιο σημαντική ($P=0.0001$) όταν η απέκκριση της ADBP εκφράζονταν σε σχέση με την απέκκριση της κρεατινίνης στα ούρα (ADBP/Cr).

5. Επίδραση του βαθμού της ΚΟΠ στην απέκκριση μικροπρωτεϊνών στα ούρα

Διερευνήθηκε εάν ο βαθμός και η βαρύτητα της ΚΟΠ έχει άμεση σχέση με την παθολογική απέκκριση στα ούρα των μικροπρωτεϊνών όπως αυτή παρατηρήθηκε στο σύνολο των παιδιών με ΚΟΠ. Εξετάσθηκε η απέκκριση της λευκωματίνης (A/Cr και AER) στα ούρα 12-ώρου (A/Cr_{12-h}, AER_{12-h}) και στα ούρα 24-ώρου (A/Cr_{24-h}, AER_{24-h}), καθώς η απέκκριση της β_2 -μικροσφαιρίνης (β_2 -m/Cr) και της ADBP (ADBP/Cr) στην κάθε μία από τις διάφορες ομάδες των παιδιών με ΚΟΠ ανάλογα με το βαθμό της ΚΟΠ, και συγκρίθηκε με τους μάρτυρες. Η σύγκριση έγινε με την μέθοδο της ANOVA αφού προηγήθηκε λογαριθμικός μετασχηματισμός των δεδομένων. Στον Πίνακα 22 σημειώνονται με αστερίσκο οι ομάδες των παιδιών με ΚΟΠ, στα οποία παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην απέκκριση της λευκωματίνης, της β_2 -μικροσφαιρίνης και της ADBP σε σχέση με τους μάρτυρες.



Πίνακας 22: Σύγκριση της απέκκρισης της λευκωματίνης (A/Cr και AER), της β₂-μικροσφαιρίνης και της ADBP μεταξύ της κάθε μίας ομάδας παιδιών με διαφόρους βαθμούς ΚΟΠ και της ομάδας των μαρτύρων.

	n	A/Cr _{12-h} x̄	A/Cr _{24-h} x̄	AER _{12-h} x̄	AER _{24-h} x̄	β ₂ -m/Cr x̄	ADBP/Cr x̄
Μάρτυρες	50	12.8	18.6	7.7	12.8	54.9	0.56
ΚΟΠ 0 ^{ου}	20	16.2	21.3	7.9	12.8	58.8	1.44*
ΚΟΠ 1 ^{ου}	12	19.9*	21.8*	10.9	13.4	60.2	1.58*
ΚΟΠ 2 ^{ου}	7	38.0*	34.6*	18.6*	23.4*	35.4	1.41*
ΚΟΠ 3 ^{ου}	7	16.5	21.3	7.5	15.4	47.6	0.67
ΚΟΠ 4 ^{ου}	6	36.3*	39.8*	13.1	24.5*	34.6	1.20*
Απονα, P		0.0002	0.005	0.028	0.014	0.63 (n.s.)	0.0001

* Στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τους μάρτυρες.

Παρατήρηση: Οι συγκρίσεις αφορούν την γεωμετρική μέση τιμή (x̄) των λογαριθμικών δεδομένων.

Οι παραπάνω συγκρίσεις αναλύονται περαιτέρω στον Πίνακα 23 ο οποίος απεικονίζει το επίπεδο σημαντικότητας κατά τις συγκρίσεις των παιδιών με διαφόρους βαθμούς ΚΟΠ σε σχέση με τους μάρτυρες, καθώς και τα επίπεδα σημαντικότητας στις μεταξύ τους συγκρίσεις ανάλογα με τον βαθμό της ΚΟΠ.

Πίνακας 23: Τα επίπεδα σημαντικότητας στην απέκκριση της λευκωματίνης (A/Cr, AER) σε ούρα 12-ώρου και 24-ώρου συλλογής, της β₂-μικροσφαιρίνης και της ADBP, κατά τις συγκρίσεις μεταξύ των παιδιών με διαφόρους βαθμούς ΚΟΠ και της ομάδας των μαρτύρων.

Συγκρίσεις ↓	Επίπεδο σημαντικότητας (P)					
	A/Cr _{12-h}	A/Cr _{24-h}	AER _{12-h}	AER _{24-h}	β ₂ -m/Cr	ADBP/Cr
Μάρτυρες - ΚΟΠ 0 ^{ου}	-	-	-	-	-	+++
- ΚΟΠ 1 ^{ου}	+	+	-	-	-	+++
- ΚΟΠ 2 ^{ου}	++	++	++	++	-	+++
- ΚΟΠ 3 ^{ου}	-	-	-	-	-	-
- ΚΟΠ 4 ^{ου}	+++	++	-	++	-	+

(+) P<0.05, (++) P<0.01, (+++) P<0.001, (-) P>0.05



Η απέκκριση της λευκωματίνης (A/Cr 12-h και A/Cr 24-h) βρέθηκε να είναι σημαντικά αυξημένη στα παιδιά που είχαν ΚΟΠ 1^{ου}, 2^{ου} και 4^{ου} βαθμού. Η διαφορά αυτή βρέθηκε να είναι ακόμη μεγαλύτερη στα παιδιά με ΚΟΠ 4^{ου} βαθμού σε σύγκριση με τους μάρτυρες ($P < 0.001$) (Πίνακας 23). Αντίθετα, στα παιδιά με αρχική διάγνωση ΚΟΠ, στα οποία όμως η ΚΟΠ είχε εξαφανισθεί (ΚΟΠ 0^{ου}) κατά το χρόνο της παρούσας μελέτης, η απέκκριση της λευκωματίνης δεν διέφερε σημαντικά σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Το μοναδικό ανεξήγητο εύρημα ήταν ότι στα παιδιά με 3^{ου} βαθμού ΚΟΠ η απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα ήταν φυσιολογική (παρόμοια με αυτή των μαρτύρων) και μικρότερη σε σχέση με τα παιδιά που είχαν 2^{ου} βαθμού ΚΟΠ.

Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στην απέκκριση της β_2 -μικροσφαιρίνης μεταξύ των μαρτύρων και των παιδιών με διαφόρους βαθμούς ΚΟΠ. Αντίθετα, η απέκκριση της ADBP ήταν σημαντικά αυξημένη στα παιδιά στα οποία η ΚΟΠ είχε εξαφανιστεί κατά το χρόνο της μελέτης, καθώς και στα παιδιά με 1^{ου}, 2^{ου} και 4^{ου} βαθμού ΚΟΠ. Σε όλα τα παιδιά η παθολογική απέκκριση της ADBP δε φαινόταν να σχετίζεται με το βαθμό ή τη βαρύτητα της ΚΟΠ. Η μη ανεύρεση παθολογικής απέκκρισης της ADBP στα παιδιά με ΚΟΠ 3^{ου} βαθμού δεν μπορεί να εξηγηθεί επαρκώς.

Συμπέρασμα

Μικρολευκωματουρία παρατηρήθηκε σε όλους τους βαθμούς της ΚΟΠ (1^{ου}, 2^{ου} και 4^{ου} βαθμού), και αυξάνονταν προοδευτικά ανάλογα με το βαθμό της ΚΟΠ, με τη μεγαλύτερη αύξηση να παρατηρείται στα παιδιά με 4^{ου} βαθμού ΚΟΠ. Αντίθετα, στα παιδιά που η ΚΟΠ είχε εξαφανιστεί, δεν παρατηρήθηκε μικρολευκωματουρία. Η απέκκριση της β_2 -μικροσφαιρίνης ήταν παρόμοια με τους μάρτυρες σε όλα τα παιδιά της μελέτης. Το γεγονός ότι παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της απέκκρισης της ADBP σε όλους τους ασθενείς, ακόμη και στα παιδιά στα οποία είχε εξαφανισθεί η ΚΟΠ και η οποία απέκκριση δε σχετιζόταν με τη βαρύτητα της ΚΟΠ, ίσως να σημαίνει τη μεγαλύτερη ευαισθησία που έχει αυτή η εξέταση στην ανίχνευση πρώιμων βλαβών στους νεφρούς.



6. Επίδραση της παρουσίας νεφρικών ουλών στην απέκκριση μικροπρωτεϊνών στα ούρα.

Μελετήθηκε, στη συνέχεια, η πιθανή επίδραση της παρουσίας νεφρικών ουλών στην παθολογική απέκκριση μικροπρωτεϊνών στα ούρα, όπως αυτή παρατηρήθηκε στο σύνολο των παιδιών με ΚΟΠ.

6.1 Συγκρίσεις μεταξύ των παιδιών με ουλές ή χωρίς ουλές και της ομάδας των μαρτύρων.

Για να διευκρινισθεί περαιτέρω εάν η παρουσία νεφρικών ουλών ήταν υπεύθυνη για τα παθολογικά ευρήματα της παρούσας μελέτης, έγιναν συγκρίσεις των δύο παραμέτρων της απέκκρισης της λευκωματίνης, της β_2 -μικροσφαιρίνης και της ADBP μεταξύ των μαρτύρων (Ομάδα Α, n=50) και των παιδιών με ουλές στο DMSA σπινθηρογράφημα νεφρών (Ομάδα Β, n=17), καθώς και των παιδιών χωρίς την παρουσία νεφρικών ουλών (Ομάδα Γ, n=35). (Πίνακας 24). Υπενθυμίζεται ότι στο σύνολο των 52 παιδιών των Ομάδων Β και Γ, η ΚΟΠ είχε εξαφανισθεί στα 20 παιδιά από τα οποία τα 3 είχαν νεφρικές ουλές (Βλέπετε Πίνακα 9). Οι διαφορές που διαπιστώθηκαν σ' αυτές τις συγκρίσεις αναλύθηκαν με τη δοκιμασία ANOVA μετά από λογαριθμικό μετασχηματισμό των δεδομένων. Στον Πίνακα 24 σημειώνονται με αστερίσκο οι ομάδες των ασθενών με ουλές και χωρίς ουλές που εμφάνιζαν σημαντική αύξηση της απέκκρισης των διαφόρων μικροπρωτεϊνών στα ούρα σε σχέση με τους μάρτυρες.

Πίνακας 24: Συγκρίσεις της απέκκρισης λευκωματίνης, β_2 -μικροσφαιρίνης και ADBP, μεταξύ των μαρτύρων (ομάδα Α), των παιδιών με ουλές (ομάδα Β) και των παιδιών χωρίς ουλές (ομάδα Γ).

	n	A/Cr _{12-h} x̄	A/Cr _{24-h} x̄	AER _{12-h} x̄	AER _{24-h} x̄	β_2 -m/Cr x̄	ADBP/Cr x̄
A. Μάρτυρες	50	12.8	18.6	7.7	12.8	54.9	0.56
B. Ουλές	17	25.7*	25.7*	11.7*	16.9	47.8	1.30*
Γ. Χωρίς ουλές	35	19.0*	23.9*	9.3	14.7	52.4	1.25*
Anova, P		0.0012	0.032	0.10 (n.s.)	0.17 (n.s.)	0.83 (n.s.)	0.0001

* Στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τους μάρτυρες.

Παρατήρηση: Οι συγκρίσεις αφορούν τη γεωμετρική μέση τιμή (\bar{x}) των λογαριθμικών δεδομένων.



Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της απέκκρισης της λευκωματίνης (A/Cr 12-ώρου και 24-ώρου συλλογής), καθώς και της ADBP/Cr στα παιδιά με νεφρικές ουλές καθώς και στα παιδιά χωρίς ουλές σε σύγκριση με τους μάρτυρες, ενώ δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στην απέκκριση της β₂-μικροσφαιρίνης μεταξύ των τριών αυτών ομάδων.

Τα επίπεδα σημαντικότητας στις συγκρίσεις μεταξύ των μαρτύρων και των δύο ομάδων των παιδιών με ΚΟΠ, δηλαδή των παιδιών με ουλές και των παιδιών χωρίς ουλές, καθώς και στις συγκρίσεις μεταξύ των παιδιών με ουλές και των παιδιών χωρίς ουλές αναλύονται περαιτέρω στον Πίνακα 25.

Πίνακας 25: Τα επίπεδα σημαντικότητας (P) στην απέκκριση της λευκωματίνης (A/Cr και AER) στα ούρα 12-ώρου και 24-ώρου συλλογής, της β₂-μικροσφαιρίνης και της ADBP α) με βάση τις συγκρίσεις μεταξύ των μαρτύρων και των παιδιών με ή χωρίς νεφρικές ουλές και β) με βάση τη σύγκριση μεταξύ των παιδιών με ουλές και χωρίς ουλές.

Συγκρίσεις ↓	Επίπεδο σημαντικότητας (P)					
	A/Cr _{12-h}	A/Cr _{24-h}	AER _{12-h}	AER _{24-h}	β ₂ -m/Cr	ADBP/Cr
α) Μάρτυρες - παιδιά με ουλές	+++	+	+	-	-	+++
- παιδιά χωρίς ουλές	+	+	-	-	-	+++
β) Παιδιά με ουλές - Παιδιά χωρίς ουλές	-	-	-	-	-	-

(+) P<0.05, (++) P<0.01, (+++) P<0.001, (-) P>0.05

Η απέκκριση της λευκωματίνης ήταν σημαντικά αυξημένη στα παιδιά με νεφρικές ουλές (P<0.001) καθώς και στα παιδιά χωρίς ουλές (P<0.05). Επιπλέον παθολογική απέκκριση της ADBP παρατηρήθηκε και στις δύο αυτές ομάδες των ασθενών (P<0.001). Παρ' ότι φαίνεται ότι η απέκκριση της λευκωματίνης στα παιδιά με νεφρικές ουλές ήταν κάπως μεγαλύτερη σε σύγκριση με τα παιδιά χωρίς ουλές, η διαφορά αυτή δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική όταν έγινε σύγκριση μεταξύ της ομάδας των παιδιών με ουλές και της ομάδας των παιδιών χωρίς ουλές (P>0.05).

Συμπέρασμα

Τα παραπάνω ευρήματα υποδεικνύουν ότι η αυξημένη απέκκριση στα ούρα της λευκωματίνης και της ADBP, που παρατηρείται στα παιδιά με ΚΟΠ, δεν φαίνεται να σχετίζεται σημαντικά με την παρουσία ουλών στο νεφρικό παρέγχυμα.



6.2 Συγκρίσεις με τους μάρτυρες των διαφόρων βαθμών της ΚΟΠ με βάση την παρουσία ή μη νεφρικών ουλών.

Για την περαιτέρω διερεύνηση των διαφορών που διαπιστώθηκαν μεταξύ των μαρτύρων και των παιδιών με διαφόρους βαθμούς ΚΟΠ (Πίνακας 23), καθώς και μεταξύ των μαρτύρων και των παιδιών με ουλές και χωρίς ουλές (Πίνακας 25), εξετάστηκε αν οι διαφορές αυτές μπορεί να προκύψουν ως αποτέλεσμα της *συνύπαρξης της ΚΟΠ με την παρουσία των νεφρικών ουλών*. Έτσι, η κάθε μια ομάδα των παιδιών με διαφόρους βαθμούς ΚΟΠ χωρίστηκε περαιτέρω στα παιδιά χωρίς νεφρικές ουλές (Α) και στα παιδιά με ουλές (Β), και στη συνέχεια έγινε σύγκριση με τους μάρτυρες (Πίνακας 26).

Πίνακας 26: Σύγκριση με τους μάρτυρες της απέκκρισης της λευκωματίνης (A/Cr και AER), της β₂-μικροσφαιρίνης και της ADBP στα παιδιά με διάφορους βαθμούς ΚΟΠ σε συνδυασμό με την ύπαρξη ή μη νεφρικών ουλών

Συγκρίσεις με τους μάρτυρες	A/Cr _{12-h}	A/Cr _{24-h}	AER _{12-h}	AER _{24-h}	β ₂ -m/Cr	ADBP/Cr
α) ΚΟΠ 0 ^{ου} Α	-	-	-	-	-	*
ΚΟΠ 0 ^{ου} Β	-	-	-	-	-	*
β) ΚΟΠ 1 ^{ου} Α	*	*	*	-	-	*
ΚΟΠ 1 ^{ου} Β	-	-	-	-	-	*
γ) ΚΟΠ 2 ^{ου} Α	-	-	-	-	-	*
ΚΟΠ 2 ^{ου} Β	*	*	*	*	-	-
δ) ΚΟΠ 3 ^{ου} Α	-	-	-	-	-	-
ΚΟΠ 3 ^{ου} Β	-	-	-	-	-	-
ε) ΚΟΠ 4 ^{ου} Α	-	*	-	-	-	-
ΚΟΠ 4 ^{ου} Β	*	*	-	*	-	*

Α: χωρίς ουλές, **Β:** με ουλές

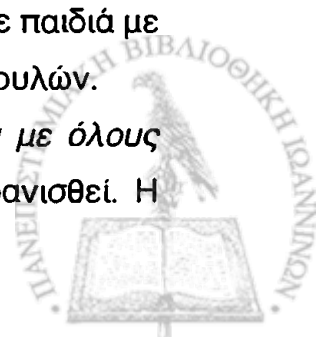
(*) : Σημαντική διαφορά με τους μάρτυρες,

(-) : Απουσία διαφοράς με τους μάρτυρες

Συμπέρασμα

Από τα παραπάνω ευρήματα προκύπτει ότι η παθολογική απέκκριση της λευκωματίνης παρατηρήθηκε σε όλα τα παιδιά με ΚΟΠ, ιδιαίτερα όμως σε παιδιά με μεγάλους βαθμούς ΚΟΠ που συνδυάζονταν με την παρουσία νεφρικών ουλών.

Αντίθετα, αυξημένη απέκκριση της ADBP παρατηρήθηκε στα παιδιά με όλους τους βαθμούς ΚΟΠ, καθώς και τα παιδιά στα οποία η ΚΟΠ είχε εξαφανισθεί. Η



παθολογική απέκκριση της ADBP δε σχετιζόταν με την παρουσία νεφρικών ουλών καθότι παρατηρήθηκε με την ίδια συχνότητα στα παιδιά με νεφρικές ουλές καθώς και στα παιδιά χωρίς νεφρικές ουλές. Η παθολογική απέκκριση της ADBP πιθανώς να αποτελεί ένα πρώιμο φαινόμενο οφειλόμενο σε βλάβες που είχαν προκληθεί νωρίς ως αποτέλεσμα της παρουσίας της ΚΟΠ και οι οποίες όμως δε σχετιζόνταν άμεσα με το σχηματισμό ήπιου βαθμού νεφρικών ουλών.

7. Συσχέτιση μεταξύ της απέκκρισης λευκωματίνης, β_2 -μικροσφαιρίνης και της ADBP

Μελετήθηκε η πιθανή συσχέτιση μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων της απέκκρισης της λευκωματίνης (A/Cr_{12-h} , A/Cr_{24-h} , AER_{12-h} , AER_{24-h}) με την αντίστοιχη απέκκριση της β_2 -μικροσφαιρίνης και της ADBP, τόσο στους μάρτυρες όσο και στα παιδιά με ΚΟΠ. Οι συσχετίσεις αυτές έγιναν μετά από λογαρίθμηση των αρχικών δεδομένων.

Ο συντελεστής συσχέτισης κατά Pearson (παραμετρικός συντελεστής) και το επίπεδο σημαντικότητας αυτής της συσχέτισης (P) απεικονίζονται στον Πίνακα 27 (μάρτυρες) και στον Πίνακα 28 (παιδιά με ΚΟΠ).

Πίνακας 27: Μάρτυρες: Συντελεστής συσχέτισης (r) και επίπεδο σημαντικότητας (p) της συσχέτισης μεταξύ της απέκκρισης της λευκωματίνης (A/Cr και AER) σε ούρα 12-ώρου και 24-ώρου συλλογής, και της απέκκρισης της β_2 -μικροσφαιρίνης και της ADBP.

	Συσχέτιση με την β_2 -m/Cr		Συσχέτιση με την ADBP/Cr	
	r	P	r	P
A/Cr_{12-h}	0.26	0.07	0.27	0.05*
A/Cr_{24-h}	0.32	0.02*	0.12	0.39
AER_{12-h}	0.09	0.53	0.18	0.21
AER_{24-h}	0.21	0.14	0.05	0.75

* = σημαντική διαφορά



Πίνακας 28: Παιδιά με ΚΟΠ: Συντελεστής συσχέτισης (*r*) και επίπεδο σημαντικότητας (*P*) της συσχέτισης μεταξύ της απέκκρισης της λευκωματίνης (*A/Cr* και *AER*) σε ούρα 12-ώρου και 24-ώρου συλλογής, και της απέκκρισης της β_2 -μικροσφαιρίνης και της *ADBP*.

	Συσχέτιση με την β_2 -m/Cr		Συσχέτιση με την <i>ADBP/Cr</i>	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
<i>A/Cr</i> _{12-h}	0.24	0.09	0.15	0.30
<i>A/Cr</i> _{24-h}	0.29	0.03*	0.20	0.14
<i>AER</i> _{12-h}	0.26	0.06	0.14	0.33
<i>AER</i> _{24-h}	0.19	0.17	0.29	0.04*

Από τους παραπάνω δύο πίνακες των συσχετίσεων φαίνεται ότι στους μάρτυρες υπάρχει μια οριακή συσχέτιση μεταξύ της *A/Cr*_{12-h} και της *ADBP* ($r=0.27$, $P=0.05$) καθώς και μεταξύ της *A/Cr*_{24-h} και της β_2 -m/Cr ($r=0.32$, $P=0.02$). Αντίθετα, στα παιδιά με ΚΟΠ βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της *AER* 24-h και της *ADBP/Cr* ($r=0.29$, $P=0.04$). Όπως και στους μάρτυρες, βρέθηκε ότι στα παιδιά με ΚΟΠ υπάρχει μια οριακή συσχέτιση μόνο μεταξύ της *A/Cr*_{24-h} και της β_2 -m/Cr ($r=0.29$, $P=0.03$).

Συμπέρασμα

Από τα παραπάνω ευρήματα προκύπτει ότι η παθολογική απέκκριση της λευκωματίνης που παρατηρήθηκε στα παιδιά με ΚΟΠ, δεν σχετίζεται άμεσα με την παθολογική απέκκριση της *ADBP* που επίσης παρατηρήθηκε στα παιδιά με ΚΟΠ της μελέτης μας. Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, η παθολογική απέκκριση της *ADBP* εμφανίζεται πριν την ανίχνευση της μικρολευκωματινουρίας, γεγονός που σημαίνει την παρουσία διαφορετικού τύπου βλάβης στο νεφρικό παρέγχυμα.



8. Κάθαρση Κρεατινίνης

α) Σύγκριση μεταξύ των παιδιών με διαφόρους βαθμούς ΚΟΠ και της ομάδας των μαρτύρων,

β) Σύγκριση μεταξύ των παιδιών με ή χωρίς νεφρικές ουλές, και της ομάδας των μαρτύρων

Μετρήθηκε η κάθαρση κρεατινίνης στα παιδιά με ΚΟΠ και στην ομάδα των μαρτύρων. Η μέση τιμή (γεωμετρική μέση τιμή) στα παιδιά με ΚΟΠ ήταν 89,1 ml/min/1.73m² (εύρος 85.1-93.3 ml/min/1.73m²), και στους μάρτυρες 93,3 ml/min/1.73m². Οι τιμές αυτές δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους (P=0.17). Στους επόμενους δύο πίνακες γίνεται σύγκριση των καθάρσεων της κρεατινίνης μεταξύ των μαρτύρων και των παιδιών με διαφόρους βαθμούς ΚΟΠ (Πίνακας 29), καθώς και μεταξύ των μαρτύρων και των παιδιών με ουλές και χωρίς ουλές (Πίνακας 30), όπως αυτές διαπιστώθηκαν στο DMSA σπινθηρογράφημα των νεφρών.

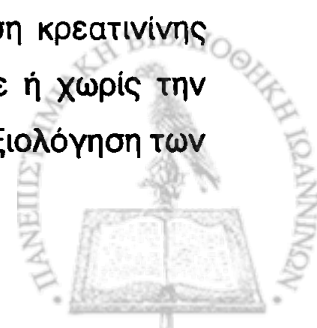
Πίνακας 29: Σύγκριση της μέσης τιμής της κάθαρσης κρεατινίνης (\bar{x}) μεταξύ των μαρτύρων και των παιδιών με διαφόρους βαθμούς ΚΟΠ

	Κάθαρση κρεατινίνης	
n	\bar{x}	
Μάρτυρες	50	93.3
ΚΟΠ 0 ^{ου}	20	85.1
ΚΟΠ 1 ^{ου}	12	89.1
ΚΟΠ 2 ^{ου}	7	93.3
ΚΟΠ 3 ^{ου}	7	91.2
ΚΟΠ 4 ^{ου}	6	87.0
Απονα, P		0.17 (n.s.)

Πίνακας 30: Σύγκριση της μέσης τιμής της κάθαρσης κρεατινίνης (\bar{x}) μεταξύ των μαρτύρων και των παιδιών με ουλές και χωρίς ουλές.

	Κάθαρση κρεατινίνης	
n	\bar{x}	
Μάρτυρες	50	93.3
Ουλές	17	87.0
Χωρίς ουλές	35	89.1
Απονα, p		0.09 (n.s.)
\bar{x} = μέση τιμή της κάθαρσης κρεατινίνης		

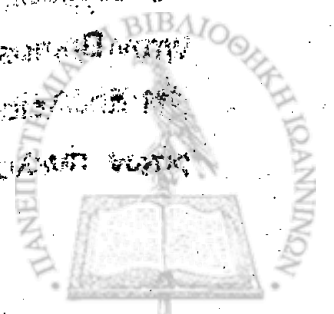
Από τις παραπάνω συγκρίσεις δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της κρεατινίνης μεταξύ των παιδιών με διάφορους βαθμούς ΚΟΠ και της ομάδας των μαρτύρων (P=0.17), ως επίσης και μεταξύ των παιδιών με ή χωρίς νεφρικές ουλές και της ομάδας των μαρτύρων (P=0.09). Η κάθαρση κρεατινίνης κυμαινόταν σε φυσιολογικά επίπεδα σε όλα τα παιδιά με ΚΟΠ, με ή χωρίς την παρουσία νεφρικών ουλών, γεγονός που είναι λίαν σημαντικό στην αξιολόγηση των παθολογικών ευρημάτων της μελέτης.



Αναμφισβήτητα, η Ελλάδα αποτελεί ένα κράτος που έχει
επιτύχει να διατηρήσει την εθνική της ανεξαρτησία και την
εδαφική της ακεραιότητα, παρά τις μεγάλες προσπάθειες
του κομμουνισμού να την καταλάβει. Η Ελλάδα είναι ένα
κράτος που έχει διατηρήσει την εθνική της ανεξαρτησία
και την εδαφική της ακεραιότητα, παρά τις μεγάλες
προσπάθειες του κομμουνισμού να την καταλάβει.

Ζ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

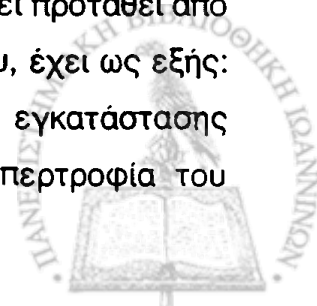
Ο κ. Γαβριηλίδης: Ομιλώντας για την Ελλάδα, ομιλώ για
το κράτος που έχει διατηρήσει την εθνική της ανεξαρτησία
και την εδαφική της ακεραιότητα, παρά τις μεγάλες
προσπάθειες του κομμουνισμού να την καταλάβει. Η Ελλάδα
είναι ένα κράτος που έχει διατηρήσει την εθνική της
ανεξαρτησία και την εδαφική της ακεραιότητα, παρά τις
μεγάλες προσπάθειες του κομμουνισμού να την καταλάβει.
Η Ελλάδα είναι ένα κράτος που έχει διατηρήσει την
εθνική της ανεξαρτησία και την εδαφική της ακεραιότητα,
παρά τις μεγάλες προσπάθειες του κομμουνισμού να την
καταλάβει.



Οι ουρολοιμώξεις, η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (ΚΟΠ) και οι νεφρικές ουλές στα παιδιά αποτελούν κοινά προβλήματα, τα οποία σχετίζονται στενά μεταξύ τους¹⁸⁵. Είναι γνωστό ότι οι νεφρικές ουλές δημιουργούνται ως αποτέλεσμα των ουρολοιμώξεων σε ασθενείς με ΚΟΠ^{2,6}. Η νεφρική αυτή ουλοποίηση ονομάζεται *νεφροπάθεια από παλινδρόμηση*⁷, όρος που χρησιμοποιείται για να αποδώσει καλύτερα το ρόλο της ΚΟΠ στη δημιουργία των νεφρικών ουλών. Σύμφωνα με τον Hodson, η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζει κατά κύριο λόγο τα παιδιά και τους νεαρούς ενήλικες¹¹.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με πυελονεφρικές ουλές (νεφροπάθεια από παλινδρόμηση) έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης και προοδευτικής έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας^{8,9}. Ακόμη, η νεφροπάθεια από παλινδρόμηση θεωρείται ότι είναι μία από τις κύριες αιτίες εμφάνισης τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας στα παιδιά.¹⁰ Οι παράγοντες όμως που είναι υπεύθυνοι για την προοδευτική εξέλιξη της νεφροπάθειας από παλινδρόμηση δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως¹⁵⁰, και επομένως δεν υπάρχουν προγνωστικοί δείκτες που να μπορούν να οδηγήσουν στην κακή πρόγνωση σ' αυτές τις περιπτώσεις. Ειδικά, δεν είναι ακόμη γνωστό αν η παρουσία νεφρικών ουλών είναι κακό προγνωστικό στοιχείο για την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης, και ακόμη περισσότερο αν οι μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να συμβούν αποκλειστικά και μόνο ως αποτέλεσμα της βαρύτητας του βαθμού της ΚΟΠ ανεξάρτητα από την παρουσία ή την απουσία νεφρικών ουλών.

Σε ασθενείς με εκτεταμένες νεφρικές ουλές σχετιζόμενες με ΚΟΠ και ουρολοιμώξεις, οι συνηθισμένοι δείκτες της διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας, όπως είναι π.χ η λευκωματουρία και η αύξηση της ουρίας και κρεατινίνης στο αίμα, εμφανίζονται αργά, όταν η νεφρική λειτουργία έχει ήδη μειωθεί και η νεφρική βλάβη είναι συνήθως μη αναστρέψιμη. Έχει υποτεθεί ότι η απώλεια του νεφρικού παρεγχύματος που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς, ως αποτέλεσμα της νεφρικής ουλοποίησης, μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη προοδευτικής σπειραματοσκλήρυνσης με την εμφάνιση έκδηλης λευκωματουρίας. Η σπειραματοσκλήρυνση αυτή θεωρείται ότι αποτελεί τον κύριο μηχανισμό που είναι υπεύθυνος για την εξέλιξη της νεφρικής νόσου¹⁸⁷. Η θεωρία που έχει προταθεί από τον Brenner¹⁸⁸ για να εξηγήσει την προοδευτική εξέλιξη της νόσου, έχει ως εξής: Η απώλεια του νεφρικού παρεγχύματος που προκύπτει λόγω της εγκατάστασης των πυελονεφρικών ουλών, θα οδηγήσει σε αντιρροπιστική υπερτροφία του

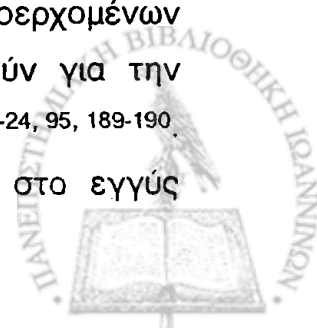


υπόλοιπου νεφρικού παρεγχύματος και συγχρόνως σε υπερδιήθηση των νεφρώνων που έχουν παραμείνει υγιείς. Οι παραπάνω μεταβολές θα προδιαθέσουν στην ανάπτυξη της σπειραματοσκλήρυνσης, η οποία θα εκδηλωθεί κλινικά με την εμφάνιση πρωτεϊνουρίας¹⁸⁸.

Σε αντίθεση με τις μελέτες που αναφέρονται σε ασθενείς με βαριά νεφροπάθεια από παλινδρόμηση, δεν υπάρχουν συστηματικές μελέτες που να εκτιμούν την πρόγνωση σε παιδιά με ΚΟΠ που εμφανίζουν μικρού ή ήπιου βαθμού νεφρικές ουλές, και τα οποία έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία χωρίς εμφανείς ενδείξεις νεφρικής δυσλειτουργίας. Στην πραγματικότητα, σε λίγες μόνο μελέτες έχει εξετασθεί λεπτομερώς η σπειραματική και σωληναριακή λειτουργία αυτών των ασθενών, με αποτέλεσμα να μην είναι γνωστό εάν υπάρχει ή όχι κάποια υποκείμενη σπειραματική ή σωληναριακή βλάβη.

Η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας, με τη μέτρηση της επί μέρους απέκκρισης στα ούρα μικρής αλλά παθολογικής ποσότητας πρωτεϊνών προερχομένων από το σπείραμα ή και τα νεφρικά σωληνάκια, έχει μελετηθεί εκτενώς σε διάφορες νεφρικές νόσους¹⁷⁻²⁸. Επομένως, η χρήση παρόμοιων ευαίσθητων μεθόδων ικανών να ανιχνεύσουν μια ελαχίστου βαθμού διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας σε παιδιά με ΚΟΠ που παρουσιάζουν μικρού ή ήπιου βαθμού πυελονεφρικές ουλές αλλά έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, είναι μεγίστης σημασίας, διότι μπορεί να αποτελέσουν ένα «πρώιμο προειδοποιητικό σήμα ή δείκτη» ώστε να μπορεί να εφαρμοστεί η κατάλληλη ιατρική παρέμβαση. Στόχος μίας τέτοιας παρέμβασης είναι να περιορισθεί η έκταση της νεφρικής βλάβης και να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης βαριάς νεφρικής νόσου κατά την όψιμη παιδική ηλικία και την πρώιμη ενήλικη ζωή.⁸⁻¹⁰ Η σημασία που έχουν τέτοιου είδους μελέτες έγκειται στο γεγονός ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης νεφρικών ουλών από πυελονεφρίτιδα είναι μεγαλύτερος στα βρέφη και στα παιδιά προσχολικής ηλικίας⁹.

Η λευκωματίνη είναι το κύριο συστατικό των πρωτεϊνών του πλάσματος και επομένως η μέτρηση της απέκκρισής της στα ούρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την εκτίμηση της πρωτεϊνουρίας *σπειραματικής προέλευσης*²². Επιπλέον, η μέτρηση της απέκκρισης στα ούρα πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους (MMB), καθώς και ο προσδιορισμός στα ούρα ορισμένων ενζύμων προερχομένων από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση ακόμη και μικρού βαθμού *σωληναριακής δυσλειτουργίας* ^{23-24, 95, 189-190}. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η βλάβη που μπορεί να προκληθεί στο εγγύς

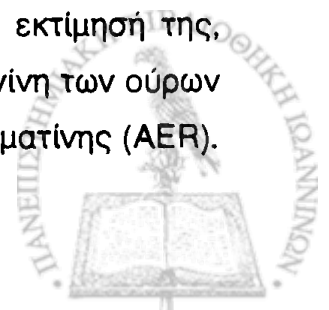


εσπειραμένο σωληνάριο μπορεί να είναι δομική ή λειτουργική. Στη μελέτη μας χρησιμοποιήσαμε τη μέτρηση στα ούρα της β_2 -μικροσφαιρίνης (πρωτεΐνη MMB) καθώς και τη μέτρηση της δεσμευτικής πρωτεΐνης της διαμινάσης της αδενοσίνης (ADBP) ως δείκτες διαταραχής τους εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Μελέτες σε ασθενείς με διάφορες μορφές νεφρικής προσβολής έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η μέτρηση της β_2 -μικροσφαιρίνης στα ούρα εκτιμά την ικανότητα της επαναρρόφησης του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και επομένως μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένας δείκτης πρώιμης σωληναριακής βλάβης^{23-24,26,191}. Αντίθετα, η απέκκριση της ADBP, που είναι μία πρωτεΐνη της ψηκτροειδούς παρυφής του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, εκτιμά τις δομικές βλάβες της μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και έχει αναγνωρισθεί ως ένας δείκτης πρώιμης σωληναριακής βλάβης²⁷⁻²⁸. Επιπλέον, η ADBP θεωρείται να έχει μεγαλύτερη ευαισθησία, σε σχέση με άλλα ένζυμα της ψηκτροειδούς παρυφής, στο να εντοπίζει την περιοχή καθώς και την έκταση της σωληναριακής βλάβης²⁷⁻²⁸.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα μελετήσαμε την απέκκριση στα ούρα της λευκωματίνης, πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους όπως είναι η β_2 -μικροσφαιρίνη, καθώς και ενός αντιγόνου της ψηκτροειδούς παρυφής (ADBP) σε 52 παιδιά με διαφόρους βαθμούς ΚΟΠ, με ή χωρίς την παρουσία μικρού ή ήπιου βαθμού νεφρικών ουλών, και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί ο χαρακτήρας και η έκταση μιας πιθανής σπειραματικής ή/και σωληναριακής διαταραχής σε αυτούς τους ασθενείς.

Εκτίμηση των δύο παραμέτρων (A/Cr, AER) για την ανίχνευση της μικρολευκωματινουρίας

Η ακεραιότητα της σπειραματικής λειτουργίας εκτιμήθηκε με τη μέτρηση της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα. Η ακρίβεια της μεθόδου για την ανίχνευση της μικρολευκωματινουρίας στους ασθενείς μας επιβεβαιώθηκε με τη μέτρηση και τη σύγκριση των δύο παραμέτρων που χρησιμοποιούνται για την εκτίμησή της, δηλαδή τη μέτρηση του πηλίκου της λευκωματίνης προς την κρεατινίνη των ούρων (A/Cr) καθώς και τη μέτρηση του ρυθμού της απέκκρισης της λευκωματίνης (AER).

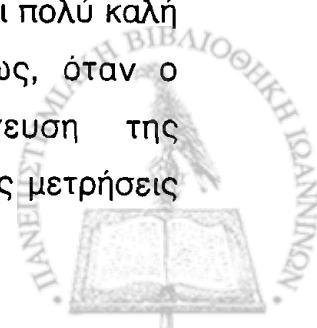


Για μεγαλύτερη ακόμη ακρίβεια, και οι δύο από τις παραπάνω παραμέτρους εξετάστηκαν χωριστά σε συλλογές ούρων 12-ώρου και ούρων 24-ώρου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι και με τις παραπάνω δύο παραμέτρους που χρησιμοποιήθηκαν (A/Cr και AER), η απέκκριση της λευκωματίνης ήταν σημαντικά υψηλότερη στις συλλογές ούρων 24-ώρου σε σύγκριση με τις συλλογές ούρων 12-ώρου, τόσο στους μάρτυρες όσο και στα παιδιά με ΚΟΠ (Εικ. 9, 10 και Πίνακας 11, 12). Μελέτες από διάφορους ερευνητές σε υγιή παιδιά έχουν δείξει παρόμοια μεταβλητότητα στην απέκκριση της λευκωματίνης, με αυξημένη απέκκριση σε συλλογές ούρων 24-ώρου σε σύγκριση με συλλογές κατά τη διάρκεια της νύχτας¹⁹²⁻¹⁹⁴. Το εύρημα αυτό αποδίδεται στο γεγονός ότι η απέκκριση της λευκωματίνης επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η θέση του σώματος, η άσκηση και η πυκνότητα των ούρων¹⁹⁴⁻¹⁹⁷.

Όταν αναλύθηκαν τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις δύο διαφορετικές παραμέτρους που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της μικρολευκωματινουρίας, βρέθηκε να υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πηλίκου A/Cr της 12-ώρου συλλογής και του πηλίκου A/Cr της 24-ώρου συλλογής ούρων και στους μάρτυρες ($r=0.77$) και στα παιδιά με ΚΟΠ ($r=0.94$) (Εικ. 11). Επομένως, όταν χρησιμοποιείται το πηλίκο A/Cr για την εκτίμηση της μικρολευκωματινουρίας, η ακρίβεια των αποτελεσμάτων είναι εξίσου καλή, όταν οι μετρήσεις γίνονται είτε σε ούρα 12-ώρου ή σε ούρα 24-ώρου συλλογής. Αντίθετα, ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ του AER της 12-ώρου συλλογής και AER της 24-ώρου συλλογής δεν ήταν τόσο ικανοποιητικός, ιδιαίτερα στους μάρτυρες ($r=0.5$) (Εικ. 12). Τέλος, με βάση τις συγκρίσεις που έγιναν στις ομάδες των ασθενών με διάφορους βαθμούς ΚΟΠ, καθώς και στις ομάδες των ασθενών με ή χωρίς νεφρικές ουλές, διαπιστώθηκε ότι σε σύγκριση με τον AER, οι τιμές της λευκωματίνης που προέκυπταν με τη χρήση του πηλίκου A/Cr ήταν πιο σταθερές και δεν εμφάνιζαν τις διακυμάνσεις που παρατηρήθηκαν με τη χρήση του AER.

Οι μελέτες του Ellis et al¹⁷⁵, κατά τις οποίες εξετάστηκαν και οι δύο παραπάνω παράμετροι για την εκτίμηση της μικρολευκωματινουρίας σε 292 παιδιά με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη έδειξαν ότι, όταν ο AER χρησιμοποιείται για την ανίχνευση μιας βαριάς διαβητικής νεφροπάθειας, τότε υπάρχει πολύ καλή συσχέτιση μεταξύ 12-ώρου και 24-ώρου συλλογής ούρων. Όμως, όταν ο προσδιορισμός του AER χρησιμοποιείται για την ανίχνευση της μικρολευκωματινουρίας, τότε διαπιστώνονται μεγάλες αποκλίσεις στις μετρήσεις

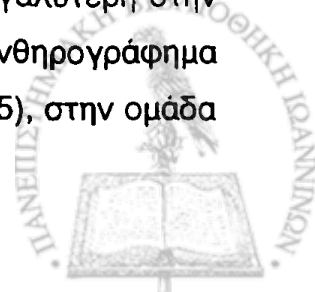


του ΑΕΡ στα ούρα 12-ώρου σε σύγκριση με τα ούρα 24-ώρου. Επιπλέον, οι παραπάνω ερευνητές έδειξαν ότι υπάρχουν αποκλίσεις στις μετρήσεις του ΑΕΡ από την μια ημέρα στην άλλη, ακόμη και σε δείγματα ούρων από τον ίδιο ασθενή. Με βάση τα παραπάνω ευρήματα, οι ερευνητές πρότειναν τη χρήση του πηλίκου Α/Cr, επειδή θεωρείται να είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης για την πρόβλεψη της μικρολευκωματινουρίας. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι: α) ο ρυθμός απέκκρισης της κρεατινίνης είναι σχετικά σταθερός και δεν επηρεάζεται από το ρυθμό της ροής των ούρων¹⁹⁴ και β) το πηλίκο Α/Cr έχει το πρόσθετο πλεονέκτημα να ελέγχει μερικώς τις διακυμάνσεις στην απέκκριση της λευκωματίνης, όπως αυτό έχει παρατηρηθεί από διάφορους ερευνητές καθώς και από τη δική μας μελέτη, δίνοντας έτσι πιο σταθερά αποτελέσματα σε μετρήσεις που γίνονται σε διαφορετικές ημέρες για ίδιο ασθενή¹⁷⁵. Παρόμοια σημαντική ευαισθησία και ειδικότητα του πηλίκου Α/Cr για την ανίχνευση της μικρολευκωματίνης στα ούρα έχει αναφερθεί από τον Jensen et al στη μελέτη τους σε 2579 ενήλικους.¹⁹⁹

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η εκτίμηση των αποτελεσμάτων της μελέτης μας βασίστηκε κατά κύριο λόγο στο πηλίκο Α/Cr, αφού αποδείχθηκε ότι είναι ένας λίαν ευαίσθητος και σταθερός δείκτης για την ανίχνευση της μικρολευκωματινουρίας.

Απέκκριση λευκωματίνης

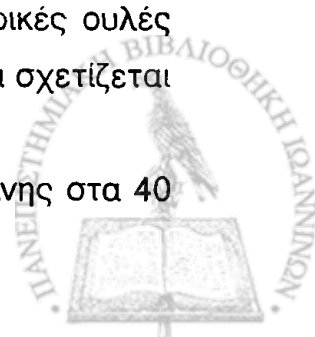
Είναι γνωστό ότι σε παιδιά με ΚΟΠ και σοβαρού βαθμού πυελονεφρικές ουλές και με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία, η απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα είναι παθολογική. Αντίθετα, η παρούσα μελέτη επικεντρώθηκε σε παιδιά με ήπιου βαθμού νεφρικές ουλές και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η απέκκριση της λευκωματίνης ήταν αυξημένη στο σύνολο των παιδιών με ΚΟΠ σε σχέση με τους μάρτυρες (Πίνακας 17, Εικόνα 15-16). Μικρολευκωματινουρία παρατηρήθηκε σε όλους τους βαθμούς της ΚΟΠ (1^{ου}, 2^{ου} και 4^{ου} βαθμού) και αυξάνονταν προοδευτικά ανάλογα με το βαθμό της ΚΟΠ, με τη μεγαλύτερη αύξηση να παρατηρείται σε παιδιά με 4^{ου} βαθμού ΚΟΠ ($P < 0.001$) (Πίνακας 23). Η αύξηση της απέκκρισης της λευκωματίνης ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα των παιδιών που εμφάνιζαν νεφρικές ουλές στο DMSA σπινθηρογράφημα ($P < 0.001$), αλλά επίσης βρέθηκε, αν και σε μικρότερο βαθμό ($P < 0.05$), στην ομάδα των παιδιών με ΚΟΠ και χωρίς νεφρικές ουλές. (Πίνακας 25).



Για να διευκρινιστεί περαιτέρω κατά πόσο η ύπαρξη της ΚΟΠ και μόνο αυτή, ή η παρουσία νεφρικών ουλών και μόνο αυτή, είναι ο κύριος παράγων που είναι υπεύθυνος για την εμφάνιση της μικρολευκωματινουργίας, έγιναν συγκρίσεις μεταξύ των παιδιών με ουλές και των παιδιών χωρίς ουλές στην κάθε μία από τις ομάδες παιδιών με διαφόρους βαθμούς ΚΟΠ (Πίνακας 26). Αν και ο αριθμός των ασθενών σε κάθε ομάδα ήταν μικρός, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μικρολευκωματινουργία παρατηρήθηκε ακόμη και στα παιδιά με 1^{ου} βαθμού ΚΟΠ παρά την απουσία νεφρικών ουλών στο σπινθηρογράφημα νεφρών. Παρ' όλα αυτά, η αύξηση της απέκκρισης της λευκωματίνης ήταν μεγαλύτερη και πιο επίμονη στα παιδιά με μεγαλύτερους βαθμούς ΚΟΠ και με συνύπαρξη νεφρικών ουλών. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκε παθολογική απέκκριση λευκωματίνης στα 20 παιδιά, στα οποία η ΚΟΠ είχε εξαφανισθεί κατά το χρόνο που έγινε η μελέτη, αν και τα 3 από αυτά τα παιδιά είχαν νεφρικές ουλές.

Οι λίγες μελέτες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, σχετικά με την εμφάνιση της μικρολευκωματινουργίας σε παιδιά με ΚΟΠ, δεν έχουν εξετάσει τόσο εκτενώς την εμφάνιση της πρωτεϊνουρίας όπως έγινε στην παρούσα μελέτη. Επι πλέον, στις μελέτες αυτές η ομάδα των ασθενών που μελετήθηκε δεν ήταν ομοιογενής και δεν γινόταν διάκριση μεταξύ ασθενών με φυσιολογική και παθολογική νεφρική λειτουργία, ούτε και μεταξύ ασθενών με νεφρικές ουλές ηπίου και σοβαρού βαθμού. Ο Bell et al²⁰⁰ μελέτησαν την εμφάνιση της μικρολευκωματινουργίας σε 36 παιδιά με ΚΟΠ 1^{ου}-4^{ου} βαθμού στα οποία όμως δεν έγινε μέτρηση της νεφρικής λειτουργίας. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι η απέκκριση της λευκωματίνης ήταν αυξημένη κυρίως στους ασθενείς με μεγαλύτερους βαθμούς ΚΟΠ (βαθμός 3^{ος} και 4^{ος}) και με νεφρικές ουλές ($P < 0.005$). Οι ίδιοι ερευνητές επίσης έδειξαν, όπως και στη δική μας μελέτη, ότι σε ασθενείς με ΚΟΠ και χωρίς την παρουσία νεφρικών ουλών, η απέκκριση της λευκωματίνης ήταν επίσης αυξημένη αν και σε μικρότερο βαθμό ($P \leq 0.05$). Στη μελέτη των Karlén et al²⁰¹ η μικρολευκωματινουργία ανιχνεύτηκε πιο συχνά στα παιδιά με ΚΟΠ που είχαν μειωμένη νεφρική λειτουργία (70% ασθ.), αλλά επίσης παρατηρήθηκε και σε 14/37 παιδιά (41% ασθ.) με ΚΟΠ και φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μικρολευκωματινουργία που παρατηρήθηκε ήταν πιο έκδηλη στα παιδιά στα οποία συνυπήρχαν σοβαρού βαθμού νεφρικές ουλές (Τύπος 4 σύμφωνα με την ταξινόμηση της Smellie) και δεν φαινόταν να σχετίζεται με το βαθμό της ΚΟΠ.

Ο Tomlinson et al²⁰² έδειξαν φυσιολογική απέκκριση της λευκωματίνης στα 40



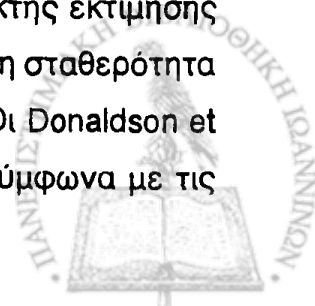
παιδιά που μελετήθηκαν με διαφόρους βαθμούς ΚΟΠ και χωρίς νεφρικές ουλές, στα οποία όμως δεν εκτιμήθηκε η νεφρική λειτουργία. Στην ίδια μελέτη η μικρολευκωματινουρία παρατηρήθηκε στο 14% των ασθενών με αμφοτερόπλευρες νεφρικές ουλές, στους οποίους η νεφρική λειτουργία ήταν σημαντικά χαμηλή. Αντίθετα με τα ευρήματα της μελέτης μας, καθώς και τα ευρήματα άλλων ερευνητών, ο Ginevri et al²⁰³ έδειξαν ότι σε 54 παιδιά με διαφόρους βαθμούς ΚΟΠ και φυσιολογική νεφρική λειτουργία που είχαν διάφορου βαρύτητας νεφρικές ουλές, η απέκκριση της λευκωματίνης ήταν φυσιολογική σε 52/54 παιδιά, γεγονός που τους οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η παρουσία νεφρικών ουλών δεν επηρεάζει σημαντικά την απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα σε αυτούς τους ασθενείς.

Απέκκριση της β₂-μικροσφαιρίνης

Η β₂-μικροσφαιρίνη είναι μία πρωτεΐνη μικρού μοριακού βάρους (ΜΒ:11.800) που η ανεύρεση της στα ούρα είναι παθολογική και επομένως χρησιμοποιείται ως κριτήριο για την εκτίμηση της ακεραιότητας του μηχανισμού επαναρόφησης από το εγγύς εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι η απέκκριση της β₂-μικροσφαιρίνης ήταν φυσιολογική σε όλα τα παιδιά με ΚΟΠ, χωρίς να επηρεάζεται ούτε από την βαρύτητα της ΚΟΠ ούτε από την ύπαρξη ή την απουσία νεφρικών ουλών.

Μελέτες από τον Assadi et al²⁰⁴ έδειξαν ότι σε 56 παιδιά με ΚΟΠ 1^{ου}-3^{ου} βαθμού και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η απέκκριση της β₂-μικροσφαιρίνης ήταν φυσιολογική ενώ παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της απέκκρισής της στα παιδιά με 4^{ου}-5^{ου} βαθμού ΚΟΠ. Όμως, στη μελέτη αυτή, δεν αναφέρεται αν οι ασθενείς αυτοί είχαν ή όχι νεφρικές ουλές. Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν μεταξύ των αποτελεσμάτων της μελέτης αυτής και της δικής μας, μπορεί να αποδοθούν στο γεγονός ότι στη μελέτη μας δεν περιλαμβάνονταν ασθενείς με βαθμούς ΚΟΠ 4^{ου}-5^{ου} βαθμού που να χρειάζονταν χειρουργική αποκατάσταση.

Στις λίγες υπάρχουσες μελέτες σε παιδιά με ΚΟΠ, χρησιμοποιείται κυρίως η απέκκριση της δεσμευτικής πρωτεΐνης της ρετινόλης (RBP) ως δείκτης εκτίμησης της σωληναριακής λειτουργίας, επειδή θεωρείται ότι έχει μεγαλύτερη σταθερότητα σε χαμηλό pH ούρων σε σχέση με την β₂-μικροσφαιρίνη^{200, 202-203}. Οι Donaldson et al²⁰⁵, όμως, δε συμφωνούν με αυτή τη γενικά παραδεκτή άποψη. Σύμφωνα με τις



μελέτες τους, το χαμηλό pH των ούρων επηρεάζει εξίσου σε σημαντικό σε βαθμό τη σταθερότητα και της β_2 -μικροσφαιρίνης και της RBP, και επομένως προτείνουν την άμεση αλκαλοποίηση των ούρων αμέσως μετά την ούρηση και για τις δύο αυτές εξετάσεις.

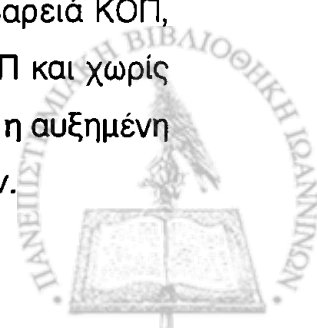
Στη μελέτη του Ginervi et al²⁰³ η απέκκριση πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους (β_2 -μικροσφαιρίνης και της δεσμευτικής πρωτεΐνης της ρετινόλης, RBP) ήταν αυξημένη σε 15/54 ασθενείς (28%) με διαφόρους βαθμούς ΚΟΠ που είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία και διαφόρου βαρύτητας νεφρικές ουλές. Σύμφωνα με τα ευρήματά τους η παθολογική απέκκριση αυτών των πρωτεϊνών MMB δε σχετιζόταν άμεσα με τη βαρύτητα των νεφρικών ουλών.

Αντίθετα ο Tomlinson et al²⁰² έδειξαν ότι η απέκκριση της RBP ήταν φυσιολογική στα περισσότερα από τα 40 παιδιά που μελετήθηκαν, τα οποία είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία και διαφόρους βαθμούς ΚΟΠ χωρίς όμως νεφρικές ουλές. Αντίθετα, στα παιδιά που είχαν χαμηλή νεφρική λειτουργία και μεγάλης βαρύτητας νεφρικές ουλές η απέκκριση της RBP ήταν παθολογικά αυξημένη.

Απέκκριση της ADBP

Στην παρούσα μελέτη, η απέκκριση της ADBP βρέθηκε αυξημένη σε όλα τα παιδιά με ΚΟΠ, περιλαμβανομένης και της ομάδος των 20 παιδιών, στα οποία η ΚΟΠ είχε εξαφανιστεί κατά το χρόνο που έγινε η μελέτη. Τα χαρακτηριστικά της παθολογικής απέκκρισης της ADBP ήταν διαφορετικά σε σύγκριση με την απέκκριση της λευκωματίνης, καθώς δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ούτε με τη βαρύτητα της ΚΟΠ ούτε με την παρουσία των νεφρικών ουλών. Οι λίγες μελέτες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, σχετικά με την απέκκριση στα ούρα αντιγόνων της ψηκτροειδούς παρυφής στα παιδιά με ΚΟΠ, δεν έχουν χρησιμοποιήσει την ADBP ως δείκτη εκτίμησης της σωληναριακής βλάβης.

Ο Tomlinson et al²⁰² μελέτησαν την απέκκριση της Ν-ακετυλο-β-γλυκοζαμινιδάσης (NAG) σε 133 παιδιά με ΚΟΠ, με ή χωρίς νεφρικές ουλές, και τη βρήκαν σημαντικά αυξημένη μόνο σε 12/65 παιδιά (18%) με αμφοτερόπλευρες ουλές και βαρεία ΚΟΠ, σε 1/28 παιδιά με ετερόπλευρες ουλές, καθώς και σε 2/40 παιδιά με ΚΟΠ και χωρίς την ύπαρξη νεφρικών ουλών. Το συμπέρασμα της μελέτης αυτής ήταν ότι η αυξημένη απέκκριση της NAG δεν σχετιζόταν με τη βαρύτητα των νεφρικών ουλών.

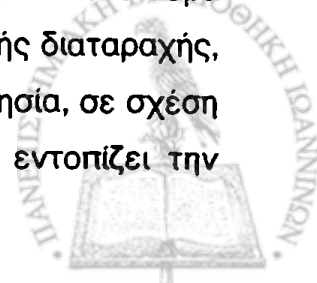


Ο Ginevri et al²⁰³ μέτρησαν τα αντιγόνα της ψηκτροειδούς παρυφής (brush border antigens - BBA) ως ένα δείκτη διαταραχής του νεφρικού σωληναρίου. Η μέτρηση έγινε με τη μέθοδο ELISA (βασισμένη στα μονοκλωνικά αντισώματα) σε 54 παιδιά με διαφόρους βαθμούς ΚΟΠ που είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία και διαφόρου βαρύτητας νεφρικές ουλές. Η απέκκριση των BBA ήταν φυσιολογική στους περισσότερους ασθενείς, με αύξηση της απέκκρισής τους να παρατηρείται μόνο στα 5/54 παιδιά (9%) χωρίς όμως η αύξηση αυτή να σχετίζεται με την παρουσία νεφρικών ουλών.

Σύνοψη και ερμηνεία των ευρημάτων της μελέτης

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι παιδιά με ΚΟΠ, με ή χωρίς ήπιου βαθμού νεφρικές ουλές και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, εμφανίζουν αύξηση της απέκκρισης στα ούρα της λευκωματινής και της ADBP. Αντίθετα, η απέκκριση της β_2 -μικροσφαιρίνης ήταν φυσιολογική γεγονός που συνηγορεί για την απουσία λειτουργικής βλάβης του εγγύς εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου σε αυτούς τους ασθενείς. Η παρατηρηθείσα μικρολευκωματινουρία φάνηκε να σχετίζεται κυρίως με την βαρύτητα της ΚΟΠ, καθώς και με τη χρονική διάρκεια της ΚΟΠ, και όχι άμεσα με την ύπαρξη ήπιου βαθμού νεφρικών ουλών. Η απέκκριση της ADBP ήταν παθολογική στο σύνολο των παιδιών με ΚΟΠ, ακόμη και στους ασθενείς που η ΚΟΠ είχε υποχωρήσει, και δεν φαινόταν να σχετίζεται ούτε με τον βαθμό της ΚΟΠ ούτε με την παρουσία ήπιου βαθμού νεφρικών ουλών.

Απο τα παραπάνω ευρήματα συμπεραίνεται ότι η πρωτεϊνουρία σπειραματικής και σωληναριακής προέλευσης, που παρατηρήθηκε στη μελέτη μας, χαρακτηρίζει διαφορετικές ομάδες παιδιών με ΚΟΠ, και δε σχετίζεται άμεσα με την παρουσία ήπιου βαθμού νεφρικών ουλών. Η αυξημένη απέκκριση της ADBP στους ασθενείς μας υποδηλώνει την παρουσία κάποιας δομικής βλάβης της μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων του εγγύς εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου που πιθανόν να προκύπτει ως αποτέλεσμα της παρουσίας της ΚΟΠ, και φαίνεται να παραμένει ακόμη και όταν η ΚΟΠ έχει υποχωρήσει. Επομένως η μέτρηση της ADBP στα ούρα είναι δυνατό να χρησιμεύσει ως ένας δείκτης πρώιμης σωληναριακής διαταραχής, ιδιαίτερα, επειδή¹²³ η ADBP θεωρείται ότι έχει μεγαλύτερη ευαισθησία, σε σχέση με άλλα ένζυμα (αντιγόνα) της ψηκτροειδούς παρυφής, στο να εντοπίζει την



περιοχή καθώς και την έκταση της σωληναριακής βλάβης²⁷⁻²⁸. Αντίθετα, δε φάνηκε να επηρεάζεται η λειτουργικότητα του εγγύς εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου αφού η απέκκριση της β_2 -μικροσφαιρίνης ήταν φυσιολογική. Η αιτιολογία της μικρολευκωματινουρίας, που παρατηρήθηκε στους ασθενείς της μελέτης, δε μπορεί να διευκρινισθεί πλήρως αφού δε φάνηκε να οφείλεται στην παρουσία ήπιου βαθμού νεφρικών ουλών. Αντίθετα, η μικρολευκωματινουρία φαίνεται να σχετίζεται με την παρουσία επίμονης και μακράς διάρκειας ΚΟΠ, ιδιαίτερα όταν η ΚΟΠ είναι μεγάλου βαθμού. Το εύρημα αυτό πιθανόν να υποδηλώνει την έναρξη μίας αρχόμενης ή λανθάνουσας μορφής της νεφροπάθειας από παλινδρόμηση, η οποία μπορεί να είναι δυνητικά αναστρέψιμη. Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης πιθανολογείται ότι η ανίχνευση παθολογικής απέκκρισης της ADBP, όταν αυτή συνοδεύεται με την εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας σε παιδιά με επίμονη και μακράς διάρκειας ΚΟΠ, με ή χωρίς την παρουσία ήπιου βαθμού νεφρικών ουλών, μπορεί να χρησιμεύσει ως ένα «πρώιμο σήμα κινδύνου» που να προαναγγέλλει την πιθανότητα μελλοντικής εγκατάστασης της νεφροπάθειας από παλινδρόμηση. Χρειάζεται να διεξαχθούν μακροχρόνιες μελέτες στον ίδιο παιδικό πληθυσμό, ώστε να αξιολογηθεί περαιτέρω η προγνωστική σημασία της μικρολευκωματινουρίας και της αυξημένης απέκκρισης της ADBP στα παιδιά με ΚΟΠ και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, και επί πλέον να προσδιορισθούν οι αιτιολογικοί παράγοντες που προκαλούν την παθολογική απέκκρισή τους στα ούρα.



... και η μελέτη των αποτελεσμάτων της έρευνας που έγινε με τη βοήθεια των ερωτηματολογίων που καταρτίστηκαν για τον σκοπό αυτόν. Τα αποτελέσματα της έρευνας παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Ο πίνακας αυτός δείχνει ότι η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι άνδρες και η ηλικία τους κυμαίνεται από 20 έως 40 ετών. Η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι φοιτητές και η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι από την Αθήνα.

Η. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

... Η έρευνα έδειξε ότι η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι άνδρες και η ηλικία τους κυμαίνεται από 20 έως 40 ετών. Η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι φοιτητές και η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι από την Αθήνα. Τα αποτελέσματα της έρευνας παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Ο πίνακας αυτός δείχνει ότι η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι άνδρες και η ηλικία τους κυμαίνεται από 20 έως 40 ετών. Η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι φοιτητές και η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι από την Αθήνα.

... Η έρευνα έδειξε ότι η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι άνδρες και η ηλικία τους κυμαίνεται από 20 έως 40 ετών. Η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι φοιτητές και η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι από την Αθήνα. Τα αποτελέσματα της έρευνας παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Ο πίνακας αυτός δείχνει ότι η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι άνδρες και η ηλικία τους κυμαίνεται από 20 έως 40 ετών. Η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι φοιτητές και η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι από την Αθήνα.

... Η έρευνα έδειξε ότι η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι άνδρες και η ηλικία τους κυμαίνεται από 20 έως 40 ετών. Η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι φοιτητές και η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι από την Αθήνα. Τα αποτελέσματα της έρευνας παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Ο πίνακας αυτός δείχνει ότι η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι άνδρες και η ηλικία τους κυμαίνεται από 20 έως 40 ετών. Η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι φοιτητές και η πλειοψηφία των ερωτηθέντων είναι από την Αθήνα.



Η παρούσα μελέτη αφορούσε παιδιά με διαφόρους βαθμούς ΚΟΠ με ή χωρίς την παρουσία ήπιου βαθμού νεφρικών ουλών και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, στα οποία εξετάστηκε η εμφάνιση μικροπρωτεϊνουρίας *σπειραματικής ή σωληναριακής προέλευσης*. Για την ανίχνευση της μικροπρωτεϊνουρίας σπειραματικής προέλευσης μετρήθηκε η απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα εξετάζοντας το πηλίκο της απέκκρισης της λευκωματίνης προς την απέκκριση της κρεατινίνης (A/Cr) καθώς και τον ρυθμό απέκκρισης της λευκωματίνης (AER). Για την ανίχνευση μικροπρωτεϊνουρίας *σωληναριακής προέλευσης* μετρήθηκε η απέκκριση στα ούρα της β_2 -μικροσφαιρίνης (β_2 -m) καθώς και της δεσμευτικής πρωτεΐνης της δεαμινάσης της αδενοσίνης (ADBP). Από τη μελέτη προέκυψαν τα παρακάτω συμπεράσματα:

1. Αξιολόγηση των δύο διαφορετικών παραμέτρων που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση της μικρολευκωματινουρίας (A/Cr και AER)

α) Η απέκκριση της λευκωματίνης (A/Cr και AER) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις συλλογές ούρων 24-ώρου σε σύγκριση με τις συλλογές ούρων 12-ώρου στους μάρτυρες καθώς και στα παιδιά με ΚΟΠ. Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί και από άλλους ερευνητές σε υγιή παιδιά.

β) Σχετικά με την ακρίβεια των δύο διαφορετικών παραμέτρων που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της απέκκρισης της λευκωματίνης στα παιδιά, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι σε σύγκριση με τον AER, το πηλίκο A/Cr είναι η πιο ευαίσθητη και αξιόπιστη μέθοδος για την εκτίμηση της μικρολευκωματινουρίας, όταν η εξέταση γίνεται είτε σε συλλογή ούρων 12-ώρου είτε σε συλλογή ούρων 24-ώρου (σημαντική συσχέτιση μεταξύ A/Cr 12-ώρου και A/Cr 24-ώρου συλλογής ούρων). Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με μελέτες άλλων ερευνητών. Επομένως, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας βασίσθηκε κυρίως στα ευρήματα από το πηλίκο A/Cr.



2. Απόκριση μικροπρωτεϊνών στα ούρα

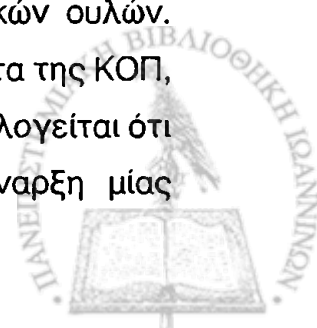
α) Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της απέκκρισης της λευκωματίνης και της ADBP στο σύνολο των παιδιών με ΚΟΠ σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Αντίθετα, η απέκκριση της β_2 -μικροσφαιρίνης ήταν φυσιολογική χωρίς να παρατηρηθεί σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο αυτών ομάδων.

β) Διαπιστώθηκε διαφορά στη συχνότητα και στον τύπο της πρωτεϊνουρίας που παρατηρήθηκε στα παιδιά με ΚΟΠ με ή χωρίς ήπιου βαθμού νεφρικές ουλές και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Αυξημένη απέκκριση της λευκωματίνης παρατηρήθηκε σε παιδιά με όλους τους βαθμούς ΚΟΠ, αλλά ήταν μεγαλύτερη και πιο επίμονη στα παιδιά με μεγαλύτερους βαθμούς ΚΟΠ με τις υψηλότερες τιμές να ανευρίσκονται στα παιδιά με 4^{ου} βαθμού ΚΟΠ. Δεν παρατηρήθηκε παθολογική απέκκριση της λευκωματίνης σε κανένα από τα παιδιά στα οποία η ΚΟΠ είχε ήδη υποχωρήσει αυτόματα και δεν υπήρχε κατά το χρόνο της παρούσας μελέτης. Αντίθετα, η απέκκριση της ADBP ήταν σημαντικά αυξημένη σε όλα τα παιδιά με ΚΟΠ και δεν σχετιζόνταν ούτε με το βαθμό της ΚΟΠ ούτε με τη βαρύτητα της ΚΟΠ. Η απέκκριση της ADBP ήταν παθολογική ακόμη και στα παιδιά στα οποία η ΚΟΠ είχε υποχωρήσει αυτόματα με την πάροδο του χρόνου.

γ) Η αυξημένη απέκκριση της λευκωματίνης και της ADBP που παρατηρήθηκε στα παιδιά με ΚΟΠ και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, δε σχετιζόταν άμεσα με την παρουσία ήπιου βαθμού νεφρικών ουλών (Τύπος 1). Μικρολευκωματινουρία και παθολογική απέκκριση της ADBP παρατηρήθηκαν ακόμη και στα παιδιά που δεν είχαν νεφρικές ουλές.

3. Ερμηνεία των ευρημάτων

Η αιτιολογία της μικρολευκωματινουρίας δε μπορεί να διευκρινισθεί πλήρως, αφού δε φαίνεται να οφείλεται στην παρουσία ήπιου βαθμού νεφρικών ουλών. Αντίθετα, η μικρολευκωματινουρία φαίνεται να σχετίζεται με τη βαρύτητα της ΚΟΠ, καθώς και με την παρουσία επίμονης και μακράς διάρκειας ΚΟΠ. Πιθανολογείται ότι η ανεύρεση μικρολευκωματινουρίας μπορεί να υποδηλώνει την έναρξη μίας

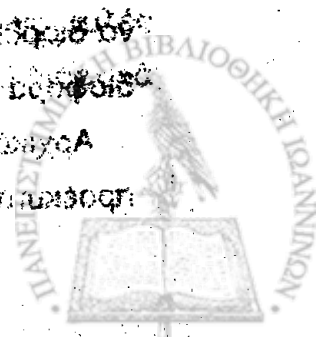


λανθάνουσας μορφής της νεφροπάθειας από παλινδρόμηση η οποία μπορεί να είναι αναστρέψιμη με την κατάλληλη ιατρική παρέμβαση. Η ανεύρεση φυσιολογικής απέκκρισης της β_2 -μικροσφαιρίνης συνηγορεί για την απουσία λειτουργικής βλάβης του εγγύς εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου. Αντίθετα, η ανεύρεση παθολογικής απέκκρισης της ADBP, όπως αυτή διαπιστώθηκε σε όλα τα παιδιά με ΚΟΠ και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, υποδηλώνει την παρουσία κάποιας δομικής βλάβης της μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων της ψηκτροειδούς παρυφής του νεφρικού σωληναρίου που δυνατόν να προκύπτει ως αποτέλεσμα της παρουσίας της ΚΟΠ. Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης πιθανολογείται ότι η ανίχνευση παθολογικής απέκκρισης ADBP στα ούρα, όταν συνοδεύεται με την εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας σε παιδιά με επίμονη και μακράς διάρκειας ΚΟΠ, με ή χωρίς την παρουσία ήπιου βαθμού νεφρικών ουλών, μπορεί να χρησιμεύσει ως ένα «πρώιμο σήμα κινδύνου» που να προαναγγέλει την πιθανότητα μελλοντικής εγκατάστασης της νεφροπάθειας από παλινδρόμηση. Χρειάζεται να διεξαχθούν μακροχρόνιες μελέτες στον ίδιο παιδικό πληθυσμό, ώστε να αξιολογηθεί περαιτέρω η προγνωστική σημασία της αυξημένης απέκκρισης της λευκωματίνης και της ADBP στα παιδιά με ΚΟΠ και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, και να προσδιορισθούν οι αιτιολογικοί παράγοντες που ευθύνονται για την παθολογική απέκκρισή τους στα ούρα.



Θ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα μελέτη αφορά στην εξέταση της επίδρασης των μεταβολών της θερμοκρασίας και της υγρασίας στην ανάπτυξη των εντόμων που προκαλούν βλάβες στα φυτά. Οι μετρήσεις έγιναν σε θερμοκήπια με διαφορετικές συνθήκες υγρασίας και θερμοκρασίας. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η αύξηση της θερμοκρασίας και της υγρασίας οδηγεί σε αυξημένη ανάπτυξη των εντόμων, ενώ η μείωση τους αναστέλλει. Οι μετρήσεις έγιναν σε διάφορα στάδια της ανάπτυξης των φυτών, και τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η επίδραση των μεταβολών της θερμοκρασίας και της υγρασίας είναι διαφορετική σε κάθε στάδιο. Τα αποτελέσματα αυτά είναι πολύ σημαντικά για την κατανόηση της επίδρασης των μεταβολών της θερμοκρασίας και της υγρασίας στην ανάπτυξη των εντόμων που προκαλούν βλάβες στα φυτά, και για την ανάπτυξη αποτελεσματικών μέτρων αντιμετώπισης.

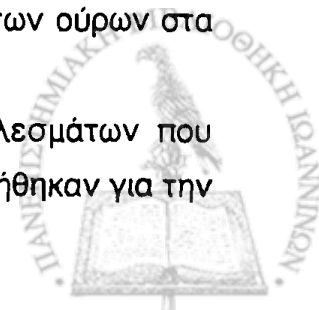


Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για να μελετηθεί η συχνότητα και ο τύπος της μικροπρωτεϊνουρίας σε 52 παιδιά ηλικίας 3-14 ετών (μέση ηλικία $6,8 \pm 2,8$ χρόνια), στα οποία είχε τεθεί η διάγνωση της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης (ΚΟΠ) 1^{ου}-4^{ου} βαθμού με ή χωρίς την παρουσία νεφρικών ουλών, και στη συνέχεια να εξετασθεί αν η μικροπρωτεϊνουρία σχετίζεται με την παρουσία της ΚΟΠ ή την παρουσία νεφρικών ουλών ή και τα δύο. Όλα τα παιδιά που επιλέχθηκαν για τη μελέτη είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία και οι νεφρικές ουλές, που ταξινομήθηκαν σύμφωνα με το στατικό σπινθηρογράφημα του νεφρού (^{99m}Tc-DMSA), ήταν ήπιου βαθμού (Τύπος 1: όχι περισσότερες από δύο ουλές) σύμφωνα με την ταξινόμηση του Goldraich.

Το χρονικό διάστημα που είχε μεσολαβήσει μεταξύ της αρχικής διάγνωσης της ΚΟΠ και της έναρξης της παρούσης μελέτης ήταν $3,1 \pm 1,9$ χρόνια (εύρος 1-8 χρόνια). Στο διάστημα αυτό η ΚΟΠ είχε υποχωρήσει στα 20 από τα 52 παιδιά. Από τα υπόλοιπα 32 παιδιά, τα 12 είχαν ΚΟΠ 1^{ου} βαθμού, τα 7 είχαν ΚΟΠ 2^{ου} βαθμού, τα 7 είχαν ΚΟΠ 3^{ου} βαθμού και τα 6 είχαν ΚΟΠ 4^{ου} βαθμού. Σαν μάρτυρες εξετάστηκαν 50 υγιή παιδιά παρόμοιας ηλικίας που δεν είχαν ΚΟΠ ή άλλο ιστορικό νεφρικής νόσου, δεν έπαιρναν φάρμακα, είχαν φυσιολογική γενική εξέταση ούρων και καλλιέργεια ούρων σε δύο διαφορετικά δείγματα συμπυκνωμένων ούρων, καθώς επίσης φυσιολογική αρτηριακή πίεση και φυσιολογική κάθαρση κρεατινίνης.

Ως δείκτης σπειραματικής διαταραχής εξετάστηκε η απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα και χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικές παραμέτροι: α) το πηλίκο της λευκωματίνης προς την κρεατινίνη των ούρων (A/Cr) και β) το ρυθμό της απέκκρισης της λευκωματίνης (AER) αφού προηγουμένως γινόταν αναγωγή στην επιφάνεια σώματος ενηλίκου (Albumin Excretion Rate, $\mu\text{g}/\text{min}/1.73\text{m}^2$). Όλες οι μετρήσεις γίνονταν σε συλλογές ούρων 12-ώρου καθώς και σε συλλογές ούρων 24-ώρου. Ως δείκτες σωληναριακής διαταραχής εξετάστηκαν: α) η απέκκριση στα ούρα της β_2 -μικροσφαιρίνης (μικρού μοριακού βάρους πρωτεΐνη) και β) η απέκκριση της δεσμευτικής πρωτεΐνης της δεαμινάσης της αδενοσίνης (ADBP) που αποτελεί αντιγόνο των επιθηλιακών κυττάρων της ψηκτροειδούς παρυφής του νεφρικού σωληναρίου. Όπως και με τη λευκωματίνη, τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σε σχέση με την απέκκριση της κρεατινίνης στα ούρα ($\beta_2\text{-m}/\text{Cr}$ και ADBP/Cr) έτσι ώστε να διορθωθεί τυχόν λάθος οφειλόμενο στις διαφορές πυκνότητας των ούρων στα διάφορα δείγματα.

Αρχικά εξετάσθηκε η ακρίβεια και η σταθερότητα των αποτελεσμάτων που προέκυπταν από τις δύο διαφορετικές παραμέτρους που χρησιμοποιήθηκαν για την



εκτίμηση της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα, δηλαδή του πηλίκου A/Cr και του AER. Με βάση τις συγκρίσεις και τις συσχετίσεις μεταξύ των δύο αυτών παραμέτρων που εξετάστηκαν σε ούρα 12-ώρου και 24-ώρου συλλογής, προέκυψαν τα κάτωθι ευρήματα:

Αφ' ενός, η απέκκριση της λευκωματίνης (A/Cr και AER) στα παιδιά με ΚΟΠ καθώς και στους μάρτυρες, ήταν σημαντικά υψηλότερη στις συλλογές ούρων 24-ώρου σε σύγκριση με τις συλλογές ούρων 12-ώρου. Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί και από άλλους ερευνητές σε υγιή παιδιά και αποδίδονται στο γεγονός ότι η απέκκριση της λευκωματίνης επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως π.χ. τη θέση του σώματος, άσκηση και την πυκνότητα των ούρων.

Αφ' ετέρου, διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πηλίκου A/Cr στα ούρα 12-ώρου και του πηλίκου A/Cr στα ούρα 24-ώρου συλλογής τόσο στους μάρτυρες ($r=0.77$, $P=0.0001$) όσο και στα παιδιά με ΚΟΠ ($r=0.94$, $P=0.0001$). Αντίθετα, ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ του AER 12-ώρου και 24-ώρου συλλογής δεν ήταν ικανοποιητικός, ιδιαίτερα στους μάρτυρες. Τα ευρήματα της μελέτης υποδηλώνουν ότι, σε σύγκριση με τον AER, οι τιμές της λευκωματίνης που προέκυπταν με τη χρήση του πηλίκου A/Cr ήταν πιο σταθερές και δεν εμφάνιζαν τις διακυμάνσεις που παρατηρήθηκαν με τη χρήση του AER. Σύμφωνα με τα ευρήματά μας, καθώς και τα ευρήματα άλλων ερευνητών, το πηλίκο A/Cr είναι η πιο ευαίσθητη και αξιόπιστη μέθοδος για την εκτίμηση της μικρολευκωματοουρίας στα παιδιά.

Η γεωμετρική μέση τιμή της απέκκρισης της λευκωματίνης (A/Cr) και της ADBP ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στο σύνολο των παιδιών με ΚΟΠ σε σύγκριση με τους μάρτυρες ($P<0.0001$). Αντίθετα, η μέση τιμή της απέκκρισης της β_2 -μικροσφαιρίνης ήταν φυσιολογική σε όλους τους ασθενείς. Δε διαπιστώθηκε μικρολευκωματοουρία σε κανένα από τα παιδιά στα οποία η ΚΟΠ είχε υποχωρήσει αυτόματα. Η αύξηση της απέκκρισης της λευκωματίνης βρέθηκε να σχετίζεται άμεσα με τη βαρύτητα της ΚΟΠ, με τη μεγαλύτερη αύξηση να παρατηρείται σε ΚΟΠ 4^{ου} βαθμού ($P<0.001$). Αντίθετα, η απέκκριση της ADBP ήταν σημαντικά αυξημένη σε όλους τους ασθενείς με ΚΟΠ, ακόμη και σ' αυτούς που η ΚΟΠ είχε εξαφανιστεί, χωρίς όμως αυτή να σχετίζεται με το βαθμό ή τη βαρύτητα της ΚΟΠ. Σε σύγκριση με τους μάρτυρες, παρατηρήθηκε αύξηση της απέκκρισης της λευκωματίνης και της ADBP τόσο στα παιδιά με νεφρικές ουλές ($P<0.001$) όσο και στα παιδιά χωρίς ουλές ($P<0.05$ και $P<0.001$ αντίστοιχα), δεν βρέθηκε όμως στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο αυτών ομάδων.



Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι η εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας παρατηρήθηκε σε παιδιά με επίμονη ΚΟΠ και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, που αυξανόταν ανάλογα με τη βαρύτητα της ΚΟΠ. Σε αυτά τα παιδιά, η εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας δε σχετίζεται άμεσα με την παρουσία ήπιου βαθμού νεφρικών ουλών (Τύπος 1). Αντίθετα, παθολογική απέκκριση της ADBP παρατηρήθηκε σε όλα τα παιδιά με ΚΟΠ ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της ΚΟΠ καθώς ακόμη και μετά την πλήρη υποχώρηση της, και ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη ήπιου βαθμού νεφρικών ουλών.

Από τα ευρήματα της παρούσης μελέτης προκύπτει ότι, η παρουσία της ΚΟΠ, σε παιδιά με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, προκαλεί μία μη αποδεδειγμένη έως τώρα *δομική βλάβη στη μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων* της ψηκτροειδούς παρυφής του νεφρικού σωληναρίου, η οποία παραμένει ακόμη και όταν η ΚΟΠ έχει υποχωρήσει. Η δομική αυτή βλάβη, η οποία δε φαίνεται να σχετίζεται με την παρουσία ήπιου βαθμού νεφρικών ουλών, μπορεί να ανιχνευθεί με την ανεύρεση παθολογικής απέκκρισης της ADBP στα ούρα. Από την άλλη πλευρά, η *λειτουργικότητα του εγγύς εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου* δε φάνηκε να επηρεάζεται, αφού η απέκκριση της β_2 -μικροσφαιρίνης ήταν φυσιολογική. Η αιτιολογία της μικρολευκωματινουρίας δε μπορεί να διευκρινισθεί πλήρως επειδή δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την παρουσία ήπιου βαθμού νεφρικών ουλών. Όμως, η μικρολευκωματινουρία φάνηκε να σχετίζεται με την παρουσία επίμονης και μακράς διάρκειας ΚΟΠ, και ιδιαίτερα ΚΟΠ μεγάλου βαθμού. Πιθανολογείται ότι η ανίχνευση παθολογικής απέκκρισης της ADBP, όταν συνοδεύεται με την εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας, σε παιδιά με επίμονη και μακράς διάρκειας ΚΟΠ, με ή χωρίς την παρουσία ήπιου βαθμού νεφρικών ουλών, μπορεί να χρησιμεύσει ως ένα «πρώιμο σήμα κινδύνου» που να προαναγγέλλει την πιθανότητα μελλοντικής εγκατάστασης της *νεφροπάθειας από παλινδρόμηση*. Χρειάζεται να διεξαχθούν μακροχρόνιες μελέτες στον ίδιο παιδικό πληθυσμό, ώστε να αξιολογηθεί περαιτέρω η προγνωστική σημασία της μικρολευκωματινουρίας και της αυξημένης απέκκρισης της ADBP στα παιδιά με ΚΟΠ και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, και επιπλέον να προσδιορισθούν οι αιτιολογικοί παράγοντες που προκαλούν την παθολογική απέκκρισή τους στα ούρα.



the present study... (e.g., ...)

I. ABSTRACT

The present study... (e.g., ...)

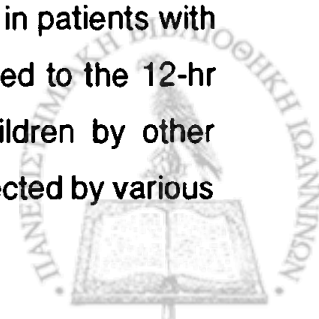


The present study was designed to study the occurrence and the type of microproteinuria in 52 children aged 3-14 years (mean age 6.8 ± 2.8 years) with the diagnosis of Grade I-IV vesicoureteral reflux (VUR) with or without mild renal scarring, and subsequently to examine if the microproteinuria is related to the presence of VUR or to the presence of renal scarring or both. All children selected for the study had normal renal function and the renal scarring, which was classified according to Goldraich by renal scintigraphy (^{99m}Tc -DMSA), was of mild type (Type 1, no more than two scars).

The interval that had elapsed between the initial diagnosis of VUR and the time of the present study was 3.1 ± 1.9 years (range 1-8 years). During this time interval the VUR has ceased in 20 of the 52 children, while of the remaining 32 children 12 patients had Grade I, 7 had Grade II, 7 had grade III and 6 children had Grade IV reflux. The controls consisted of 50 healthy children of similar age who did not have VUR or any previous history of renal disease, who did not receive any medications, had normal urinalysis and urine culture in two different concentrated urine specimens, as well as normal blood pressure and normal creatinine clearance.

As an index of glomerular alterations we measured the urinary excretion of albumin by examining two different parameters: a) the urine albumin to creatinine ratio (A/Cr) and b) the urinary albumin excretion rate (AER) which was expressed in relation to the adult body surface area (Albumin Excretion Rate, $\mu\text{g}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$). All measurements were performed in 12-hr as well as in 24-hr urine collections. As an index of tubular alterations we measured a) the urinary excretion of β_2 -microglobulin (low molecular weight protein) and b) the excretion of adenosine deaminase binding protein (ADBP) which is a brush border tubular epithelial antigen. All results were expressed in relation to urinary creatinine concentration ($\beta_2\text{-m}/\text{Cr}$ and ADBP/Cr) to correct for possible error due to the different concentrations of the various urinary specimens.

Initially we examined the accuracy and the stability of the results obtained by the two different parameters used for the evaluation of urinary albumin (A/Cr ratio and AER). Based on the comparisons as well as the correlations between these two measured parameters in 12-hr and 24-hr urine collections we deduced the following conclusions. Firstly, the albumin excretion (A/Cr and AER) in the controls as well as in patients with VUR, was significantly higher in the 24-hr urine collections as compared to the 12-hr urine collections. Similar findings have been reported in healthy children by other investigators, and are attributed to the fact that albumin excretion is affected by various

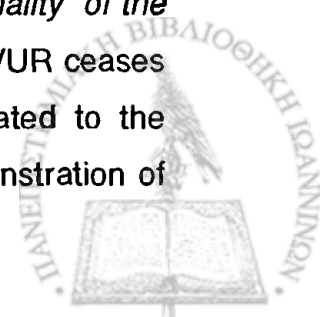


factors such as posture, exercise and urinary dilution. Secondly, we found a significant correlation between the A/Cr ratio in the 12-hr urine collection and the A/Cr ratio in the 24-hr urine collection both in the controls ($r=0.77$, $P=0.0001$) as well as in children with VUR ($r=0.94$, $P=0.0001$). Conversely, the correlation coefficient between the AER in the 12-hr and 24-hr urine collections was not satisfactory, especially in the controls. Our findings indicate that, in comparison with the AER, the albumin values obtained by the use of the A/Cr ratio are more stable and do not demonstrate the variabilities observed with the use of the AER. Our results, as well as observations by other investigators, indicate that the A/Cr ratio is a more sensitive and reliable method in predicting microalbuminuria in children.

The geometric mean concentration of urinary A/Cr ratio and ADBP was significantly higher in the total group of children with VUR as compared to the controls ($P<0.0001$). Conversely, mean beta-2-microglobulin excretion remained unchanged in all patients. Microalbuminuria was not detected in any of the children in whom VUR had ceased. The increase in albumin excretion appeared to correlate with the severity of VUR, being more pronounced in patients with grade IV reflux ($P<0.001$). In contrast, ADBP excretion was significantly increased in all patients with VUR, including those in whom VUR had ceased, and did not appear to correlate with the grade or the severity of VUR. The increase in the excretion of albumin and ADBP was observed both in patients with renal scars ($P<0.001$) as well as in patients without scars ($P<0.05$ and $P<0.001$ respectively) when compared to the controls, with no statistical difference noted between scarred and unscarred kidneys.

In conclusion, our results demonstrate that glomerular microalbuminuria is observed in children with persistent VUR and normal renal function, and is increased according to the severity of VUR. In these patients microalbuminuria is not directly related to the presence of mild renal scarring (Type 1). In contrast, pathologic urinary excretion of ADBP is observed in all the children with VUR regardless of the severity of VUR and even following its complete cessation, and is not related to the presence or absence of mild degree of renal scarring.

The findings of our study suggest that the presence of VUR in children with normal renal function may result in a certain, so far unidentified, *structural abnormality of the brush border tubular epithelial membrane*, which persists even when the VUR ceases to exist. This structural abnormality, which does not appear to be related to the presence of mild degree of renal scarring, can be identified by the demonstration of



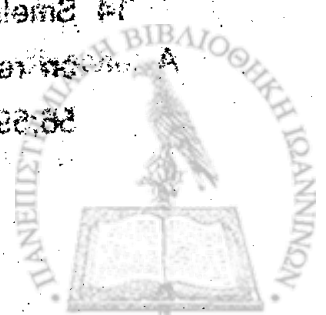
pathologic excretion of ADBP in the urine. On the other hand, the *functional capability of the proximal renal tubule* did not appear to be affected since the excretion of beta-2-microglobulin remained normal. The etiology of microalbuminuria observed in our patient population cannot be fully explained since it does not seem to be related to the presence of mild renal scarring. However, microalbuminuria does appear to be related to the presence of persistent and longstanding VUR, and in particular high grades of VUR. It is speculated that the detection of pathologic excretion of ADBP when associated with the appearance of microalbuminuria in children with persistent and longstanding VUR with or without the presence of renal scars, may constitute «an early warning signal» *for the future onset of reflux nephropathy*. Long-term studies are needed to be performed in the same patient population to clarify the prognostic significance of the pathologic excretion of albumin and ADBP in children with VUR and normal renal function, and to identify the etiologic factors responsible for their abnormal excretion in the urine.



Faint, illegible text at the top of the page, possibly bleed-through from the reverse side.

ΙΑ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

A list of references or citations, heavily obscured by noise and poor scan quality. Some faint fragments of text are visible, such as "BIBLIOTECA" and "BIBLIOTECA".



- 1 Winberg J, Bergström T, Jacobsson B. Morbidity, age and sex distribution, recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood. *Kidney Int* 1975; 8 (Suppl 4):101-106.
- 2 Lerner GR, Fleischmann LE, Perlmutter AD. Reflux Nephropathy. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34:747-770.
- 3 Belman AB. The clinical significance of vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am* 1976; 23:707-720.
- 4 Arant BS. Vesicoureteric reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 491-511.
- 5 Miller T, Phillips S. Pyelonephritis: the relation between infection, renal scarring and antimicrobial therapy. *Kidney Int* 1981; 19:262-268.
- 6 Smellie JM, Ransley PG, Normand ICS, Prescod N, Edwards D. Development of new renal scars: a collaborative study. *BMJ* 1985; 290: 1957-1960.
- 7 Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973; 1:132-141.
- 8 Olbing H. Vesico-uretero-renal reflux and the kidney. *Pediatr Nephrol* 1987; 1:638-646.
- 9 Jacobson SH, Eklöf O, Eriksson CG, Lins L-E, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow-up. *BMJ* 1989; 299:703-706.
- 10 Chantler C, Carter JE, Bewick M, Counahan R, Cameron JS, Ogg CS, Williams DG, Winder E. 10 years' experience with regular haemodialysis and renal transplantation. *Arch Dis Child* 1980; 55:435-445.
- 11 Hodson CJ. The radiological contribution toward the diagnosis of chronic pyelonephritis. *Radiology* 1967; 88: 857-871.
- 12 Woodard JR, Rushton HG. Reflux uropathy. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34:1349-1364.
- 13 Kincaid-Smith P. Glomerular lesions in atrophic pyelonephritis and reflux nephropathy. *Kidney Int* 1975; 8 (suppl 4):81-83.
- 14 Smellie JM, Edwards D, Normand JCS, Prescod N. Effect of vesicoureteric reflux on renal growth in children with urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1981; 56:593-600.



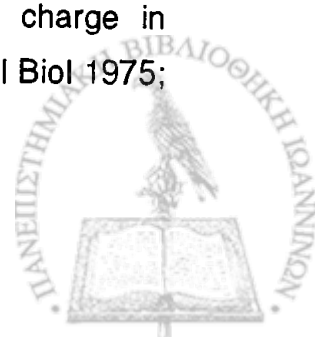
- 15 Wallace DM, Rothwell DL, Williams DI. The long-term follow-up of surgically treated vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 1978; 50:479-484.
- 16 Heale WF. Hypertension and reflux nephropathy. *Aust Paediatr J* 1977; 13:56.
- 17 Viberti GC, Jarrett RJ, Mahmud U, Hill RD, Argyropoulos A, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1:1430-1432.
- 18 Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. Alternatives to microalbuminuria. *Diabetes* 1990; 39:761-767.
- 19 Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310:356-360.
- 20 Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311:89-93.
- 21 Tomlinson PA. Low molecular weight proteins in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:565-571.
- 22 Peterson PA, Evrin PE, Berggård I. Differentiation of glomerular, tubular and normal proteinuria: Determinations of urinary excretion of β_2 -microglobulin, albumin and total protein. *J Clin Invest* 1969; 48:1189-1198.
- 23 Portman RJ, Kissane JM, Robson AM. Use of β_2 -microglobulin to tubulointerstitial renal lesions in children. *Kidney Int* 1986; 30:91-98.
- 24 Schardijn GHC, Stadius Van Eps LW. β_2 -microglobulin: Its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int* 1987; 32: 635-641.
- 25 Benrard AM, Vyskocil AA, Mehieu P, Lauwerys RR. Assessment of urinary retinol-binding protein as an index of proximal tubular injury. *Clin Chem* 1987; 33:775-779.
- 26 Sherman RL, Drayer DE, Leyland-Jones BR, Reidenberg MM. N-Acetyl- β -glucosaminidase and β_2 -microglobulin. Their urinary excretion in patients with renal parenchymal disease. *Arch Intern Med* 1983; 143:1183-1185.
- 27 Thompson RE, Piper DJ, Galberg C, Chan TH, Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Adenosine deaminase binding protein, a new diagnostic marker for kidney disease. *Clin Chem* 1985; 31:679-83.
- 28 Tolkoff-Rubin NE. Monoclonal antibodies in the diagnosis of renal disease: A preliminary report. *Kidney Int* 1986; 29:142-152.



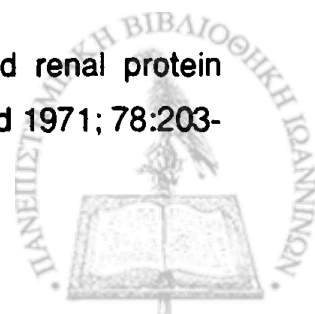
- 29 Οικονόμου Α, Μέμμος Δ. Ανατομική του νεφρού. Στο: Παπαδημητρίου ΜΓ και συν. Νεφρολογία. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Αλ. Σιώκη, 1988:1-11.
- 30 Tisher CC, Madsen KM. Anatomy of the Kidney. In: Brenner BM, Rector FC, eds. The Kidney. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991:3-75.
- 31 Evan A.P., Larson L. Morphologic development of the nephron. In: Edelmann CM, ed. Pediatric Kidney Disease. 2nd ed. Boston: Little, Brown & Company, 1992: 19-48.
- 32 Behrman RE, Vaughan VC. The Urinary System, renal anatomy. In: Behrman RE, Vaughan VC, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 12th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1983: 1299-1303.
- 33 Farquhar MG. The primary glomerular filtration barrier basement membrane or epithelial slits? *Kidney Int* 1975; 8:197-211.
- 34 Το ουροποιητικό σύστημα. Στο: Κωτούλας Ο.Β. Ιστολογία, Τεύχος 2^ο. Ιωάννινα 1984: 84-97.
- 35 Davies M. The mesangial cell: A tissue culture view. *Kidney Int* 1994; 45:320-327.
- 36 Michael AF, Keane WF, Raij L, Mauer SM. The glomerular mesangium. *Kidney Int* 1980; 17:141-154.
- 37 Αλεξόπουλος Α. Σπειραματική διήθηση. Στο: Παπαδημητρίου ΜΓ και συν. Νεφρολογία. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Αλ. Σιώκη, 1988: 20-31.
- 38 Vehaskari VM, Robson AM. Proteinuria. In: Edelmann CM, ed. Pediatric Kidney Disease. 2nd ed. Boston: Little, Brown & Company, 1992: 531-551.
- 39 Couchman JR, Beavan LA, McCarthy KJ. Glomerular matrix: Synthesis, turnover and role in mesangial expansion. *Kidney Int* 1994; 45:328-335.
- 40 Brenner BM, Hostetter TH, Humes HD. Molecular basis of proteinuria of glomerular origin. *N Engl J Med* 1978; 298:826-833.
- 41 Brenner BM, Bohrer MP, Baylis C, Deen WM. Determinants of glomerular permselectivity: insights derived from observations in vivo. *Kidney Int* 1977; 12:229-237.
- 42 Levey AS, Madaio MP, Perrone RD. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis, and renal biopsy. In: Brenner BM, Rector FC, eds. The Kidney. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders company, 1991: 919-968.



- 43 Bernard A, Amor AO, Viau C, Lauwerys R. The renal uptake of proteins: A nonselective process in conscious rats. *Kidney Int* 1988; 34:175-185.
- 44 Coudrier E., Kerjaschki, Louvard D. Cytoskeleton organization and submembranous interactions in intestinal and renal brush borders. *Kidney Int* 1988; 34:309-320.
- 45 Maack T, Johnson V, Kan ST, Figueiredo J, Sigulem D. Renal filtration, transport, and metabolism of low-molecular-weight proteins: A review. *Kidney Int* 1979; 16:251-270.
- 46 Brocklebank T., Cooper EH, Richmond K. Sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis patterns of proteinuria in various renal diseases of childhood. *Pediatr Nephrol* 1991; 5:371-375.
- 47 Boylan JW. Introduction on Symposium on Proteinuria and renal protein catabolism. *Kidney Int* 1979;16: 247-250.
- 48 Kumar S, Muchmore A. Tamm-Horsfall protein-uromodulin (1950-1990). *Kidney Int* 1990; 37:1395-1401.
- 49 Heinemann HO, Maack TM. Sherman RL. Proteinuria. *Am J Med* 1974; 56:71-82.
- 50 Hardwicke J, Cameron JS, Harrison JF, Hulme B. Soothill JF. Proteinuria studied by clearances of individual macromolecules. In: Manuel Y, Pevillard JP, Betuel H, eds. *Proteins in normal and pathological urine*. Baltimore: University Park Press, 1970: 111-152.
- 51 Hardwicke J, Squire JR. The relationship between plasma albumin concentration and protein excretion in patients with proteinuria. *Clin Sci* 1955; 14:509-530.
- 52 Cameron JS, Blandford G. The simple assessment of selectivity in heavy proteinuria. *Lancet* 1966; 2:242-247.
- 53 Michael AF, Blan E, Vermier RL. Glomerular polyanion: alteration in aminonucleoside nephrosis. *Lab Invest* 1970; 23:649-657.
- 54 Chang RLS, Deen WM, Robertson CR, Brenner BM. Perselectivity of the glomerular capillary wall. III. Restricted transport of polyanions. *Kidney Int* 1975; 8:212-218.
- 55 Rennke HG, Cotran RS, Venkatachalam MA. Role of molecular charge in glomerular permeability: Tracer studies with cationized ferritins. *J Cell Biol* 1975; 67:638-646.



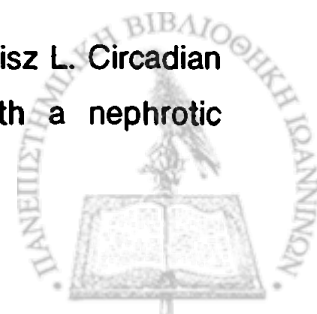
- 56 Seiler MW, Rennke HG, Venkatachalam MA, Cotran RS. Pathogenesis of polycation-included alterations («Fusion») of glomerular epithelium. *Lab Invest* 1977; 36: 48-61.
- 57 Cotran RS, Rennke HG. Anionic sites and the mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309:1050-1052.
- 58 Border WA, Ward HJ, Kamil ES, Cohen AH. Induction of membranous nephropathy in rabbits by administration of an exogenous cationic antigen: demonstration of a pathogenic role for electrical charge. *J Clin invest* 1982; 69:451-461.
- 59 Viberti GC, Jarrett RJ, Keen H. Microalbuminuria as predictor of nephropathy in diabetics [letter]. *Lancet* 1982; 2:611.
- 60 Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving H-H, Passa P, Steffes MW, Striker GE, Viberti GC. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346:1080-1084.
- 61 Keen H, Chlouverakis C. An immunoassay method for urinary albumin at low concentrations. *Lancet* 1963; 2:913-914.
- 62 Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 1965; 2:235-239.
- 63 Mahamed A, Wilkin T, Leatherdale B, Davies R. A microenzyme-linked immunosorbent assay for urinary albumin, and its comparison with radioimmunoassay. *J Immunol Methods* 1984; 74:17-22.
- 64 Slama G, Boillot J, Desplanque N, Letanoux M. Bedside estimation of microalbuminuria. *Lancet* 1985; 1:1338-1339.
- 65 Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1987; 31:673-689.
- 66 Friberg L. Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. *Acta Med Scand* 1950; 138 (suppl 240):1-124.
- 67 Buttler EA, Flynn FV. The proteinuria of renal tubular disorders. *Lancet* 1958; 2: 978-980.
- 68 Dillard MG, Pesce AJ, Pollak VE, Boreisha I. Proteinuria and renal protein clearances in patients with renal tubular disorders. *J Lab Clin Med* 1971; 78:203-215.



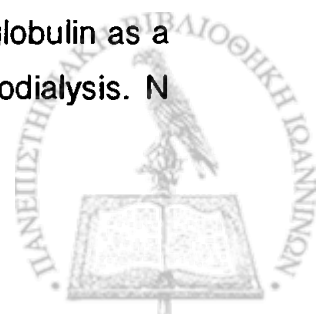
- 69 Bernard A, Viau C, Ouled A., Lauwerys R. Competition between low-and high-molecular-weight proteins for renal tubular uptake. *Nephron* 1987; 45:115-118.
- 70 Carlson JA, Harrington JT. Laboratory evaluation of renal function. In: Schrier RW, Cottschalk CW, eds. *Diseases of the kidney*. 5nd ed. Boston: Little, Brown & Company, 1993: 361-405.
- 71 Gilman G. Urinary proteins: The appearance of kidney protein in the urine of some cases of severe chronic glomerular nephritis. *J Urol* 1935; 34:727-731.
- 72 Antoine B, Neveu T. Pathological urinary excretion of tissue macromolecules (histuria). *J Lab Clin Med* 1968; 71:101-112.
- 73 Grant GH. The proteins of normal urine. II. From the urinary tract. *J Clin Pathol* 1959; 12:510-517.
- 74 Rosenmann E, Boss JH. Tissue antigens in normal and pathologic urine samples: A review. *Kidney Int* 1979; 16:337-344.
- 75 Scherberich JE. Urinary proteins of tubular origin: Basic immunochemical and clinical aspects. *Am J Nephrol* 1990; 10 (suppl 1): 43-51.
- 76 Gilbert ER, Anderson JE, Cohen F, Pollara B. Meuwissen HJ. Adenosine-deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet* 1972; 2:1067-1069.
- 77 Hong R. Secondary immunodeficiency disease. In: Behrman RE, Vaughan VC, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 12th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1983: 510-511.
- 78 Buckley RH. Combined B- and T-cell diseases. In: Behrman RE, Kliegman RM, Avrin AM, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 573-577.
- 79 Schrader WP, Pollara B. Localization of an adenosine deaminase-binding protein in human kidney. *J Lab Clin Med* 1978; 92:656-661.
- 80 Schrader WP, Woodard FJ, Pollara B. Purification of an Adenosine Deaminase Complexing Protein from Human Plasma. *J Biol Chem* 1979; 254:11964-11968.
- 81 Andy RJ, Finstad CL, Old FJ, Floyd KO, Kornfeld R. The antigen identified by a mouse monoclonal antibody raised against human renal cells is the Adenosine Deaminase binding protein. *J. Biol Chem* 1984; 259:12844-12849.



- 82 Kameoka J, Tanaka T, Nojima Y, Schlossman S, Morimoto C. Direct association of Adenosine deaminase with a T-cell activation antigen, CD26. *Science* 1993; 261:466-469.
- 83 Morrison ME, Vijayasaradhi S, Engestein D, Albino AP, Houghton AN. A marker for neoplastic progression of human melanocytes is a cell surface ectopeptidase. *J Exp Med* 1993; 177:1135-1143.
- 84 Morimoto C, Schlossman SF. The structure and function of CD26 in the T-cell immune response. *Immunol Rev* 1998; 161:55-70.
- 85 Tolkoff-Rubin NE, Cosini AB, Delmonico FL, Russel PS, Tomson PE, Piper DJ et al. Diagnosis of tubular injury in renal transplant patients by a urinary assay for a proximal tubular antigen, the Adenosine deaminase binding protein. *Transplantation* 1986; 41:593-597.
- 86 Berggård I, Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight β_2 -globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem* 1968; 243: 4095-4103.
- 87 Grey HM, Kubo RT, Colon SM, Poulik MD, Cresswell P, Springer T, Turner M, Strominger JL. The small subunit of HLA antigens is beta 2-microglobulin. *J Exp Med* 1973; 138: 1608-1612.
- 88 Solheim BG, Thorsby E. β_2 -microglobulin is part of HLA molecule in the lymphocyte membrane. *Nature* 1974; 247:36.
- 89 Karlsson FA, Wibell L, Evrin PE. β_2 -microglobulin in clinical medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1980; 40 (suppl 154):27-33.
- 90 Cresswell P, Springer T, Strominger JL, Turner MJ, Grey HM, Kubo RT. Immunological identity of the small subunit of HLA antigens and β_2 -microglobulin and its turnover on the cell membrane. *Proc Nat Acad Sci USA* 1974; 71:2123-2207.
- 91 Messner RP. β_2 -Microglobulin: An old molecule assumes a new look. *J Lab Clin Med* 1984; 104:141-145.
- 92 Bird HA, Yu H, Cooper EH. Renal proximal dysfunction in patients with rheumatic diseases. *BMJ* 1984; 288:1044-1045.
- 93 Koopman MG, Krediet RT, Zuijderhoudt FMJ, De Moor EAM, Arisz L. Circadian rhythm of urinary β_2 -microglobulin excretion in patients with a nephrotic syndrome. *Nephron* 1987; 45:140-146.



- 94 Aperia A, Broberger U. Beta-2-microglobulin, an indicator of renal tubular maturation and dysfunction in the newborn. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68:669-676.
- 95 Assadi FK, Justice JP, Fornell L. Beta 2-microglobulin clearance in neonates: Index of tubular maturation. *Kidney Int* 1985; 28:153-157.
- 96 Wibell L, Evrin PE. The urinary excretion of β_2 -microglobulin in renal disorders. *Protides Biol Fluids* 1973; 21:519-523.
- 97 Hall PW, Ricanati ES. Renal handling of beta-2-microglobulin in renal disorders with special reference to hepatorenal syndrome. *Nephron* 1981; 27:62-66.
- 98 Schentag JJ, Sutfin TA, Plaut ME, Jusko WJ. Early detection of aminoglycoside nephrotoxicity with urinary β_2 -microglobulin. *J Med* 1978; 9:201-210.
- 99 Elinder G, Aperia A. Development of glomerular filtration rate and excretion of β_2 -microglobulin in neonates during Gentamicin treatment. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72:219-224.
- 100 Taniguchi N, Tanaka M, Kishihara C, Ohno H, Kondo T, Matsuda I, Fujino T, Harada M. Determination of carbonic anhydrase C and β_2 -microglobulin by radioimmunoassay in urine of heavy-metal-exposed subjects and patients with renal tubular acidosis. *Environ Res* 1979; 20:154-161.
- 101 Iesato K, Wakashin M, Wakashin Y, Tojo S. Renal tubular dysfunction in Minamata disease: Detection of renal tubular antigen and beta-2-microglobulin in the urine. *Ann Intern Med* 1977; 86:731-736.
- 102 Schardijn GHC, Statius Van Eps LW, Pauw W, Hoefnagel C, Nooyen WJ. Comparison of reliability of tests to distinguish upper from lower urinary tract infections. *BMJ* 1984; 289:282-287.
- 103 Fields BL, Søllinger HW, Glass NR, Carlson IH, Belzer FO. Creatinine and β_2 -microglobulin as predictors of rejection. *Transplant Proc* 1984; 16:1591-1593.
- 104 Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomo T, Kataoka H, Suzuki H, Hirasama Y, Shirahama T, Cohen AS, Schmid K. A new form of amyloid protein associated with chronic haemodialysis was identified as β_2 -microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 129:701-706.
- 105 Gejyo F, Homma N, Suzuki J, Arakawa M. Serum levels of β_2 -microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long-term hemodialysis. *N Engl J Med* 1986; 314:585-586.



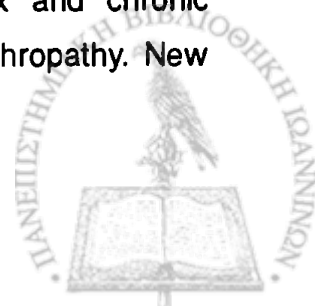
- 106 Goveric PD, Casey TT, Stone WJ, DiRaimondo CR, Preeli FC, Frangione B. Beta-2 microglobulin is an amylogenic protein in man. *J Clin Invest* 1985; 76:2425-2429.
- 107 Koch KM. Dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 1992; 41:1416-1429.
- 108 Hall PW, Vasiljenic M. β_2 -microglobulin excretion as an index of renal tubular disorders with special reference to endemic Balkan nephropathy. *J Lab Clin Med* 1973; 81:897-904.
- 109 Hall PW, Dammin GJ. Balkan nephropathy. *Nephron* 1978; 22:281-300.
- 110 Karlsson FA, Lenkei R. Urinary excretion of albumin and β_2 -microglobulin in a population from an area where Balkan nephropathy is endemic. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37:169-173.
- 111 Gibson HM. Ureteral reflux in the normal child. *I Urol* 1949; 62:40-43.
- 112 King LR, Kazmi SO, Belman AB. Natural history of vesicoureteral reflux. *Urol Clin N Am* 1974; 1:441-455.
- 113 Sampson JA. Ascending renal infection with special reference to the reflux of urine from the bladder into the ureters as an aetiological factor in its causation and maintenance. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1903; 14:334-350.
- 114 Bumpus HC. Urinary reflux. *J Urol* 1924; 12:341-346.
- 115 Hodson CJ, Edwards D. Chronic Pyelonephritis and vesicoureteric reflux. *Clin Radiol* 1960; 11:219-231.
- 116 Rosenheim ML. Problems in chronic pyelonephritis. *BMJ* 1963; 1:1433-1440.
- 117 Brodeur AE, Goyer RA, Mellick W. A potential hazard of barium cystography. *Radiology* 1965; 85: 1080-1084.
- 118 Hodson CJ. The effects of disturbance of flow on the kidney. *J infect Dis* 1969; 120:54-60.
- 119 Rolleston GJ, Malling TMJ, Hodson CJ. Intrarenal reflux and the scarred kidney. *Arch Dis Child* 1974; 49:531-539.
- 120 Williams DI. The ureter, the urologist and the paediatrician. *Proc R Soc Med* 1970; 63:595-602.
- 121 Ransley PG, Risdon RA. Renal papillae and intrarenal reflux in the pig. *Lancet* 1974; 2:1114.



- 122 Stephens FD, Lenaghan D. The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1962; 87:669-680.
- 123 Cruber CM. A comparative study of the intravesical ureters (ureterovesical valves) in the man and in experimental animals. *J Urol* 1929; 21:567-591.
- 124 Hutch JA. *Anatomy and physiology of the bladder, trigone and urethra*. London: Butterworths, 1972.
- 125 Bailey RR. Vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. In: Schrier R, Gottschalk CW, eds. *Diseases of the Kidney*. 5th ed. Boston: Little, Brown & Company, 1993: 689-727.
- 126 Lyon RP, Marshall S, Tanagho EA. The ureteral orifice: its configuration and competency. *J Urol* 1969; 102:504-509.
- 127 Report of the International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteric reflux. *Pediatrics* 1981; 67:392-400.
- 128 Steele BT, DeMaria. A new perspective on the natural history of vesicoureteric reflux. *Pediatrics* 1992; 90:30-32.
- 129 Smellie JM, Normand ICS, Katz G. Children with urinary infection: A comparison of those with and those without vesicoureteral reflux. *Kidney Int* 1981; 20:717-722.
- 130 Jerkins GR, Noe HN. Familial vesicoureteral reflux: A prospective study. *J Urol* 1982; 128:774-778.
- 131 Noe HN. The relationship of sibling reflux to index patient dysfunctional voiding. *J Urol* 1988; 140:119-120.
- 132 Noe HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992; 148:1739-1742.
- 133 Torres VE, Moore SB, Kurtz SB, Offord KP, Kelalis PP. In search of a marker for genetic susceptibility to reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1980; 14:217-222.
- 134 Bailey RR, Wallace M: HLA-B12 as a genetic marker for vesicoureteral reflux? *BMJ* 1978; 1:48-49.
- 135 Rolleston GL, Shannon FT, Utley WLF. Relationship of Infantile Vesicoureteric Reflux to renal damage. *BMJ* 1970; 1:460-463.
- 136 Rushton HG. Urinary tract infections in children. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:1133-1167.



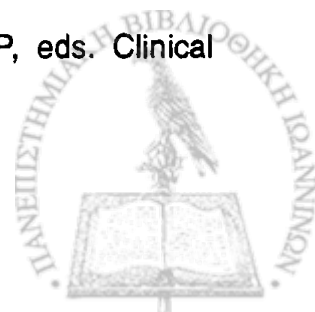
- 137 Dwoskin JY, Perlmutter AD. Vesicoureteral reflux in children: A computerized review. *J Urol* 1973; 109: 888-890.
- 138 Bellinger MF, Duckett JW. Vesicoureteral reflux: A comparison of non-surgical and surgical management. *Contrib Nephrol* 1984; 39: 81-93.
- 139 Edwards D, Normand ICS, Prescod N, Smellie JM. Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. *BMJ* 1977;2:285-288.
- 140 Arant BS. Mild and moderate vesicoureteric reflux in children: Follow up at two years: Southwest Pediatric Nephrology Study Group [abstract]. *Pediatr Nephrol* 1989; 3:C 211.
- 141 Steele BT, Robitaille P, DeMaria J, Grignon A. Follow-up evaluation of prenatally recognized vesicoureteric reflux. *J Pediatr* 1989; 115:95-96.
- 142 Hodson CJ, Maling TM, McManamon PJ, Lewis MG. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol* 1975; (suppl 13):1-26.
- 143 Ransley PG, Risdon RA. Reflux and renal Scarring. *Br J Radiol* 1978; (Suppl 14):1-35.
- 144 Ransley PG, Risdon RA, Godley ML. High pressure sterile vesicoureteral reflux and renal scarring: an experimental study in the pig and minipig. *Contrib Nephrol* 1984; 39:320-343.
- 145 Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. *Urol Res* 1975; 3:105-109.
- 146 Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology in infants and young children. *Urol Res* 1975; 3:111-113.
- 147 Tamminen TE, Kaprio EA. The relation of the shape of renal papillae and of collecting duct openings to intrarenal reflux. *Br J Radiol* 1977; 49:345-353.
- 148 Hodson CJ, Cotran RS. Vesicoureteral reflux, reflux nephropathy and chronic pyelonephritis. In: Cotran RS, ed. *Tubulo-interstitial nephropathies*. New York: Churchill Livingstone, 1983:83-120 (Brenner BM, Stein JH, eds. *Contemporary issues in nephrology*, vol 10).
- 149 Ransley PG, Risdon RA. The renal papilla, intrarenal reflux and chronic pyelonephritis. In: Hodson CJ, Kincaid-Smith P, eds. *Reflux Nephropathy*. New York: Masson, 1979.



- 150 Ransley PG, Risdon RA. Reflux nephropathy: effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. *Kidney Int* 1981; 20: 733-742.
- 151 Hodson CJ. The radiological diagnosis of pyelonephritis. *Proc R Soc Med* 1959; 52:669-672.
- 152 Rolleston GL: The significance and management of vesicoureteric reflux in infants. Part 2. Radiological aspects. In: Kincaid-Smith P, Fairley KF, eds. *Renal infection and renal scarring*. Melbourne: Mercedes, 1971: 246-256.
- 153 Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand ICS, Prascod N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int* 1975; 8 (Suppl 4):65-72.
- 154 Kincaid-Smith P, Becker G. RN and chronic atrophic pyelonephritis: A review. *J Infect Dis* 1978; 138:774-780.
- 155 Vermillion CD, Heale WF. Position and configuration of the ureteral orifice and its relationship to renal scars in adults. *J Urol* 1973; 109:579-584.
- 156 Jones KV, Asscher AW. Urinary tract infection and vesicoureteral reflux. In: Edelmann CM, ed. *Pediatric Kidney Disease*. Boston: Little, Brown and Company, 1992: 1943-1991.
- 157 Goldraich NP, Ramos OL, Goldraich IH. Urography versus DMSA scan in children with vesicoureteric reflux [see comments]. *Pediatr Nephrol* 1989; 3:1-5. (Comments in: *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 6-8).
- 158 Goldraich NP, Goldraich IH. Update on dimercaptosuccinic acid renal scanning in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:221-226.
- 159 Goldraich IH, Goldraich NP, Ramos OL. Classification of reflux nephropathy according to findings at DMSA renal scan [abstract]. *Eur J Pediatr* 1983; 140:212.
- 160 Smellie JM. The DMSA scan and intravenous urography in the detection of renal scarring [Editorial comment]. *Pediatr Nephrol* 1989; 3:6-8. Comment on: *Pediatr Nephrol* 1989; 3:1-5.
- 161 Kimmelstiel P, Wilson C. Inflammatory lesions in the glomeruli in pyelonephritis in relation to hypertension and renal insufficiency. *Am J Pathol* 1936; 12:99-106.
- 162 Zimmerman SW, Uehling DT, Burkholder PM. Vesicoureteral reflux nephropathy: Evidence for immunologically-mediated glomerular injury. *Urology* 1973; 2:534-538.
- 163 Cotran RS. Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. *Kidney Int* 1982; 21:528-534.



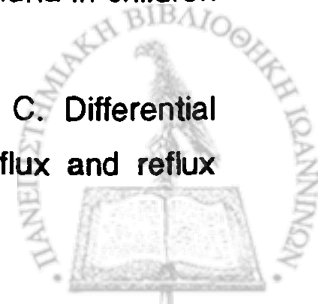
- 164 Brenner BM, Meyer TW, Hosteter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of glomerulosclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307:52-59.
- 165 Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE, Cotran RS. Urinary tract infection, Pyelonephritis and Reflux Nephropathy. In: Brenner BM Rector FC, eds. *The Kidney*. 4th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991; 1369-1429.
- 166 Claësson I, Jacobsson B, Jodal V, Winberg J. Compensatory kidney growth in children with urinary tract infection and unilateral renal scarring: An epidemiological study. *Kidney Int* 1981; 20:759-764.
- 167 Savage JM, Koh CT, Shah V, Barrat TM, Dillon MJ. Five year prospective study of plasma renin activity and blood pressure in patients with long-standing reflux nephropathy. *Arch Dis Child* 1987; 62:678-682.
- 168 Butler AM. Chronic pyelonephritis and arterial hypertension. *J Clin Invest* 1937; 16:889.
- 169 Luke RG, Kennedy AC, Briggs JD, Struthers NW, Stirlings WB. Results of nephrectomy in hypertension associated with unilateral renal disease. *BMJ* 1968; 3:764-768.
- 170 Siamopoulos K, Sellars L, Mishra SC, Essenhigh DM, Robson V, Wilkinson R. Experience in the management of hypertension with unilateral chronic pyelonephritis: Results of nephrectomy in selected patients. *Q J Med* 1983; 52:349-362.
- 171 Haycock GB. Hypertension associated with unilateral renal disease in childhood. Report of two cases and review of the literature. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64:299-304.
- 172 Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics* 1987; 79:1-25.
- 173 West CD, Boyd E. Surface area nomogram. In: Behrman RE, Vaughan VC, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 12th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1983: 1814.
- 174 Kehr KK. Evaluation of renal function. In: Kher KK, Makker SP, eds. *Clinical Pediatric Nephrology*. New York: McGraw-Hill Inc, 1992:3-22.



- 175 Ellis D, Coonrod BA, Dorman JS, Kelsey SF, Becker DJ, Avner ED, Orchard TJ. Choice of urine sample predictive of microalbuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 1989; 13:321-328.
- 176 Davey PG, Cosling P. β_2 -Microglobulin instability in pathological urine. *Clin Chem* 1982; 28:1330-1333.
- 177 Grant GH, Silverman LM, Christenson RH. Aminoacids and Proteins. In: Tietz NW, ed. *Fundamentals of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders company, 1987: 291-345.
- 178 Jaffe M: Ueber den Niederschlag welchen Pikrinsaure in normalen Harn erzeugt und uber eine neue Reaction des Kreatinins. *Z Physiol Chem* 1886; 10:391-400.
- 179 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.
- 180 Fiore M, Mitchell J, Doan T, Nelson R, Winter G, Grandone C et al. The Abbott IMX™ Automated Benchtop Immunochemistry Analyzer System. *Clin Chem* 1988; 34:1726-1732.
- 181 Eggi DF, Tulchinsky M. Scintigraphic evaluation of pediatric urinary tract infection. *Semin Nucl Med* 1993; 23:199-218.
- 182 Τριχόπουλος Δ. Ιατρική Στατιστική. Αθήνα: Εκδόσεις Παρισιάνος, 1975.
- 183 Armitage P. *Statistical methods in medical research*. 2nd ed. London: Blackwell Scientific Publications, 1987.
- 184 Davies AG, Postlethwaite, Price DA, Burn JL, Houlton CA, Fielding BA. Urinary albumin excretion in school children. *Arch Dis Child* 1984; 59:625-630.
- 185 Smellie JH, Hodson CJ, Edwards D, Normand ICS. Clinical and radiological features of urinary tract infection in childhood. *BMJ* 1964; 2:1222-1226.
- 186 Becker GJ, Kincaid-Smith PS. Reflux nephropathy: the glomerular lesion and progression of renal failure. *Pediatr Nephrol* 1993; 7:365-369.
- 187 Morita M, Yoshiara S, White RHR, Raafat F. The glomerular changes in children with reflux nephropathy. *J Pathol* 1990; 162:245-253.
- 188 Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985; 249:F324-F337.
- 189 Assadi FK, Chow-Tung E. Renal handling of beta-2-microglobulin in neonates treated with gentamicin. *Nephron* 1988; 49:114-118.



- 190 Takeda M, Katayama Y, Takahashi H, Imai T, Saito K, Sato S. Study on urinary low molecule protein and enzyme in primary vesico-ureteral reflux patients. *Jpn J Urol* 1990; 81:454-460.
- 191 Sethi K, Diamond LH. Aminoglycoside nephrotoxicity and its predictability. *Nephron* 1981; 27:265-270.
- 192 Robinson RR, Glenn WG. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria. IV. Urinary albumin excretion by healthy human subjects in the recumbent and upright postures. *J Lab Clin Med* 1964; 64:717-723.
- 193 Montagna G, Buzio C, Calderini C, Quaretti P, Migone L. Relationship of proteinuria and albuminuria to posture and to urine collection period. *Nephron* 1983; 35:143-144.
- 194 Price DA, Fielding BA, Davies AG. Short term variability of urinary albumin excretion in normal and diabetic children. *Diabetic Nephropathy* 1985; 4:169-171.
- 195 Eshoj O, Feldt-Rasmussen B, Larsen ML, Mogensen EF. Comparison of overnight, morning and 24-hour urine collections in the assessment of diabetic microalbuminuria. *Diabet Med* 1987; 4:531-533.
- 196 Viberti GC, Jarrett RJ, McCartney M, Keen H. Increased glomerular permeability to albumin induced by exercise in diabetic subjects. *Diabetologia* 1978; 14: 293-300.
- 197 Viberti GC, Mogensen CE, Keen H, Jacobsen FK, Jarrett RJ, Christensen CK. Urinary excretion of albumin in normal man. The effect of water loading. *Scand J Clin Lab Invest* 1982; 42:147-151.
- 198 Jensen JS, Clausen P, Borch-Johnsen K, Jensen G, Feldt-Rasmussen B. Detecting microalbuminuria by urinary albumin/creatinine concentration ratio. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (Suppl 2):6-9.
- 199 Barratt TM, McLaine PM, Soothill JF. Albumin excretion as a measure of glomerular filtration in children. *Arch Dis Child* 1970; 45:496-501.
- 200 Bell FG, Wilkin TJ, Atwell JD. Microproteinuria in children with vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 1986; 58:605-609.
- 201 Karlén J, Linné T, Wikstad I, Aperia A. Incidence of microalbuminuria in children with pyelonephritic scarring. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:705-708.
- 202 Tomlinson PA, Smellie JM, Prescod N, Dalton RN, Chantler C. Differential excretion of urinary proteins in children with vesicoureteric reflux and reflux



nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:21-25.

- 203 Ginevri F, Mutti A, Ghiggeri GM, Alinovi R, Ciardi MR, Bergamaschi E, Verrina E, Gusmano R. Urinary excretion of brush border antigens and other proteins in children with vesico-ureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:30-32.
- 204 Assadi FK. Urinary beta₂-microglobulin as a marker for vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:642-644.
- 205 Donaldson MDC, Chambers RE, Woolridge MW, Whicher JT. Stability of alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin and retinol binding protein in urine. *Clin Chim Acta* 1989; 179:73-78.



ΙΒ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

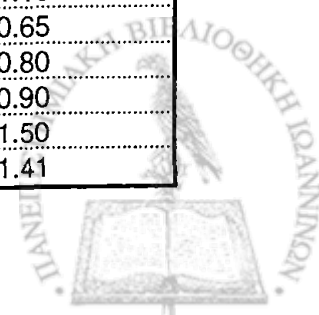


1. Πίνακας των Σωματομετρικών δεδομένων των παιδιών με ΚΟΠ

Α/Α	ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ (χρόνια)	ΒΑΡΟΣ (Kg)	ΥΨΟΣ (cm)	ΕΠΙΦ. ΣΩΜΑΤΟΣ (m ²)
1	K	7	23	129	0.92
2	K	8	25	126	0.90
3	A	11	42	155	1.35
4	A	5	21	115	0.85
5	K	11	34	146	1.19
6	A	5	21	113	0.80
7	K	10	31	144	1.10
8	K	11	40	139	1.25
9	K	4	17	102	0.70
10	K	8	22	131	0.90
11	K	9	33	132	1.10
12	K	14	48	162	1.50
13	K	9	30	132	1.10
14	K	6	25	116	1.00
15	K	3	14	96	0.60
16	K	5	17	109	0.70
17	A	6	24	123	0.90
18	K	4	15	100	0.65
19	A	5	15	106	0.65
20	K	6	20	115	0.80
21	K	9	33	135	1.20
22	A	3	15	96	0.65
23	K	6	20	117	0.80
24	K	3	11	87	0.55
25	K	12	36	145	1.20
26	K	7	19	119	0.80
27	K	9	37	132	1.20
28	K	7	23	121	0.90
29	K	9	30	127	1.00
30	A	7	25	124	0.90
31	K	5	21	113	0.80
32	K	4	17	104	0.70
33	K	4	18	104	0.70
34	K	3	15	97	0.65
35	K	11	44	143	1.30
36	K	12	32	140	1.10
37	K	3	15	98	0.65
38	K	7	26	123	0.90
39	A	3	14	95	0.60
40	K	6	17	110	0.70
41	K	5	28	120	0.90
42	K	7	26	121	0.90
43	K	3	16	98	0.70
44	K	7	25	125	0.95
45	A	7	24	124	0.95
46	K	6	31	124	1.00
47	A	7	25	115	0.90
48	A	8	25	126	0.90
49	K	5	22	108	0.80
50	K	10	21	117	0.85
51	A	5	21	115	0.90
52	A	6	20	112	0.80

2. Πίνακας των Σωματομετρικών δεδομένων των Μαρτύρων

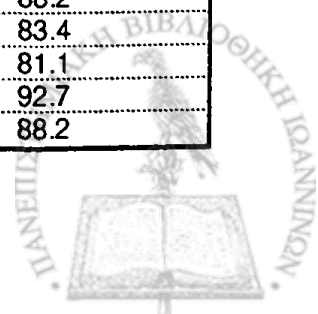
A/A	ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ (χρόνια)	ΒΑΡΟΣ (Kg)	ΥΨΟΣ (cm)	ΕΠΙΦ. ΣΩΜΑΤΟΣ (m ²)
1	A	3	15	101	0.60
2	K	8	26	129	0.95
3	A	8	28	133	1.00
4	A	12	38	144	1.25
5	A	10	41	146	1.25
6	A	3	12	88	0.55
7	A	10	24	131	0.90
8	K	9	30	128	1.00
9	K	3	12	93	0.55
10	K	6	22	119	0.85
11	K	8	20	123	0.80
12	A	8	29	137	1.00
13	K	10	30	141	1.00
14	K	5	20	123	0.80
15	K	11	50	159	1.50
16	A	4	17	108	0.70
17	A	8	29	136	1.00
18	A	11	41	151	1.30
19	A	11	35	141	1.20
20	A	9	36	137	1.20
21	A	9	32	139	1.10
22	K	5	19	105	0.75
23	K	8	23	123	0.85
24	A	13	47	160	1.41
25	K	12	30	139	1.00
26	K	7	40	145	1.30
27	K	12	49	158	1.50
28	A	6	20	114	0.80
29	K	6	24	118	0.85
30	K	3	11	90	0.50
31	K	8	21	118	0.85
32	A	5	18	104	0.75
33	A	7	21	119	0.85
34	A	7	43	138	1.41
35	A	6	16	111	0.70
36	K	9	25	128	0.90
37	K	4	15	95	0.65
38	K	10	30	133	1.00
39	A	6	17	101	0.70
40	A	11	40	151	1.30
41	K	11	35	137	1.10
42	A	6	20	108	0.80
43	K	3	14	93	0.60
44	K	3	13	92	0.60
45	K	11	36	138	1.10
46	K	6	15	104	0.65
47	A	6	20	116	0.80
48	K	9	24	124	0.90
49	A	13	50	157	1.50
50	A	11	44	142	1.41



3. Πίνακας με τις βασικές εξετάσεις της νεφρικής λειτουργίας των παιδιών με ΚΟΠ.

A/A	Ηλικία (χρόνια)	Κρεατινίνη ορού (mg %)	Λεύκωμα ούρων 24-ώρου (mg)	Κάθαρση Κρεατινίνης (ml/min/1.73m ²)
1	7	0.9	—	89.1
2	8	0.8	—	80.0
3	11	0.9	—	84.4
4	5	0.8	—	88.8
5	11	0.8	—	80.8
6	5	0.8	—	120.0
7	10	0.9	44	82.4
8	11	0.9	—	91.9
9	4	0.8	—	88.2
10	8	0.9	—	88.9
11	9	0.9	—	90.0
12	14	0.8	—	81.5
13	9	0.9	—	86.4
14	6	0.8	—	86.2
15	3	0.8	—	84.0
16	5	0.8	—	83.3
17	6	0.9	—	93.3
18	4	0.6	—	83.6
19	5	0.9	—	83.4
20	6	0.9	—	87.9
21	9	0.9	—	80.6
22	3	0.8	—	93.2
23	6	0.8	—	85.2
24	3	0.6	—	85.6
25	12	0.8	—	97.5
26	7	0.8	—	84.6
27	9	0.8	35	86.3
28	7	0.6	—	105.8
29	9	0.6	—	97.3
30	7	0.6	—	80.0
31	5	0.8	—	109.3
32	4	0.6	—	100.1
33	4	0.6	—	84.9
34	3	0.5	—	88.5
35	11	0.7	—	87.2
36	12	0.6	—	116.8
37	3	0.7	—	83.4
38	7	0.9	—	80.0
39	3	0.9	—	81.6
40	6	0.9	—	85.0
41	5	0.9	—	84.9
42	7	0.8	60	84.3
43	3	0.8	—	92.3
44	7	0.9	48	87.3
45	7	0.8	—	85.3
46	6	0.8	—	97.0
47	7	0.9	—	83.2
48	8	0.9	—	88.2
49	5	0.9	—	83.4
50	10	0.8	—	81.1
51	5	0.7	—	92.7
52	6	0.7	—	88.2

Λεύκωμα ούρων 24ώρου (-): Μη ανιχνεύσιμο (<5 mg%)



4. Πίνακας με τις βασικές εξετάσεις της νεφρικής λειτουργίας των Μαρτύρων

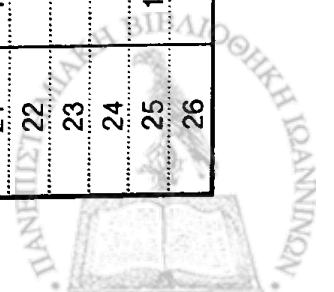
A/A	Ηλικία (χρόνια)	Κρεατινίνη ορού (mg %)	Λεύκωμα ούρων 24-ώρου (mg)	Κάθαρση Κρεατινίνης (ml/min/1.73m ²)
1	3	0.8	—	94.0
2	8	0.8	—	93.6
3	8	0.9	—	86.2
4	12	1	—	96.2
5	10	0.8	—	96.2
6	3	0.7	—	84.1
7	10	0.9	—	89.4
8	9	0.9	—	80.7
9	3	0.7	—	91.3
10	6	0.8	—	85.2
11	8	0.8	—	81.3
12	8	0.9	—	168.7
13	10	0.9	—	90.8
14	5	0.7	—	85.7
15	11	0.9	66	79.9
16	4	0.7	—	90.4
17	8	0.9	—	91.5
18	11	0.9	—	80.9
19	11	0.9	—	113.3
20	9	0.9	—	81.7
21	9	0.6	—	101.8
22	5	0.9	—	92.1
23	8	0.8	—	88.1
24	13	0.9	—	114.0
25	12	0.8	—	102.1
26	7	0.8	—	94.3
27	12	0.9	—	83.0
28	6	0.4	—	125.8
29	6	0.8	—	84.6
30	3	0.7	—	92.7
31	8	0.8	—	81.0
32	5	0.7	—	89.9
33	7	0.7	—	87.6
34	7	0.9	35	105.0
35	6	0.8	—	92.3
36	9	0.9	—	91.2
37	4	0.6	—	93.6
38	10	0.7	—	102.2
39	6	0.7	—	79.2
40	11	0.6	—	101.8
41	11	0.9	—	91.6
42	6	0.9	—	81.7
43	3	0.7	—	94.4
44	3	0.8	—	86.6
45	11	0.8	—	81.1
46	6	0.7	—	87.6
47	6	0.9	—	91.7
48	9	0.9	—	85.6
49	13	1	—	112.0
50	11	0.9	—	105.4

Λεύκωμα ούρων 24ώρου (-): Μη ανιχνεύσιμο (<5 mg%)

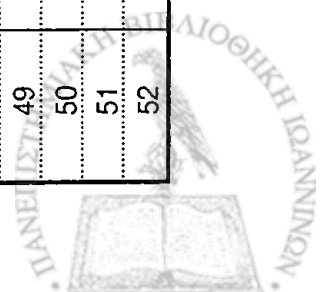


5. Πίνακας με τα αναλυτικά αποτελέσματα των εξετάσεων στις συλλογές των ούρων (24-ώρου, 12-ώρου, 3-ώρου και μέσης ούρησης), στα παιδιά με ΚΟΠ

Α/Α	ΟΥΡΑ 24-ώρου		ΟΥΡΑ 12-ώρου		ΟΥΡΑ 3-ώρου		ΟΥΡΑ μέσης ούρησης		
	ΟΓΚΟΣ ml	ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ mg%	ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗ mg%	ΟΓΚΟΣ ml	ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ mg%	ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗ mg%	Β ₂ m μg/l	ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ mg%	ΑΔΒΡ μU/0.1 ml
1	700	65	3.0	500	54	1.5	49	100	40
2	1200	40	1.0	400	56	1.2	39	50	40
3	1500	57	0.8	600	61	0.8	11	50	40
4	1200	35	0.7	200	200	0.8	18	30	40
5	750	85	3.6	300	110	4.2	24	50	40
6	800	80	0.9	200	57	0.6	34	30	60
7	800	85	0.7	240	121	0.8	12	40	48
8	1200	60	0.6	400	96	0.7	5	20	50
9	1225	28	0.7	200	50	0.9	14	20	88
10	1200	50	4.2	700	18	1.9	13	25	26
11	1350	55	4.5	750	40	3.2	136	100	12
12	1200	68	2.0	600	72	2.0	63	70	100
13	1150	62	1.0	480	58	0.9	5	15	20
14	950	55	1.0	320	48	0.8	36	70	10
15	400	70	2.8	300	70	2.7	32	50	140
16	680	52	4.4	300	36	3.2	88	90	120
17	900	70	2.6	100	82	3.0	24	80	100
18	500	50	3.3	160	47	2.8	25	40	60
19	450	67	1.3	150	75	1.5	132	60	260
20	800	55	1.7	380	48	1.4	21	100	220
21	1250	58	0.7	120	184	1.7	14	30	140
22	410	73	0.9	150	52	0.7	21	40	180
23	680	61	4.6	250	43	3.8	34	100	200
24	380	62	0.8	100	70	0.7	13	80	184
25	1300	60	1.6	1250	26	0.7	16	50	80
26	800	47	1.1	400	28	0.8	6	30	200

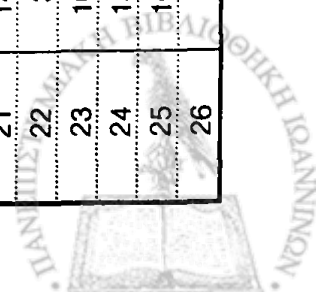


Α/Α	ΟΥΡΑ 24-ώρου			ΟΥΡΑ 12-ώρου			ΟΥΡΑ 3-ώρου			ΟΥΡΑ μέσης ούρησης	
	ΟΓΚΟΣ ml	ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ mg%	ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗ mg%	ΟΓΚΟΣ ml	ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ mg%	ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗ mg%	ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ mg%	Β ₂ -m μg/l	ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ mg%	ΑΔΒΡ μU/0.1 ml	
27	700	90	1.0	420	78	0.8	41	20	50	40	
28	850	56	1.7	440	62	1.8	19	17	25	160	
29	900	54	1.2	300	130	2.6	40	18	45	205	
30	450	80	1.3	225	85	1.2	20	17	20	128	
31	530	110	1.7	350	44	0.7	86	5	95	184	
32	500	70	2.2	300	46	1.4	88	88	85	208	
33	220	135	1.6	150	95	0.9	127	189	130	228	
34	400	50	0.7	180	39	0.8	131	55	120	230	
35	950	58	0.7	250	180	0.6	31	27	35	60	
36	420	153	4.5	200	110	2.9	186	17	160	45	
37	340	93	0.7	150	82	0.8	67	6	70	50	
38	600	90	1.2	380	66	0.7	78	40	75	40	
39	900	34	0.9	400	47	0.8	24	21	25	50	
40	600	62	1.4	200	75	1.5	62	19	55	55	
41	600	95	1.1	100	145	0.8	113	5	100	40	
42	1100	46	1.5	250	59	1.8	74	27	75	50	
43	420	76	3.5	400	32	2.5	82	65	85	34	
44	850	61	1.7	160	131	3.0	93	54	100	40	
45	1000	54	2.0	250	84	2.5	12	5	15	48	
46	850	76	1.1	100	57	0.7	59	33	55	52	
47	700	67	3.5	400	55	4.1	58	61	60	48	
48	500	119	3.3	175	118	2.0	110	6	95	60	
49	680	67	2.5	75	110	2.0	90	117	90	40	
50	1000	46	3.3	600	27	1.8	77	71	75	44	
51	925	39	1.3	400	45	1.4	70	74	45	100	
52	650	47	1.6	350	52	1.7	63	95	35	65	



6. Πίνακας με τα αναλυτικά αποτελέσματα των εξετάσεων των ούρων (24-ώρου, 12-ώρου, 3-ώρου και μέσης ούρησης), στους Μάρτυρες

Α/Α	ΟΥΡΑ 24-ώρου			ΟΥΡΑ 12-ώρου			ΟΥΡΑ 3-ώρου			ΟΥΡΑ μέσης ούρησης	
	ΟΓΚΟΣ ml	ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ mg%	ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗ mg%	ΟΓΚΟΣ ml	ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ mg%	ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗ mg%	ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ mg%	Β ₂ μ μg/l	ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ mg%	ΑΔΒΡ μl/0.1 ml	
1	400	94	1.6	100	124	1.1	40	30	110	20	
2	650	71	0.7	540	130	0.9	125	6	190	40	
3	850	76	1.2	320	142	0.7	120	25	210	40	
4	600	130	1.6	310	175	1.5	166	50	150	40	
5	1100	73	0.8	350	210	1.1	121	85	110	20	
6	600	45	0.8	260	52	0.7	82	110	70	40	
7	850	71	2.4	250	124	3.4	125	5	60	20	
8	380	159	1.8	250	99	0.7	130	100	120	20	
9	520	47	1.6	150	143	2.9	50	57	90	70	
10	780	62	2.2	300	36	1.5	25	29	40	20	
11	850	51	0.6	450	40	0.7	16	17	45	20	
12	950	133	2.0	125	87	1.1	52	53	105	40	
13	1000	68	1.5	550	41	0.7	25	27	40	64	
14	400	100	3.5	150	57	1.6	75	63	70	152	
15	1200	75	0.8	880	57	0.8	137	11	110	80	
16	450	82	1.6	200	62	1.1	57	60	60	20	
17	700	75	0.8	200	118	0.9	83	5	80	140	
18	950	83	2.0	400	122	2.2	100	26	105	20	
19	850	120	1.4	375	110	0.8	119	55	110	50	
20	750	98	2.0	150	62	0.8	29	32	40	20	
21	1400	40	1.2	1100	37	1.5	30	48	65	60	
22	350	113	2.8	100	41	1.2	51	65	90	28	
23	1000	50	0.6	675	37	0.7	28	8	35	50	
24	1350	89	1.3	700	105	1.2	102	73	120	67	
25	1000	68	1.4	250	86	0.7	173	110	180	65	
26	650	94	2.2	420	48	0.9	113	61	120	67	

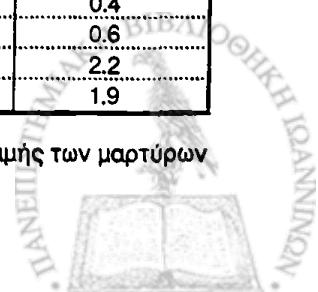


Α/Α	ΟΥΡΑ 24-ώρου			ΟΥΡΑ 12-ώρου			ΟΥΡΑ 3-ώρου			ΟΥΡΑ μέσης ούρησης	
	ΟΓΚΟΣ ml	ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ mg%	ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗ mg%	ΟΓΚΟΣ ml	ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ mg%	ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗ mg%	ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ mg%	Β ₂ -m μg/l	ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ mg%	ΑDBP μU/0,1 ml	
27	1100	85	1.2	300	128	0.9	75	33	80	56	
28	550	61	2.6	175	68	4.4	45	37	100	60	
29	1200	40	1.2	800	71	1.0	29	28	45	53	
30	325	67	1.3	125	62	1.0	32	41	70	73	
31	730	63	1.1	250	67	0.7	104	99	110	67	
32	725	42	0.6	200	76	0.9	40	48	55	56	
33	750	58	0.8	500	37	0.7	25	13	30	57	
34	700	158	2.7	400	120	1.0	100	5	110	67	
35	350	105	1.5	100	130	1.3	62	31	140	70	
36	500	103	1.8	360	96	0.7	95	12	110	56	
37	300	83	1.5	200	80	0.7	50	41	105	67	
38	620	96	1.2	425	84	0.6	76	67	85	69	
39	425	76	4.2	200	108	4.5	56	60	120	70	
40	450	147	3.0	250	150	0.7	118	76	130	40	
41	675	112	1.9	350	114	1.1	100	33	120	56	
42	350	140	1.4	200	124	0.7	94	93	105	65	
43	280	90	2.6	125	78	1.0	35	55	45	60	
44	350	99	1.8	110	136	1.8	43	61	90	65	
45	425	140	1.4	180	152	0.6	151	88	160	65	
46	700	40	0.6	375	55	0.7	11	6	15	65	
47	550	100	3.8	150	100	2.0	118	67	120	46	
48	750	77	2.0	125	61	0.7	178	100	185	52	
49	850	165	2.5	375	175	3.4	85	32	160	60	
50	1100	101	3.4	375	115	2.2	38	47	85	75	

7. Πίνακας της απέκκρισης στα ούρα της λευκοματινής, της β₂-μικροσφαιρίνης και της ADBP, με βάση την απέκκριση και της κρεατινίνης (ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΚΟΠ)

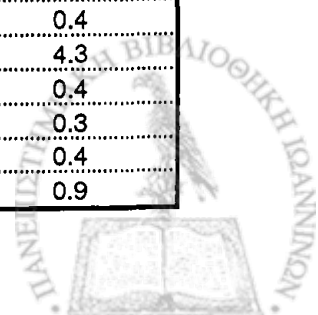
Α/Α	ΛΕΥΚΟΜΑΤΙΝΗ				β ₂ -ΜΙΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΗ	ADBP
	ΟΥΡΑ 24-ώρου		ΟΥΡΑ 12-ώρου		ΟΥΡΑ 3-ώρου	ΟΥΡΑ μέσης ούρησης
	AER μg/min/1.73m ²	A/Cr μg/mg	AER μg/min/1.73m ²	A/Cr μg/mg	β ₂ -m/Cr μg/g	ADBP/Cr IU/g
1	27.4	46.2	19.6	27.8	48.0	0.4
2	16.0	25.0	12.8	21.4	70.9	0.8
3	10.7	14.0	8.5	13.1	21.6	0.8
4	11.0	18.6	4.5	4.0	90.0	1.3
5	27.4	42.4	25.6	38.2	38.7	0.8
6	10.8	11.3	3.4	10.0	103.0	2.0
7	6.1	8.2	4.2	6.6	46.2	1.2
8	7.4	10.7	5.4	7.3	29.4	2.5
9	15.1	25.7	5.8	17.0	116.7	4.4
10	67.2	84.0	35.5	105.6	81.3	1.0
11	66.2	81.8	52.3	80.0	143.2	0.1
12	19.2	29.4	19.2	27.8	105.0	1.4
13	12.5	16.1	8.9	14.7	55.6	1.3
14	11.4	18.2	6.2	16.7	54.6	0.1
15	22.4	40.0	31.8	37.9	80.0	2.8
16	51.3	84.6	32.9	88.9	95.7	1.3
17	31.2	37.1	7.9	36.0	34.3	1.3
18	30.5	66.0	16.6	59.6	46.3	1.5
19	10.8	19.4	8.3	20.0	244.4	4.3
20	19.8	30.0	15.4	28.1	22.6	2.2
21	8.8	12.1	4.0	9.0	53.9	4.7
22	6.8	12.3	3.6	12.5	63.6	4.5
23	46.9	75.4	28.5	88.4	35.8	2.0
24	6.6	12.9	3.1	10.0	19.1	2.3
25	20.8	26.7	16.3	25.0	40.0	1.6
26	13.2	23.4	9.0	26.8	37.5	6.7
27	7.0	11.1	6.7	10.3	48.8	0.8
28	19.3	30.4	21.1	29.0	89.5	6.4
29	13.0	22.2	18.7	20.0	45.0	4.6
30	7.8	16.3	7.4	14.5	85.0	6.4
31	13.5	15.5	7.4	15.9	5.8	1.9
32	18.9	31.4	14.4	30.4	100.0	2.5
33	6.2	12.1	4.8	9.8	148.8	1.8
34	5.2	14.0	5.0	19.2	42.0	1.9
35	5.7	11.2	2.9	3.4	87.1	1.7
36	20.6	29.4	12.7	26.4	9.1	0.3
37	4.4	7.5	4.2	9.2	9.0	0.7
38	9.6	13.3	6.6	9.9	51.3	0.5
39	16.2	26.5	12.5	16.6	87.5	2.0
40	14.4	22.6	10.3	20.0	30.7	1.0
41	8.9	11.6	2.3	5.8	4.4	0.4
42	22.0	32.6	12.0	30.5	36.5	0.7
43	25.2	46.1	34.3	78.1	79.3	0.4
44	18.3	27.9	12.1	22.9	58.1	0.4
45	25.3	37.0	15.8	29.8	41.7	3.2
46	11.2	14.5	1.7	12.3	55.9	1.0
47	32.7	52.2	43.7	74.6	105.2	0.8
48	21.7	27.4	9.3	17.0	5.5	0.6
49	25.5	37.3	4.5	18.2	130.0	0.4
50	46.5	71.7	29.6	64.8	92.2	0.6
51	16.0	33.3	14.4	30.0	105.7	2.2
52	15.6	34.0	17.9	32.7	150.8	1.9

Σημ. Με έντονη γραφή σημειώνονται οι παθολογικές τιμές, ήτοι οι μεγαλύτερες της μέσης τιμής των μαρτύρων τουλάχιστον κατά δύο σταθερές αποκλίσεις ($>\bar{x}+2SD$)



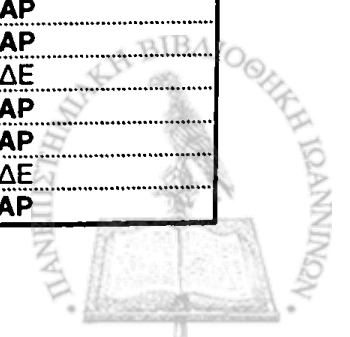
8. Πίνακας της απέκκρισης στα ούρα της λευκωματίνης, της β₂-μικροσφαιρίνης και της ADBP, με βάση την απέκκριση και της κρεατινίνης (ΜΑΡΤΥΡΕΣ)

Α/Α	ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗ				β ₂ -ΜΙΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΗ	ADBP
	ΟΥΡΑ 24-ώρου		ΟΥΡΑ 12-ώρου		ΟΥΡΑ 3-ώρου	ΟΥΡΑ μέσης σύρσης
	AER μg/min/1.73m ²	A/Cr μg/mg	AER μg/min/1.73m ²	A/Cr μg/mg	β ₂ -m/Cr μg/g	ADBP/Cr IU/g
1	12.4	16.5	4.5	9.0	75.0	0.2
2	5.3	9.2	12.3	6.9	4.8	0.2
3	12.3	15.8	5.4	4.9	20.8	0.2
4	8.9	11.9	8.9	8.6	30.1	0.3
5	7.9	10.3	7.5	5.3	70.3	0.2
6	10.7	18.2	7.4	12.5	134.2	0.6
7	27.2	33.8	22.7	27.4	4.0	0.3
8	8.0	11.0	4.3	7.3	76.9	0.2
9	18.1	34.0	18.7	20.0	114.0	0.8
10	24.2	35.5	12.7	41.7	116.0	0.5
11	7.7	11.8	8.8	16.3	106.3	0.4
12	22.8	15.0	3.4	12.9	101.9	0.4
13	18.0	22.1	9.7	17.8	108.0	1.6
14	21.0	35.0	7.4	28.8	84.0	2.2
15	7.2	10.0	11.2	14.0	8.0	0.7
16	12.7	20.0	7.6	17.7	105.3	0.3
17	6.9	10.9	4.5	8.0	6.0	1.8
18	17.6	24.1	16.3	18.0	26.0	0.2
19	12.2	12.0	5.7	6.9	46.2	0.5
20	14.7	20.0	2.4	12.9	110.3	0.5
21	18.3	30.0	36.0	40.5	160.0	0.9
22	15.7	24.8	3.8	29.3	127.5	0.3
23	8.5	12.0	12.4	17.6	28.6	1.4
24	15.0	14.6	13.8	11.0	71.6	0.6
25	16.8	20.6	4.3	8.4	63.6	0.4
26	13.2	23.4	7.1	19.0	54.0	0.6
27	10.5	14.1	4.3	7.0	44.0	0.7
28	21.5	42.6	23.1	64.7	82.2	0.6
29	20.3	30.0	22.6	14.1	96.6	1.2
30	10.5	20.0	5.8	15.7	128.1	1.0
31	11.3	17.5	4.8	10.2	95.2	0.6
32	7.0	14.3	5.8	11.8	120.0	1.0
33	7.9	12.9	9.9	18.9	52.0	1.9
34	16.1	17.1	6.6	8.1	5.0	0.6
35	9.0	14.3	4.6	10.3	50.0	0.5
36	11.7	17.0	6.7	7.3	12.6	0.5
37	8.3	18.1	4.8	8.1	82.0	0.6
38	8.6	12.0	6.5	7.6	88.2	0.8
39	30.6	55.3	30.9	41.7	107.1	0.6
40	12.3	20.1	3.4	4.9	64.4	0.3
41	14.0	17.0	8.4	9.7	33.0	0.5
42	7.4	10.0	3.9	5.2	98.9	0.6
43	14.6	28.9	5.0	12.8	157.1	1.3
44	12.6	18.2	7.7	12.9	141.9	0.7
45	6.5	10.0	2.5	4.1	58.3	0.4
46	7.8	15.0	9.0	11.8	54.6	4.3
47	31.4	38.0	9.0	20.0	56.8	0.4
48	19.5	25.3	2.3	11.5	56.2	0.3
49	16.6	14.9	20.4	19.4	37.7	0.4
50	31.5	33.2	14.1	19.1	123.7	0.9



9. Ο μέγιστος βαθμός της ΚΟΠ κατά την αρχική διάγνωση και κατά τον χρόνο της μελέτης, καθώς και η εντόπιση της παρατηρηθείσας ΚΟΠ (Δεξιά ή Αριστερά)

Α/Α	ΒΑΘΜΟΣ ΤΗΣ ΚΟΠ		ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΤΗΣ ΚΟΠ (ΔΕ/ΑΡ)
	Κατά την αρχική διάγνωση	Κατά το χρόνο της μελέτης	
1	1	0	ΑΡ
2	1	0	ΔΕ
3	3	0	ΔΕ
4	3	0	ΔΕ
5	1	1	ΔΕ
6	3	3	ΔΕ
7	1	1	ΔΕ
8	1	0	ΔΕ
9	4	3	ΑΡ
10	3	2	ΔΕ
11	3	3	ΔΕ
12	2	0	ΔΕ
13	3	1	ΑΡ
14	3	3	ΑΡ
15	3	1	ΔΕ
16	4	4	ΑΡ
17	3	4	ΑΡ
18	4	4	ΑΡ
19	2	1	ΑΡ
20	3	3	ΔΕ
21	2	0	ΑΡ
22	4	0	ΑΡ
23	2	2	ΑΡ
24	4	4	ΑΡ
25	2	2	ΑΡ
26	3	1	ΑΡ
27	3	1	ΑΡ
28	2	1	ΑΡ
29	2	2	ΔΕ
30	4	0	ΔΕ
31	2	2	ΑΡ
32	2	1	ΑΡ
33	2	1	ΑΡ
34	1	0	ΑΡ
35	3	0	ΑΡ
36	3	1	ΑΡ
37	1	0	ΑΡ
38	3	3	ΑΡ
39	1	0	ΔΕ
40	2	2	ΑΡ
41	3	3	ΑΡ
42	1	0	ΑΡ
43	3	2	ΑΡ
44	3	1	ΑΡ
45	4	0	ΔΕ
46	3	0	ΑΡ
47	4	4	ΑΡ
48	3	4	ΔΕ
49	1	0	ΑΡ
50	3	0	ΑΡ
51	2	0	ΔΕ
52	3	0	ΑΡ



10. Η εντόπιση της ΚΟΠ και των νεφρικών ουλών (Δεξιά ή Αριστερά), κατά το χρόνο της μελέτης, στα 17 παιδιά με παθολογικό σπινθηρογράφημα νεφρών ^{99m}Tc-DMSA

Α/Α	ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΤΗΣ ΚΟΠ (ΔΕ/ΑΡ)	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΟΥΛΩΝ (ΔΕ/ΑΡ)
7	ΑΡ	ΑΡ, ΔΕ
8	ΔΕ	ΑΡ
10	ΔΕ	ΑΡ
12	ΔΕ	ΑΡ, ΔΕ
13	ΑΡ	ΔΕ
14	ΑΡ	ΑΡ
15	ΔΕ	ΑΡ
16	ΑΡ	ΑΡ
17	ΑΡ	ΑΡ
21	ΑΡ	ΑΡ
23	ΑΡ	ΑΡ
24	ΑΡ	ΑΡ
26	ΑΡ	ΔΕ
27	ΑΡ	ΑΡ
31	ΑΡ	ΑΡ
43	ΑΡ	ΑΡ, ΔΕ
47	ΑΡ	ΑΡ

