Streszczenie w języku polskim

Wrodzony brak jednej nerki (agenezja nerki) lub też jej utrata w wyniku choroby lub oddania nerki do przeszczepienia wiąże się z kompensacyjnym wzrostem przesączania kłębuszkowego (GFR) w drugiej nerce. O wadze problemu świadczy fakt, że głównymi przyczynami przewlekłej choroby nerek (PChN) w populacji pediatrycznej są wady wrodzone nerek i układu moczowego, które stanowią około 50% wszystkich przypadków. Dzięki poprawie opieki okołoporodowej i skuteczniejszemu leczeniu dzieci z wrodzonymi wadami nerek i dróg moczowych, coraz więcej pacjentów dożywa dorosłości i rozwija objawy PChN.

Dostępne w rutynowej diagnostyce badania oceniające funkcję nerek (stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny endogennej, eGFR) wciąż nie są doskonałe, a co najważniejsze nie wykrywają zmian subklinicznych. Właściwa ocena biochemiczna pacjentów z chorobami nerek jest niezwykle ważna z punktu widzenia klinicysty. Trwa poszukiwanie nowych biomarkerów o wysokiej czułości i specyficzności do oceny wczesnego upośledzenia czynności nerek.

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie rolą białka posiadającego znaczenie w diagnostyce chorób zapalnych i układowych z zajęciem wielonarządowym, jakim jest podobny do czynnika martwicy nowotworów induktor apoptozy (TWEAK).

W badaniach przeprowadzonych na modelu mysim TWEAK, poza wywoływaniem bezpośredniej reakcji zapalnej, pobudzał również komórki mezangium, śródbłonka i podocyty do wydzielania cytokin, między innymi białka chemotaktycznego monocytów (MCP-1) oraz chemokiny beta syntetyzowanej przez limfocyty T (RANTES). Potwierdzono też udział TWEAK jako promotora niezapalnego przerostu kompensacyjnego nerki po jednostronnej nefrektomii u myszy.

Stąd rodzi się pytanie, czy podobnie jak w modelu mysim, również u dzieci z jedyną nerką dochodzi do wzrostu wymienionych markerów i czy istnieje zależność między ich stężeniami, a progresją przewlekłej choroby nerek.

Cele prac wchodzących w skład niniejszej rozprawy doktorskiej były następujące: 1. Ocena stężenia TWEAK w surowicy oraz wydalania MCP-1 i RANTES w moczu u pacjentów z wrodzonym i nabytym brakiem jednej nerki oraz w grupie referencyjnej; 2. Sprawdzenie, czy TWEAK oraz cytokiny MCP-1 i RANTES, mogą służyć, jako potencjalne wskaźniki wczesnego upośledzenia funkcji nerki u dzieci z jedyną nerką; 3. Określenie prawdopodobnych punktów odcięcia, które można wykorzystać w praktyce klinicznej do różnicowania dzieci z jedyną nerką oraz upośledzoną funkcją nerek.

Badaniem objęto 80 dzieci i młodzieży podzielonych na 2 podgrupy: z wrodzoną (podgrupa A – 54 pacjentów) lub nabytą (podgrupa N - 26 pacjentów) jedyną nerką. Dodatkowo dokonano podziału pacjentów z grupy badanej (B) na tych, u których stwierdzono cechy upośledzenia funkcji nerek (albuminuria i/ lub obniżony eGFR <90mL/min/1,73m^2 i/ lub nadciśnienie tętnicze) oraz tych, u których funkcja nerek była prawidłowa. Grupę referencyjną (K) stanowiło 40 dzieci odpowiednio dobranych pod względem płci i wieku, z prawidłowym obrazem ultrasonograficznym układu moczowego.

Oznaczenie stężenia TWEAK w surowicy oraz wydalanie MCP-1 i RANTES w moczu przeprowadzono w Laboratorium Kliniki Pediatrii i Nefrologii Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (Uchwała Nr R-I-002/137/2018 z dnia 22.03.2018r.) oraz Komisji Bioetycznej przy Wydziale Nauk Medycznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie (Uchwała Nr 27/2017 z dnia 22.06.2017r.).

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono znacząco wyższe stężenia TWEAK w surowicy i wydalanie MCP-1 i RANTES w moczu u pacjentów całej grupy badanej w porównaniu do grupy referencyjnej ($p<0,05$).

Analiza za pomocą krzywej operacyjno-charakterystycznej ROC pozwoliła na wyznaczenie punktu odcięcia dla TWEAK równego 421,934 pg/mL, który może stanowić punkt podziału pomiędzy pacjentami z jedyną nerką z towarzyszącą upośledzoną funkcją nerek (albuminuria i/ lub obniżony eGFR <90mL/min/1,73m^2 i/ lub nadciśnienie tętnicze), a pacjentami z prawidłową funkcją nerek. Analiza drzew klasyfikacyjnych wykazała, iż najbardziej optymalnym punktem podziału pacjentów jest wartość TWEAK 395,628 pg/mL. Należy zwrócić uwagę, że w obu analizach zaproponowany punkt odcięcia był zbliżony.

Z kolei w przypadku wydalania RANTES analiza ROC pozwoliła na wyznaczenie punktu odcięcia równego 10,734 pg/mL. Na podstawie analizy drzew klasyfikacyjnych udało się wyznaczyć optymalny punkt podziału - 10,332 pg/mL, który zdecydowanie różnicuje chorych z jedyną nerką na osoby z prawidłową i upośledzoną czynnością nerek. Bardzo ważne jest, że zarówno punkty odcięcia krzywej ROC, jak i analizy drzew klasyfikacyjnych były prawie identyczne.

Wnioski:

Praca ta stanowi pierwsze badanie oceniające TWEAK w surowicy i wydalanie z moczem MCP-1 i RANTES u dzieci z jedyną nerką. Uzyskane wyniki wskazują, że oceniany w badaniu podobny do czynnika martwicy nowotworów induktor apoptozy - TWEAK oraz cytokina RANTES mogą stanowić markery wczesnego upośledzenia funkcji nerek i sugerować potencjalny związek pomiędzy stężeniem TWEAK i RANTES, a stopniem pogorszenia czynności nerek u dzieci z jedyną nerką.