

**Lek. Katarzyna Lipiec**

**Wybrane markery przewlekłego uszkodzenia nerek  
u dzieci po przebytych zespole hemolityczno-mocznicowym**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

**Promotor: Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska**

**Promotor pomocniczy: Dr n. med. Piotr Adamczyk**

**Katedra i Klinika Pediatrii**

**Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Ziara**

**Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze**

**Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach**

**Zabrze 2017**

## 7. Streszczenie w języku polskim

Zespół hemolityczno-mocznicowy (ZHM) jest jedną z postaci mikroangiopatii zakrzepowej, w przebiegu której u części pacjentów może rozwinąć się przewlekła choroba nerek. Z klinicznego punktu widzenia ważne jest poszukiwanie markerów, które umożliwiłyby wczesną identyfikację pacjentów zagrożonych złym rokowaniem po przebytych ZHM.

W przeprowadzonych badaniach oceniono stężenie interleukiny-6 (IL-6), interleukiny-18 (IL-18), białka wiążącego kwasy tłuszczowe (L-FABP) i angiotensynogenu (AGT) jako wskaźników potencjalnie przydatnych do wykrywania wczesnych stadiów uszkodzenia nerek. Stężenia badanych markerów oznaczano w surowicy i w moczu 29 dzieci po przebytych ZHM.

Stężenie IL-6 w surowicy i w moczu u dzieci po przebytych ZHM było istotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie IL-18 w surowicy dzieci po przebytych ZHM było istotnie niższe w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast stężenie IL-18 w moczu nie różniło się znacząco pomiędzy grupą dzieci chorych, a grupą porównawczą. U dzieci po przebytych ZHM stężenie L-FABP w surowicy i w moczu w porównaniu z grupą kontrolną było znamienne wyższe. Stężenie AGT zarówno w surowicy jak i w moczu było znacznie wyższe u dzieci po ZHM w porównaniu z grupą kontrolną. Nie obserwowano różnic w stężeniach IL-6, IL-18, L-FABP i AGT w surowicy i w moczu w zależności od płci oraz typu ZHM. Wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniem AGT w surowicy a albuminurią u pacjentów po przebytych ZHM. W grupie dzieci po przebytych ZHM stężenie IL-6, IL-18 i L-FABP w surowicy i w moczu nie korelowało z eGFR i albuminurią, natomiast wartość eGFR w chwili ustąpienia OUszN w grupie badanej była dodatnio skorelowana ze stężeniem IL-6. W dodatkowych analizach wyodrębniono podgrupę 24 dzieci u których badania wykonano po co najmniej 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia ZHM. W tej podgrupie stwierdzono ujemną korelację pomiędzy stężeniem L-FABP w surowicy i w moczu a eGFR.

Podwyższone stężenia IL-6 w surowicy i w moczu u dzieci po przebytych ZHM mogą potwierdzać jej udział w patogenezie OUszN oraz rozwoju przewlekłego uszkodzenia nerek. Obniżone stężenie IL-18 w surowicy dzieci po przebytych ZHM oraz brak różnicy stężeń tej interleukiny w moczu w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej może wskazywać na utratę działania ochronnego tej cytokiny na czynność nerek

w wyniku przebytej choroby. Wyniki wskazują, że podwyższone stężenie L-FABP w surowicy i w moczu u dzieci po przebytych ZHM może być wynikiem przewlekłego uszkodzenia nerek zapoczątkowanego w ostrej fazie choroby. Brak korelacji stężenia L-FABP z ACR może wiązać się z krótką obserwacją po ostrym uszkodzeniu nerek lub jedynie przejściowym uszkodzeniem nerek w ostrej fazie ZHM. Negatywna korelacja stężenia L-FABP w surowicy z eGFR w grupie dzieci po co najmniej 6 miesiącach obserwacji od ostrej fazy ZHM może potwierdzić udział tej cytokiny w powstawaniu PChN. L-FABP wydaje się być dobrym biomarkerem przewlekłego uszkodzenia nerek po ostrej fazie ZHM. Wyższe stężenie angiotensynogenu w surowicy i moczu u dzieci po przebytych ZHM w porównaniu z dziećmi zdrowymi może świadczyć o aktywacji wewnątrznerkowego układu renina-angiotensyna-aldosteron. Stężenie angiotensynogenu we krwi i moczu wydaje się być dobrym wczesnym markerem rozwoju PChN po przebytej ostrej fazie ZHM. Wymaga to dalszych badań prospektywnych na większej grupie pacjentów.

## **8. Streszczenie w języku angielskim**

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a subtype of thrombotic microangiopathy, in the course of which some patients may develop chronic kidney disease. From a clinical point of view, it is important to search for markers that allow early identification of patients at risk of a poor prognosis after suffering HUS.

The study evaluated the levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18), renal liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) and angiotensinogen (AGT) potentially useful as markers to detect the very early stages of kidney damage. The study was conducted in 29 children with a history of HUS. Examination was performed in serum and urine. The concentration of IL-6 in both the serum and urine of children in the studied group after HUS was significantly higher as compared to the control group. The concentration of IL-18 in the serum of children after HUS was significantly lower, whereas in urine did not differ significantly between the sick and comparative group. In children after HUS L-FABP concentration in both the serum and urine as compared to the control group was significantly higher. AGT concentration both in serum and urine was significantly higher in children after HUS as compared to the control group. No differences IL-6, IL-18, L-FABP, AGT concentration in the serum and in the urine depending on the type of HUS and gender were noted. A negative correlation between the concentration of AGT in blood serum and albuminuria in patients after HUS was detected. In the whole HUS group no correlation between IL-6, IL-18 and L-FABP in serum and urine with eGFR or albuminuria expressed as ACR was found but the value of eGFR at the end of AKI, which positively correlated with serum IL-6 concentration. For additional analyses the subgroup of children after HUS limited to subjects with minimal time period since resolution of the disease onset till sample collection established at 6 months was extracted. In this subgroup (n=24) a negative correlation between the concentration of L-FABP in the serum and eGFR, as well as between the concentration of L-FABP in urine and eGFR were documented. The concentration of IL-6 in serum and urine in children with a history of HUS increases and the value of eGFR at the end of AKI positively correlated with serum IL-6 concentration, which may confirm its participation in the rise of chronic kidney damage. IL-18 serum concentration in children after HUS with no difference in its urine concentration may indicate a loss of the protective effects of this cytokine on renal function due to previously occurred HUS. The results indicate that the higher

concentration of L-FABP in serum and urine of children with a history of HUS can be the result of protracted injury initiated during the acute phase of the disease. Lack of correlation of L-FABP concentration with the ACR may be associated with a short observation after acute renal failure or merely temporarily renal tubular damage in the acute phase of the disease. Negative correlation of L-FABP concentration with eGFR in the group of children after six months observation after HUS may confirm their participation in CKD. L-FABP seem to be good biomarkers of chronic kidney damage in survivors from acute phase of HUS. The results show that the concentration of AGT in serum and urine in children after HUS increases, which may indicate the activation of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system. The statement, that AGT may be a good biomarker of CKD after acute kidney injury due to HUS requires prospective studies with follow-up from the acute phase of the disease on a larger group of patients.