



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

lek. Katarzyna Jakuszko

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

PRZECIWCIAŁA ANTYCENTRAKSYNOWE- NOWY WSKAŹNIK OCENY
AKTYWNOŚCI W TOCZNIOWYM ZAPALENIU NEREK

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

Dr hab. n. med. Magdalena Krajewska, profesor nadzw. UM

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Recenzenci:

Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Oko

Katedra i Klinika Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Wrocław, 10 maja 2013

Katarzyna Jakuszko

Data i miejsce urodzenia: 09.02.1983r, Wrocław

Wykształcenie i przebieg pracy zawodowej:

- 1998-2002r.** VII Liceum Ogólnokształcące im. Krzysztofa Kamila Baczyńskiego we Wrocławiu
- 2002-2008r.** studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- 2005-2007r.** funkcja Sekretarza Wrocławskiego Oddziału Międzynarodowego Stowarzyszenia Studentów Medycyny IFMSA-Poland
- 2008-2009r.** staż podyplomowy w 4 Wojskowym Szpitalu Klinicznym z Polikliniką we Wrocławiu
- od 2009r.** studia doktoranckie oraz szkolenie specjalizacyjne z chorób wewnętrznych w Katedrze i Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Dorobek naukowy:

Autor i współautor 2 publikacji oraz 4 doniesień zjazdowych

Streszczenie

Wstęp:

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) to choroba przewlekła o charakterze autoimmunologicznym, w której jednym z podstawowych mechanizmów patogenetycznych są zaburzenia przebiegu apoptozy oraz dysfunkcja limfocytów T, B i komórek dendrytycznych, prowadzące do gromadzenia materiału komórkowego i powstawania skierowanych przeciw różnym antygenom autoprzeciwciał. W toczeniu rumieniowatym układowym, pomimo obecności podwyższonego poziomu interleukiny-6, występuje niedobór CRP oraz innych pentraksyn.

Dotychczas opisano kilka mechanizmów niedoboru pentraksyn w TRU. Należą do nich upośledzenie syntezy wynikające z mutacji genów kodujących te białka lub zahamowania genu dla CRP przez interferon- α oraz usuwanie przez przeciwciała antypentraksynowe, wykrywane w surowicy pacjentów. Wytwarzanie przeciwciał przeciw monomerycznemu białku C-reaktywnemu (anty-mCRP) jest charakterystyczne dla przebiegu toczenia rumieniowatego układowego, zwłaszcza u chorych z obecnością nefropatii toczniowej. W niektórych dotychczas przeprowadzonych badaniach stwierdzono istnienie związku pomiędzy stężeniem przeciwciał anty-mCRP a klinicznymi i immunologicznymi cechami aktywności toczniowego zapalenia nerek.

Cel pracy:

Celem pracy było sprawdzenie czy istnieje związek między obecnością i wartościami stężeń przeciwciał anty-mCRP a wystąpieniem i rodzajem nefropatii oraz aktywnością kliniczną, immunologiczną, wskaźnikami aktywności i przewlekłości toczniowego zapalenia nerek.

Materiał i metody:

Badaniem objęto 104 pacjentów z rozpoznaniem toczeniem rumieniowatym układowym. Grupę badaną stanowiło 75 pacjentów z nefropatią toczniową w różnych fazach aktywności choroby. Do grup kontrolnych zakwalifikowano 29 pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym bez zajęcia nerek, 31 chorych z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek i 31 zdrowych ochotników. Pobrano łącznie 290 próbek krwi u 166 osób w wieku od 19 do 86 lat (średnio $40,76 \pm 14,06$ lat).

Przeciwciała przeciwko mCRP w surowicy pacjentów oraz w grupach kontrolnych oznaczano z wykorzystaniem testu immunoenzymatycznego ELISA opracowanego przez Sjöwall i wsp. oraz Pesickova i wsp. W teście wykorzystano zjawisko monomeryzacji białka C-reaktywnego na skutek wiązania się natywnego pentametrycznego kompleksu do polistyrenu.

Wyniki:

W badanej populacji obecność przeciwciał przeciw monomerycznemu CRP wykazano w 160 próbkach krwi, co stanowiło 55,17% wszystkich oznaczeń, stwierdzając istotny związek anty-mCRP z zajęciem nerek w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego ($p < 0,0001$). Dodatni wynik przeciwciał anty-mCRP stwierdzono u 66,4% chorych z

rozpoznaną nefropatią toczniową w porównaniu z grupami pacjentów z TRU bez nefropatii (45,0%) i z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek (19,3%) oraz grupą zdrowych ochotników (35,4%). Najwyższe wartości stężeń przeciwciał anti-mCRP występowały wśród chorych z toczniowym zapaleniem nerek ($p < 0,0001$), jednak nie stwierdzono związku pomiędzy wartościami stężeń przeciwciał a nasileniem nefropatii, ocenianym na podstawie wielkości białkomoczu dobowego.

Dodatnie wartości anti-mCRP stwierdzono w 87% próbek krwi od pacjentów z błoniastym toczniowym zapaleniem nerek. Dla porównania częstość występowania dodatnich wartości anti-mCRP stwierdzono odpowiednio w 71%, 59%, 64% i 57% próbek krwi od pacjentów z nefropatią toczniową klasy II, III, IV i z nakładaniem się klas IV i V. Również wartości stężeń przeciwciał anti-mCRP były istotnie wyższe w próbkach krwi u pacjentów z błoniastym toczniowym zapaleniem nerek w porównaniu z innymi grupami ($p < 0,0001$). Wykazano istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy wskaźnikiem zaawansowania zmian przewlekłych nefropatii (CI) a stężeniem przeciwciał anti-mCRP ($r_s = -0,299$, $p = 0,005$).

Stwierdzono również istotny statystycznie spadek stężenia przeciwciał anti-mCRP w trakcie terapii ($p = 0,003$). Odpowiedź na leczenie potwierdzono przez stwierdzenie poprawy w zakresie klasycznych immunologicznych i klinicznych wskaźników aktywności choroby – wzrostu aktywności hemolitycznej dopełniacza ($p = 0,025$), liczby płytek krwi ($p = 0,01$), stężenia białka całkowitego ($p = 0,012$) i albumin ($p = 0,0003$) oraz zmniejszenia białkomoczu dobowego ($p = 0,007$) i aktywności choroby ocenionej według wskaźników SLEDAI ($p = 0,0005$) i rSLEDAI ($p = 0,002$). Wykazano dodatnie korelacje stężeń przeciwciał anti-mCRP z mianem przeciwciał przeciwjądrowych ($r_s = 0,391$, $p < 0,0001$) i anti-dsDNA ($r_s = 0,465$, $p < 0,0001$) oraz ujemne korelacje z aktywnością hemolityczną dopełniacza ($r_s = -0,343$, $p < 0,0001$), stężeniami składowych dopełniacza C3 ($r_s = -0,461$, $p < 0,0001$) i C4 ($r_s = -0,526$, $p < 0,0001$) oraz liczbą leukocytów ($r_s = -0,226$, $p = 0,002$) i limfocytów ($r_s = -0,243$, $p = 0,0022$). Siła tych zależności była mniejsza u chorych z toczniem układowym bez cech nefropatii.

Wnioski:

1. Przeciwciała skierowane przeciw monomerycznemu CRP mogą być uznane za wskaźnik zajęcia nerek w toczniu rumieniowatym układowym.
2. Przydatność przeciwciał anti-mCRP w ocenie aktywności klinicznej toczniowego zapalenia nerek potwierdzają korelacje pomiędzy wartościami stężeń przeciwciał anti-mCRP a klasycznymi wskaźnikami aktywności choroby.
3. Monitorowanie stężeń przeciwciał anti-mCRP może być wykorzystywane w ocenie skuteczności leczenia.
4. Niskie stężenia białka C-reaktywnego w toczniu rumieniowatym układowym nie są związane z obecnością przeciwciał anti-mCRP.
5. Potwierdzono znaczenie interleukiny-6 oraz TNF- α jako wskaźników aktywności toczniowego zapalenia nerek.