



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Anna Jakubowska

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

„Ocena przydatności oznaczania aneksyny V u dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym leczonych steroidami i cyklosporyną A”

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny

Promotor: **Dr hab.n.med. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska**
Profesor nadzwyczajny

Recenzenci: **Prof. dr hab. Anna Wasilewska** –

Klinika Pediatrii i Nefrologii

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Prof. dr hab. Ryszard Grenda –

Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia

Tętniczego, Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"

w Warszawie

Wrocław, 7 marca 2014

Cirriculum Vitae

Data urodzenia: 19.07.1980r.

Miejsce urodzenia: Wrocław

Wykształcenie

- 2007 – 2012 Odbywanie specjalizacji z pediatrii, ukończone uzyskaniem w 11.2012r. tytułu specjalisty w dziedzinie pediatria
- 2007 Zdany Lekarski Egzamin Państwowy
- 1999–2005 Dyplom z wyróżnieniem na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Przebieg pracy zawodowej

- 2007 – do chwili obecnej zatrudnienie w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w Klinice Nefrologii Pediatricznej
- 2007 – do chwili obecnej zatrudnienie na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu w Katedrze i Klinice Nefrologii Pediatricznej na stanowisku naukowo-dydaktycznym
- 2005–2007 staż podyplomowy w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu
- sierpień 2003 miesięczna praktyka w Szpitalu Klinicznym w Angers we Francji

Dorobek naukowy:

Autorka/współautorka 7 opublikowanych prac oraz 9 doniesień zjazdowych

1. Irena Wikiera-Magott, Magdalena Naleśniak, Anna Jakubowska, Danuta Zwolińska: *Zespół suszonej śliwki - problemy terapeutyczne* Pol.Merkur.Lek. 2008; XXIV (4): 28-31.
2. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska, Anna Medyńska, Urszula Berny, Anna Jakubowska: *Wady wrodzone układu moczowego: wady miedniczek nerkowych i moczowodów* Dziecko i jego środowisko: wyzwania pediatrii w XXI wieku - wady wrodzone u dzieci. Problem kliniczny, psychologiczny i socjoekonomiczny; pod red. Andrzeja Steciwko, Donaty Kurpas i Lucyny Sochockiej; Wrocław: Wydawnictwo Continuo, 2011; 38-46.
3. Anna Jakubowska, Katarzyna Kiliś-Pstrusińska, Danuta Zwolińska: *Szczepienia u dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym*. Med.Wieku Rozw. 2011; XV(1): 32-38.
4. Anna Medyńska, Katarzyna Kiliś-Pstrusińska, Magdalena Naleśniak-Kubicka, Anna Jakubowska, Danuta Zwolińska: *Rituximab w leczeniu wielolekoopornego zespołu nerczycowego - opis przypadku* Pediatr.Pol. 2011; T.86 (5): 544-547.
5. Anna Jakubowska, Katarzyna Kiliś-Pstrusińska, Danuta Zwolińska: *Stężenie aneksyny V w surowicy i moczu dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym* Fam.Med.Prim.Care Rev. 2013; 15(1): 9-12.
6. Anna Jakubowska, Katarzyna Kiliś-Pstrusińska, Agnieszka Pukajło-Marczyk, Sandra Samir, Maciej Bağlaj, Danuta Zwolińska: *Fungal urinary tract infection complicated by acute kidney injury in an infant with intestino-vesical fistula* Post.Hig.Med.Dośw. 2013; 67: 719-721.
7. Piotr Skrzypczyk, Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska, Maria Roszkowska-Blaim, Zofia Wawer, Beata Bienias, Małgorzata Zajączkowska, Marta Szczepaniak, Monika Pawlak-Bratkowska, Marcin Tkaczyk, Katarzyna Kiliś-Pstrusińska, Anna Jakubowska: *Long-term outcome in idiopathic nephrotic syndrome (INS): from childhood to adulthood* Nephrol.Dial.Transplant. 2013; 28 (1), i523 poz.MP715

STRESZCZENIE

Wstęp:

Idiopatyczny zespół nerczycowy (IZN) jest najczęstszą postacią pierwotnych glomerulopatii u dzieci. W ostatnich latach zwiększył się odsetek chorych opornych na leczenie glikokortykosteroidami, a u części pacjentów obserwowana jest steroidozależność lub steroidotoksyczność. W tych przypadkach w terapii stosowana jest m.in. cyklosporyna A (CsA) - lek immunosupresyjny, którego jednym z działań niepożądanych jest nefrotoksyczność. Mechanizm uszkodzającego działania CsA na nerki jest złożony. Doniesienia z ostatnich lat wskazują na możliwość zmian zarówno w cewkach proksymalnych, jak i dystalnych.

Pacjent przewlekle leczony CsA wymaga monitorowania pod kątem nefropatii pocyklosporynowej, której wczesna diagnoza może znacząco poprawić rokowanie. Początkowe stadia nefrotoksyczności są w większości przypadków klinicznie bezobjawowe, stąd wciąż poszukiwane są ich nowe wskaźniki. Jednym z nich mogłaby być aneksyna V (AnV), białko występujące m.in. w komórkach nabłonka cewek dystalnych.

Cel pracy:

Celem pracy była ocena stężenia aneksyny V w osoczu i w moczu dzieci z IZN, zależnie od przebiegu choroby oraz leczenia (steroidy, CsA) oraz określenie przydatności w/w oznaczeń dla monitorowania nefrotoksyczności CsA, prognozowania przebiegu procesu chorobowego oraz jako wskaźnika zmian w określonych częściach nefronu. Równolegle poddano ocenie zmiany stężeń w osoczu i moczu: uromoduliny, uznawanej za wskaźnik uszkodzenia cewek dystalnych oraz KIM-1, wskaźnika uszkodzenia cewek proksymalnych nefronu.

Materiał i metody:

Badaniem objęto 52 dzieci, w tym 30 dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym (średnia wieku 9,08 lat) oraz 22 dzieci z pierwotnym monosymptomatycznym moczeniem nocnym (grupa referencyjna, średnia wieku 10,50 lat). Do badania włączono pacjentów, u których na podstawie odpowiedzi na początkowo zastosowane leczenie glikokortykosteroidami, stwierdzono steroidooporny (SRNS) lub steroidozależny ZN (SDNS) (wg kryteriów KDIGO z 2012r.) i zakwalifikowano do leczenia cyklosporyną A. Czas obserwacji chorych wynosił 12 miesięcy. U wszystkich dzieci z grupy z IZN pobrano krew i mocz (po nocy) na badanie przed włączeniem CsA. Następnie chorzy pozostawali pod kontrolą Kliniki Nefrologii Pediatricznej UMW i mieli systematycznie wykonywane badania krwi i moczu. W analizie uwzględniono wyniki badań przed włączeniem CsA, po 6 i 12 miesiącach trwania terapii. U każdego badanego oznaczono w osoczu i w moczu stężenie aneksyny V, KIM-1 i uromoduliny przy użyciu metody immunoenzymatycznej ELISA. Ponadto oznaczono w surowicy stężenie mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego, białka całkowitego, albumin i cholesterolu całkowitego, natomiast w moczu: stężenie kreatyniny i białka.

Wyniki:

Przeprowadzone badania wykazały, że stężenia AnV, uromoduliny i KIM-1 zarówno w osoczu, jak i w moczu były znamienne wyższe w grupie dzieci z IZN leczonych steroidami, przed włączeniem CsA aniżeli w grupie referencyjnej. W trakcie leczenia CsA zaobserwowano znamienne statystycznie wzrost stężeń AnV, KIM-1 i uromoduliny w moczu po 6 miesiącach leczenia CsA w porównaniu do wartości wyjściowych. Po kolejnych 6 miesiącach obserwowano dalszy znamienne wzrost stężeń w osoczu AnV i KIM-1, natomiast wartości uromoduliny pozostawały na tym samym poziomie. Stężenia AnV, KIM-1 i uromoduliny wzrosły w moczu po 6 miesiącach leczenia CsA. Po 12 miesiącach terapii (przy utrzymującej się remisji ZN) wartości KIM-1 i uromoduliny nie uległy istotnym zmianom, wzrastały natomiast stężenia AnV. Badane białka, zarówno w osoczu, jak i w moczu, nie różniły się znamienne w grupie dzieci ze SRNS i SDNS.

Wnioski:

- u dzieci z IZN leczonych cyklosporyną A dochodzi do zmian stężenia aneksyny V w osoczu i moczu, co sugeruje przydatność oznaczeń w/w białka dla monitorowania tych chorych,
- wydalanie aneksyny V z moczem może być uznane za wskaźnik uszkodzenia cewek dystalnych. Świadczy o tym wzrost wydalania AnV w z moczem korelujący z wydalaniem uromoduliny i KIM-1, uznanymi wskaźnikami zaburzeń cewek nerkowych, odpowiednio: dystalnych i proksymalnych,
- aneksyna V może być czulszym wskaźnikiem nefrotoksyczności CsA aniżeli inne białka cewek nerkowych: uromodulina i KIM-1, na co wskazuje obserwowane w miarę trwania terapii zwiększone wydalania aneksyny V z moczem, podczas gdy wartości wydalania pozostałych białek pozostają stabilne,
- oznaczanie aneksyny V u dzieci z IZN nie wydaje się być znaczące dla określenia typu choroby. Przemawia za tym brak różnic w stężeniu aneksyny V w osoczu i moczu w grupie dzieci ze steroidoopornym i steroidozależnym zespołem nerczycowym,
- zwiększone wydalanie w moczu białek cewek nerkowych u chorych z IZN leczonych CsA, przy braku innych wskaźników nefrotoksyczności leku, potwierdza przydatność ich oznaczania dla wczesnego wykrywania zmian w nerkach.