

## **STRESZCZENIE**

### **Wstęp**

Dzięki poprawie dostępności do skutecznego leczenia antyretrowirusowego oraz coraz lepszej kontroli wirusologicznej i immunologicznej infekcji HIV-1 poprawia się rokowanie co do przeżycia pacjentów zakażonych tym wirusem. W związku z tym coraz większa uwaga jest kierowana w stronę minimalizowania działań niepożądanych leczenia antyretrowirusowego oraz zapobiegania i leczenia chorób towarzyszących, w tym przewlekłej choroby nerek. Istotne jest zbadanie różnych aspektów związanych z tym zagadnieniem, ponieważ wpływ na zaburzenia funkcji nerek może mieć sam wirus, koinfekcje, inne choroby współistniejące, a także leki antyretrowirusowe. Wobec tej złożonej patologii związanej z wieloma czynnikami uszkodzającymi, istotne jest ustalenie skali problemu w populacji osób zakażonych HIV-1 występującej w danym regionie, a także najbardziej optymalnej wczesnej diagnostyki zmian.

### **Cele pracy**

1. Ocena częstości występowania cech uszkodzenia nerek oraz upośledzenia ich funkcji u pacjentów zakażonych HIV-1 w populacji Dolnego Śląska.
2. Ocena przydatności asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA) oraz cystatyny C w diagnostyce przewlekłej choroby nerek u pacjentów zakażonych HIV-1.
3. Ocena wpływu leczenia antyretrowirusowego na parametry funkcji nerek ze szczególnym uwzględnieniem tenofowiru, atazanawiru i lopinawiru/r.

### **Materiał i metody**

Do badania włączono 119 osób zakażonych HIV-1 leczonych i nieleczonych antyretrowirusowo, z ujemnym wywiadem w kierunku chorób nerek i u których wcześniej nie obserwowano klinicznych zaburzeń funkcji nerek. Grupę kontrolną stanowiło 31 ochotników niezakażonych HIV. U wszystkich pacjentów oznaczono w surowicy stężenie ADMA, cystatyny C, kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, potasu, sodu, chlorków, fosforanów nieorganicznych, wapnia całkowitego, magnezu, glukozy, CRP oraz wykonano oznaczenie morfologii krwi, lipidogramu (cholesterol całkowity, cholesterol LDL, cholesterol HDL i trojglicerydy), przeciwciał anti-HCV, antygeny HBs a także w grupie kontrolnej dodatkowo HIV Ag/Ab. U osób zakażonych HIV-1 wykonano także ilościowe oznaczenie HIVRNA

w surowicy i liczby limfocytów T CD4+. W moczu wykonano oznaczenia stężenia cystatyny C, albuminy i kreatyniny oraz badanie ogólne moczu. Wartość przesączania kłębuszkowego oszacowano za pomocą wzorów: MDRD, CKD-EPI opartego na stężeniu kreatyniny w surowicy (CKD-EPI kreat), CKD-EPI opartego na stężeniu cystatyny C w surowicy (CKD-EPI cyst), CKD-EPI opartego na stężeniu kreatyniny i cystatyny C w surowicy (CKD-EPI kreat/cyst). U 56 pacjentów zakażonych HIV-1 wykonano USG nerek.

W obliczeniach statystycznych przyjęto poziom istotności  $p < 0,05$  jako znamienne statystycznie.

### **Wyniki**

W grupie pacjentów zakażonych HIV-1 pojedyncze osoby (1-3 osob czyli 0,8 – 2,5 % pacjentów zakażonych HIV-1 w zależności od metody szacowania eGFR) znajdowały się w kategoriach odpowiadających definicji przewlekłej choroby nerek, czyli G3a, G3b, G4 i żadna w kategorii G5. Dla CKD-EPI kreat/cyst stwierdzono statystycznie niższy eGFR w grupie kontrolnej niż w grupach: pacjentów leczonych antyretrowirusowo, nieleczonych antyretrowirusowo, leczonych atazanawirem, leczonych lekami innymi niż tenofowir, leczonych lekami innymi niż lopinawir oraz stwierdzono statystycznie znamienne niższy eGFR w grupie leczonych lopinawirem niż u nieleczonych antyretrowirusowo. Jednak różnice

te dotyczyły wartości mieszczących się w granicach normy.

Wśród pacjentów zakażonych HIV-1 albuminuria (wyrażona jako stosunek stężenia albuminy do kreatyniny w moczu, ACR) spełniająca kryteria KDIGO (ACR > 30 mg/g) dotyczyła 13,4 % pacjentów (16 osób). W tym 14 osób (11,8 % zakażonych HIV-1) i 2 osoby (1,7 % zakażonych HIV-1) należały odpowiednio do kategorii A2 i A3 według KDIGO. Natomiast w grupie kontrolnej wszyscy pacjenci znajdowali się w kategorii A1.

Nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic porównując wartości ACR pomiędzy grupami leczonych tenofowirem, leczonych inhibitorami proteazy, tenofowirem z inhibitorami proteazy a także pacjentów nieleczonych antyretrowirusowo. Wykazano natomiast dodatnią korelację nasilenia albuminurii ze stężeniem cystatyny C w moczu i wielkością UCCR (stosunek stężenia cystatyny C do kreatyniny w moczu).

W odniesieniu do aktualnej liczby limfocytów T CD4+ stwierdzono wyższą albuminurię w grupie pacjentów z pośrednią liczbą limfocytów T CD4+ (czyli między 200 a 499 kom/ $\mu$ l), w porównaniu do grupy osób z wysoką liczbą limfocytów T CD4+ (>500 kom/ $\mu$ l). Nie obserwowano korelacji istotnej statystycznie u pacjentów z najniższą liczbą limfocytów T CD4+ (< 200 kom/ $\mu$ l) zapewne dlatego, że grupa ta liczyła tylko 4 pacjentów. Proteinurię stwierdzono w badaniu ogólnym moczu u 8 pacjentów (6,7 %) zakażonych HIV-1 i u żadnej osoby z grupy kontrolnej. Jednocześnie wykazano także istotnie statystycznie wyższe stężenie cystatyny C w moczu i wyższą wartość UCCR u pacjentów z białkomoczem.

Kamicę nerkową stwierdzono u 10 osób (17,9 %) pacjentów spośród 56 osób, u których przeprowadzono USG jamy brzusznej. Stwierdzono także statystycznie wyższe stężenie cystatyny C w moczu u pacjentów z kamicą nerkową w porównaniu do osób bez kamicy.

Uzyskano nieco wyższe wartości cystatyny C w moczu w grupie osób zakażonych HIV-1 w porównaniu z kontrolą oraz u pacjentów z wykrywalną wiremią HIV w porównaniu z grupą osób z niewykrywalnym HIV-RNA w osoczu. Nie były to jednak różnice istotne statystycznie. Nie wykazałam istotnych statystycznie różnic w stężeniu cystatyny C w moczu pomiędzy grupami leczonych i nieleczonych ARV i w grupie kontrolnej oraz między grupami leczonych tenofowirem i leczonych inhibitorami proteazy.

Stwierdzono znamienne wyższe stężenie cystatyny C w moczu u pacjentów z pośrednią liczbą limfocytów T CD4+ (czyli między 200 a 499 kom/ $\mu$ l) w odniesieniu do grupy pacjentów z wysoką liczbą limfocytów T CD4+ (>500 kom/ $\mu$ l). Nie obserwowalam takiej korelacji u pacjentów z najniższą liczbą limfocytów T CD4+ (< 200 kom/ $\mu$ l), zapewne dlatego, że grupie tej znalazło się tylko 4 pacjentów. W przypadku wartości wskaźnika UCCR również stwierdziłam podobne zależności, lecz nieistotne statystycznie.

Uzyskane wartości cystatyny C w surowicy u pacjentów zakażonych HIV-1 i w grupie kontrolnej mieściły się w granicach normy i dlatego różnice statystyczne pomiędzy grupą badaną i kontrolną nie mają w niniejszej pracy istotnego znaczenia w ocenie tego parametru pod kątem upośledzenia funkcji nerek.

Zarówno w całej grupie pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych i nieleczonych antyretrowirusowo nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem ADMA a eGFR liczonym według różnych wzorów. Również nie wykazałam żadnych zależności pomiędzy stężeniem ADMA a nasileniem albuminurii. Wykazano natomiast dodatnią korelację pomiędzy stężeniem ADMA w surowicy a cystatyny C w moczu u osób zakażonych HIV-1.

Stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenia ADMA między osobami zakażonymi HIV-1 leczonymi i nieleczonymi antyretrowirusowo w porównaniu do grupy

kontrolnej. Przy czym nie miał znaczenia rodzaj stosowanych leków antyretrowirusowych. Koinfekcja HCV nie miała w moich badaniach wpływu na parametry funkcji i markery uszkodzenia nerek. Grupa, u której nie wykryto przeciwciał anti-CMV wynosiła tylko 7 osób, więc nie podejmowano analizy statystycznej uzyskanych wyników badań. Nie wykazałam istotnych statystycznie zależności badanych markerów (ADMA, cystatyna C, UCCR) w odniesieniu do wieku, BMI, stosowania narkotyków drogą dożylną w przeszłości, palenia papierosów ani nadciśnienia tętniczego.