

## ROZPRAWA DOKTORSKA – STRESZCZENIE

**lek. med. Agnieszka Bargenda**

“Nowe markery wczesnego uszkodzenia i biozgodności u dzieci z przewlekłą chorobą nerek leczonych zachowawczo i nerkozastępczo”

**Wstęp:** Przewlekłej chorobie nerek (PChN) towarzyszą liczne zaburzenia, obejmujące m.in. przewlekły proces zapalny, dysfunkcję śródbłonna i nasiloną apoptozę. Poszukiwanie nowych markerów powikłań towarzyszących PChN może przyczynić się do szybszej diagnostyki, monitorowania przebiegu choroby oraz udoskonalenia dostępnej terapii, zarówno na etapie leczenia zachowawczego jak i nerkozastępczego. Naskórkowy czynnik wzrostu (epidermal growth factor, EGF) pełni funkcję ochronną w fazie ostrego uszkodzenia nerek oraz stymuluje proces włóknienia tkanki nerkowej w przebiegu PChN. Różnicujący czynnik wzrostu (growth differentiation factor-15, GDF-15) jest uznanym wskaźnikiem śmiertelności i markerem przewlekłego procesu zapalnego u dorosłych przewlekle hemodializowanych. Survivina, będąca białkiem anti-apoptycznym, uczestniczy w regeneracji komórek cewek proksymalnych w przebiegu ostrego uszkodzenia nerek. Żaden z wybranych markerów nie był dotychczas badany u dzieci z przewlekłą chorobą nerek.

**Cel pracy:** Celem pracy była ocena stężeń EGF, GDF-15 i surviviny w surowicy i moczu dzieci z przewlekłą chorobą nerek leczonych zachowawczo i w surowicy pacjentów dializowanych. Analizowano przydatność tych parametrów w ocenie zmian towarzyszących PChN i jako markerów biozgodności w grupie dzieci dializowanych otrzewnowo i hemodializowanych.

**Material:** Badaniem objęto 80 dzieci z PChN w stadiach 1-5, 22 dzieci dializowanych otrzewnowo, 19 pacjentów hemodializowanych oraz 30 dzieci z pierwotnym moczeniem nocnym i prawidłową funkcją nerek, stanowiących grupę kontrolną.

**Metody:** Stężenia EGF, GDF-15 i surviviny oznaczono metodą immunoenzymatyczną (ELISA) w surowicy i moczu chorych w okresie predializacyjnym i w grupie kontrolnej, a u chorych dializowanych - w surowicy.

### **Wyniki:**

U dzieci we wszystkich stadiach PChN obserwowano istotnie wyższe stężenia surviviny w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazano istnienie zależności pomiędzy stężeniem surviviny a stężeniami sFasL i Hsp27 w tej grupie chorych. Siła tej korelacji rosła wraz ze stopniem zaawansowania PChN.

Analiza stężeń surviviny w moczu wykazała ich istotny wzrost u dzieci z PChN w stadiach 3-5 względem grupy kontrolnej, przy jednoczesnym braku korelacji między stężeniem surviviny w moczu a stężeniem surviviny w surowicy.

U dzieci z PChN w stadiach 3-5 leczonych zachowawczo frakcyjne wydalanie surviviny z moczem było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej i osiągało wartości powyżej 1%.

Wśród dzieci przewlekle dializowanych stwierdzono w surowicy istotnie wyższe stężenia surviviny i GDF-15 oraz istotnie niższe stężenie EGF, w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenia surviviny i GDF-15 w grupie dzieci hemodializowanych były istotnie wyższe niż w grupie dzieci dializowanych otrzewnowo, w przeciwieństwie do stężenia EGF w surowicy, które w grupie dzieci hemodializowanych było niższe niż w grupie dzieci dializowanych otrzewnowo.

### **Wnioski:**

1. Podwyższone stężenia surviviny w surowicy i w moczu dzieci we wszystkich stadiach PChN odzwierciedlają nasilenie procesu apoptozy w tej grupie chorych.
2. Frakcyjne wydalanie surviviny z moczem może być skutecznym narzędziem w ocenie stopnia uszkodzenia cewek nerkowych w populacji dziecięcej z PChN.
3. Zwiększone stężenia surviviny i GDF-15 w surowicy pacjentów przewlekle dializowanych wskazują na jednoczesną stymulację stanu zapalnego i apoptozy, bardziej nasiloną w przypadku hemodializoterapii.
4. Obniżone stężenia EGF w surowicy dzieci leczonych przewlekle dializami odzwierciedlają upośledzenie mechanizmów obronnych przeciw bioniezdobnym błonom i płynom dializacyjnym.
5. Zróżnicowanie stężeń powyższych parametrów między pacjentami leczonymi nerkozastępczo różnymi metodami wskazuje na większą biozgodność dializy otrzewnowej w porównaniu z hemodializą.
6. Survivina, GDF-15 i EGF mogą służyć jako nowe markery biozgodności w grupie dzieci przewlekle dializowanych.

## DISSERTATION – ABSTRACT

**lek. med. Agnieszka Bargenda**

“Novel markers of early injury and biocompatibility in children with chronic kidney disease treated conservatively and on dialysis”

**Introduction:** Chronic kidney disease (CKD) is associated with numerous disturbances, including chronic inflammation, epithelial dysfunction and aggravated apoptosis. The search for novel biomarkers of the above mentioned complications is dictated by the need for diagnostic tools at the early stages of CKD, monitoring the course of the disease, and for the optimization of the available conservative treatment and dialysis. Epidermal growth factor (EGF) plays a protective role in the acute phase of kidney injury, while stimulating fibrosis of the renal parenchyma. Growth differentiation factor (GDF-15) is an acknowledged predictor of mortality and marker of chronic inflammation in patients on chronic hemodialysis. Survivin is an anti-apoptotic protein, engaged in the process of regeneration of proximal tubule cells after acute kidney injury. None of the selected markers has been the subject of investigation in children with chronic kidney disease.

**Aim of study:** The aim of study was to assess the serum and urine concentrations of EGF, GDF-15 and survivin in children with chronic kidney disease treated conservatively and by dialysis in order to evaluate their applicability as biomarkers of CKD-associated abnormalities and as biocompatibility indices in children on chronic peritoneal and hemodialysis.

**Material:** 80 children with CKD stage 1-5, 22 children on peritoneal dialysis and 19 patients on hemodialysis were enrolled in the study. 30 children with monosymptomatic nocturnal enuresis and normal kidney function served as a control group.

**Methods:** Concentrations of GDF15, EGF and survivin were assessed by ELISA in serum and urine in pre-dialysis patients and in the control group, in patients on chronic dialysis - only in serum.

### **Results:**

In children with all stages of CKD serum concentrations of survivin were higher compared to the control group. The significant correlation between survivin and sFas and Hsp27 was observed and its strength increased with the severity of CKD.

Urine concentrations of survivin in children with stages 3-5 of CKD were significantly higher than in controls. In children with advanced CKD treated conservatively the fractional excretion of survivin in urine was increased compared to the control group and exceeded the value of 1%.

Among children on chronic dialysis, serum concentrations of survivin and GDF-15 were significantly higher, whereas serum concentrations of EGF were significantly lower, than in

controls. Median values of concentrations of survivin and GDF-15 in children on hemodialysis were higher than in children on peritoneal dialysis, in opposition to concentrations of EGF, which were lower in patients on hemodialysis than in patients on peritoneal dialysis.

### **Conclusions:**

1. Elevated concentrations of survivin in serum and urine reflect aggravated process of apoptosis in children with all stages of chronic kidney disease.
2. Fractional excretion of surviving in urine might serve as a diagnostic tool in the assessment of tubule dysfunction in children with CKD.
3. Elevated serum concentrations of survivin and GDF-15 in children on chronic dialysis indicate simultaneous stimulation of processes of the apoptosis and the inflammation, more pronounced in patients on hemodialysis.
4. Decreased serum concentrations of EGF in children on chronic dialysis reflect the impairment of protective mechanisms against bioincompatible dialyzer membranes and peritoneal fluids.
5. Diversification of above mentioned parameters according to the dialysis method suggests that peritoneal dialysis is more biocompatible than hemodialysis.
6. Survivin, GDF-15 and EGF may serve as novel markers of biocompatibility in children on chronic dialysis.