

XI. STRESZCZENIE

WSTĘP: Idiopatyczny zespół nerczycowy (IZN) jest najczęstszą pierwotną glomerulopatią u dzieci. W jego przebiegu występują u pacjentów zaburzenia gospodarki białkowej, lipidowej, skłonność do nawracających infekcji. Obserwuje się również powikłania stosowanej terapii takie jak: nadciśnienie tętnicze, nadmierny przyrost masy ciała. Wszystkie te czynniki zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, mogą również wpływać na proces przyspieszonej kalcyfikacji błony środkowej naczyń tętniczych prowadząc do narastania ich sztywności. Dodatkowo występująca w IZN utrata z moczem niskocząsteczkowych białek takich jak fetuina-A i albumina, które pełnią funkcję inhibitorów procesu kalcyfikacji tkanek miękkich, może prowadzić do nasilenia powyższych procesów.

Pomiar szyjno-udowej (aortalnej) prędkości fali tętna (ang. Carotid-femoral pulse wave velocity; cfPWV) jest referencyjną metodą służącą do oceny sztywności ściany naczyń tętniczych. Udowodniono, że wzrost cfPWV jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań w układzie sercowo-naczyniowym. Pojedyncze doniesienia sugerują możliwość zwiększenia cfPWV w IZN u dzieci, jednak nadal brakuje bardziej kompleksowej oceny tego zjawiska i czynników na nie wpływających w tej grupie chorych.

Celem pracy były:

1. Ocena prędkości fali tętna, jako markera sztywności naczyń tętniczych w różnych fazach choroby w porównaniu do wartości obserwowanych u dzieci zdrowych.
2. Określenie stężenia fetuiny-A, głównego inhibitora wapnienia tkanek miękkich i jego wpływu na stopień zeszywnienia naczyń tętniczych, w różnych fazach choroby.
3. Ocena związku czasu trwania choroby, liczby jej nawrotów, wartości ciśnienia tętniczego oraz parametrów antropometrycznych z prędkością fali tętna, jako wykładnikiem sztywności naczyń tętniczych.
4. Ocena wpływu czynników biochemicznych na sztywność naczyń tętniczych, mierzoną prędkością fali tętna, u dzieci w różnych fazach idiopatycznego zespołu nerczycowego.
5. Ocena możliwości wykorzystania pomiaru prędkości fali tętna jako markera ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych.
6. Podjęcie próby uzasadnienia celowości badań dotyczących oceny stopnia zeszywnienia naczyń tętniczych i ich monitorowania z możliwością profilaktyki i leczenia u dzieci chorych na idiopatyczny zespół nerczycowy

METODY: Badaniem objęto 48 dzieci z IZN w wieku 4,05-17,9 lat (średnio $9,44 \pm 4,34$). Badania wykonano podczas ostrego rzutu choroby (u 35 pacjentów – grupa R1) oraz w trakcie biochemicznej i klinicznej remisji choroby (32 pacjentów- grupa R2). U 19 chorych pomiary wykonano zarówno w trakcie rzutu jak i w remisji choroby. Wszyscy chorzy mieli prawidłową funkcję nerek. Grupę kontrolną stanowiło 22 dzieci w wieku 5,2-11,17 lat

(średnio $7,37 \pm 1,72$) z monosymptomatycznym moczeniem nocnym, z prawidłową funkcją nerek, bez żadnych chorób ostrych i przewlekłych, nie przyjmujących na stałe leków.

U wszystkich pacjentów oceniono wybrane czynniki kliniczne i biochemiczne, oznaczono stężenie fetuiny-A w surowicy oraz wykonano pomiar prędkości fali tętna cfPWV za pomocą aparatu SphygmoCor® firmy AtCor®. Wyliczono wskaźnik prędkości fali tętna do wzrostu. Uzyskane dane poddano analizie statystycznej.

WYNIKI: Pacjenci z IZN mieli istotnie wyższe cfPWV zarówno w rzucie jak i w remisji choroby w stosunku do dzieci zdrowych z grupy kontrolnej. Podobne korelacje obserwowano w przypadku skurczowego ciśnienia tętniczego, średniego ciśnienia tętniczego (MAP) oraz stężenia fetuiny-A. Prędkość fali tętna, w ostrym rzucie choroby, korelowała dodatnio z masą ciała, BMI, z ciśnieniem tętniczym skurczowym, rozkurczowym, średnim i ciśnieniem tętna, ujemna korelacja natomiast wystąpiła z stężeniem fosforu w surowicy. Prędkość fali tętna, w remisji choroby, dodatnio korelowała z masą ciała, resztkowym białkomoczem, stężeniem cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, ujemną korelację wykazano także z stężeniem fosforu. Wskaźnik prędkości fali tętna normalizowany do wzrostu, w remisji choroby, wykazywał dodatnią korelację ze stężeniami cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu oraz fosfatazy alkalicznej. Ciśnienie skurczowe w rzucie choroby oraz masa ciała i stężenie cholesterolu całkowitego w remisji były niezależnymi czynnikami ryzyka zwiększenia prędkości fali tętna. Stężenie cholesterolu całkowitego w remisji choroby było też niezależnym czynnikiem ryzyka podwyższenia wskaźnika prędkości fali tętna do wzrostu.

WNIOSKI:

- I. Znaczące przyspieszenie prędkości fali tętna, obserwowane u pacjentów z idiopatycznym zespołem nerczycowym, wskazuje na narażenie tej grupy chorych na możliwość przedwczesnego wystąpienia powikłań w układzie sercowo-naczyniowym.
- II. Pomimo istotnego obniżenia stężenia fetuiny-A u badanych dzieci z IZN, nie potwierdzono jednak znaczącego wpływu niedoboru, tego głównego inhibitora wapnienia tkanek miękkich, na przyspieszenie fali tętna w badanej populacji.
- III. Wykazanie istotnego wpływu modyfikowalnych czynników takich jak: ciśnienie tętnicze, masa ciała i zaburzenia gospodarki lipidowej na sztywność naczyń tętniczych, może przyczynić się do podjęcia odpowiednio wczesnej interwencji diagnostyczno-terapeutycznej poprawiającej rokowanie u pacjentów z IZN.
- IV. Metoda pomiaru aortalnej prędkości fali tętna może być przydatna w ocenie stanu naczyń i ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym. Ze względu na powtarzalność i nieinwazyjność badania jest ono szczególnie cenne w praktyce pediatrycznej.

XII. SUMMARY:

INTRODUCTION: Idiopathic nephrotic syndrome (INS) is the most common primary glomerulopathy in children. Disorders of protein and lipid metabolism typically occur in the course of this disease, there is also tendency to recurrent infections. Complications of treatment are also observed, such as: hypertension, excessive weight gain. All these factors increase the risk of cardiovascular complications, they can also affect the accelerated calcification process of the medial arterial membrane leading to the increased arterial stiffness. Additionally urinary loss of low molecular weight proteins such as fetuin-A and albumin, which act as inhibitors of the soft tissue calcification, may lead to intensification of this process.

Measurement of cervical-femoral (aortic) pulse wave velocity (cfPWV) is a reference method for assessing arterial wall stiffness. Increased cfPWV is been proven to be an independent factor of cardiovascular risk. There are few reports that suggest the possibility of increased cfPWV in children with IZN, but there is still lack of a more comprehensive assessment of occurrence of increased arterial stiffness and factors affecting it in this group of patients.

The aim of the study was:

1. Evaluation of the pulse wave velocity as a marker of arterial stiffness in different stages of the disease in comparison to those observed in healthy children.
2. Determination of the concentration of fetuin-A, the main soft tissue calcification inhibitor and its effect on the degree of arterial stiffness in various stages of the disease.
3. Evaluation of the relationship between the duration of the disease, the number of relapses, blood pressure and anthropometric parameters with the pulse wave velocity, as a marker of arterial stiffness.
4. Assessment of the influence of biochemical factors on arterial stiffness, measured by the pulse wave velocity, in children in various phases of idiopathic nephrotic syndrome.
5. Evaluation of pulse wave velocity measurement as a marker of cardiovascular risk in this group of patients.
6. Assessment of a purpose of further studies on the method as a target for prophylactic and therapeutic interventions in children with INS.

METHODS: The study included 48 children with INS aged 4.05-17.9 years (mean 9.44 ± 4.34). The measurements were performed during acute relapse (in 35 patients - R1 group) and during biochemical and clinical remission of the disease (32 patients - group R2). In 19 patients, measurements were made both during the relapse and in the remission of the disease. All patients had normal kidney function. The control group consisted of 22 children aged 5.2-11.17 years (mean 7.37 ± 1.72) with monosymptomatic nocturnal enuresis, with normal renal function, without any acute and chronic diseases, not taking any medications.

Selected clinical and biochemical factors were evaluated in all patients, the concentration of fetuin-A in the serum was determined and the cfPWV was measured using the AtCor® SphygmoCor® device. The pulse wave velocity for height rate was calculated. The obtained data was subjected to statistical analysis.

RESULTS: The patients with INS had significantly higher cfPWV in both the relapse and the remission of the disease in relation to healthy children from the control group. Similar correlations were observed with systolic arterial pressure and mean arterial pressure (MAP) and fetuin-A levels. The pulse wave velocity, in the acute relapse, correlated positively with body weight, BMI, with systolic, diastolic, mean and pulse pressure, and negatively with serum phosphorus concentration. The pulse wave velocity in remission of the disease positively correlated with body weight, residual proteinuria, total cholesterol, LDL cholesterol and negatively with phosphorus concentration. Pulse wave velocity to height rate in remission of the disease, showed a positive correlation with total cholesterol, LDL-cholesterol and alkaline phosphatase. Systolic pressure in relapse, and body weight and total cholesterol in remission were independent risk factors for increased pulse wave velocity. Total cholesterol in remission was also an independent risk factor for increasing of the pulse wave velocity to height rate.

CONCLUSIONS:

I. Increased pulse wave velocity observed in patients with idiopathic nephrotic syndrome indicates the possibility of premature cardiovascular complications in this group of patients.

II. In spite of the significant decrease in fetuin-A concentration in subjects with INS, no significant influence of deficiency of this main soft tissue calcification inhibitor, on acceleration of the pulse wave velocity in this population was confirmed.

III. Observed significant impact of the modifiable risk factors such as arterial pressure, body weight and disturbances of lipid metabolism on arterial stiffness, may contribute to early diagnostic and therapeutic interventions improving the prognosis in patients with INS.

IV. Measurement of the aortic pulse wave velocity may be useful in assessing vascular status and the risk of cardiovascular complications in children with idiopathic nephrotic syndrome. Due to the repeatability and non-invasive nature of the method, it is particularly valuable in pediatric practice.