

**Lek. Magdalena Okarska-Napierała**

**WYBRANE OSOCZOWE MARKERY  
POWIKŁAŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH U DZIECI  
Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBAŃ NEREK  
STRESZCZENIE**

**Rozprawa na stopieŃ naukowy doktora nauk medycznych  
w zakresie medycyny**

**Promotor: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska**

**Promotor pomocniczy: dr n. med. Piotr Skrzypczyk**

**Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny**



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą I Wydziału Lekarskiego**

**Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

**Warszawa 2018**

**WYBRANE OSOCZOWE MARKERY  
POWIKŁAŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH  
U DZIECI Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBAŃ NEREK**

**STRESZCZENIE**

**Wstęp**

Powikłania sercowo-naczyniowe zaczynają rozwijać się już na wczesnym etapie przewlekłej choroby nerek (PChN) i stanowią wiodącą przyczynę śmiertelności w tej grupie chorych. U dzieci z PChN ocena ryzyka sercowo-naczyniowego jest trudna z uwagi na podstępny przebieg powikłań oraz bardzo rzadkie występowanie nagłych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Z tego powodu tak istotne jest poszukiwanie markerów wczesnego uszkodzenia sercowo-naczyniowego w przebiegu PChN w populacji pediatrycznej.

**Cele**

Celem głównym pracy była ocena przydatności diagnostycznej wybranych osoczowych markerów powikłań sercowo-naczyniowych u dzieci z PChN. Cele szczegółowe obejmowały:

1. Ocenę uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego u dzieci z PChN na podstawie badania echokardiograficznego oraz nieinwazyjnych badań budowy i funkcji naczyń tętniczych;
2. Ocenę zależności między stężeniem NT-proBNP a występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych u dzieci z PChN;
3. Ocenę zależności między stężeniami czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23) oraz rozpuszczalnego białaka Klotho (sKI) a występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych u dzieci z PChN;
4. Ocenę zależności między stężeniem renalazy a występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych u dzieci z PChN;
5. Ocenę zależności między stężeniem kopeptyny a występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych u dzieci z PChN.

**Materiał i metody**

Badaniem objęto dzieci z PChN w stadiach G2-G5 pozostające pod opieką Katedry i Kliniki Pediatrii i Nefrologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. U dzieci przeprowadzono badania uszkodzenia sercowo-naczyniowego:

1. Pomiar obwodowego ciśnienia tętniczego;
2. Badanie ultrasonograficzne grubości blaszki środkowej i wewnętrznej ściany tętnicy szyjnej (ang. *carotid intima media thickness*, cIMT) przy użyciu liniowej głowicy o częstotliwości 13 MHz na aparacie USG Aloka, Prosound Alpha6 (Hitachi Aloka Medical, Mitaka, Japonia);
3. Analizę fali tętna (ang. *pulse wave analysis*, PWA) oraz pomiar prędkości fali tętna (ang. *pulse wave velocity*, PWV) mierzone przy użyciu tonometrii aplanacyjnej na aparacie Sphygmocor (AtCor Medical, Australia);
4. Przekłatkowe badanie echokardiograficzne (ECHO) wykonywane przy pomocy głowicy sektorowej S5-1 aparatu iE33 (Philips, Holandia).

U dzieci objętych badaniem analizie poddano również parametry kliniczne i laboratoryjne, z uwzględnieniem następujących potencjalnych osoczowych markerów uszkodzenia sercowo-naczyniowego:

1. NT-proBNP oznaczany enzymoimmunologiczną metodą kanapkową (ELISA) za pomocą aparatu VIDAS;
2. sKI oznaczany metodą ELISA z użyciem odczynników firmy Immuno-Biological Laboratories (IBL);
3. FGF23 (postać FGF23 *intact* oraz FGF23 *C-terminal*) oznaczane metodą ELISA z użyciem przeciwciał poliklonalnych firmy Immutopics;
4. Renalaza oznaczana metodą ELISA z użyciem odczynników firmy Cloud-Clone Corp;
5. Kopeptyna oznaczana metodą ELISA z użyciem odczynników firmy Phoenix Pharmaceuticals.

Wyniki powyższych badań przeprowadzonych u dzieci chorych odnoszono do wyników uzyskanych w grupie kontrolnej dzieci zdrowych. Analizie poddano również korelacje pomiędzy wymienionymi markerami biochemicznymi a wykładnikami uszkodzenia sercowo-naczyniowego. Do obliczeń zastosowano program Statistica 12.5 firmy STATSOFT (StatSoft, College 265 Station, TX). Za próg istotności statystycznej przyjęto  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Badaniem objęto 38 dzieci z PChN (17 dziewcząt, 11 chłopców) w wieku  $12,23 \pm 4,19$  lat (średnia wartość szacowanego przesączania kłębuszkowego eGFR  $43,73 \pm 27,3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oraz 38 dzieci zdrowych (średnia wartość eGFR  $100,58 \pm 13,2$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Grupa badana i kontrolna nie różniły się od siebie istotnie w zakresie rozkładu płci, wieku, a także indeksu masy ciała (BMI).

W grupie badanej wartości zarówno ciśnienia tętniczego obwodowego, jak i centralnego, były istotnie wyższe niż w grupie dzieci zdrowych. Markery sztywności naczyń: wskaźnik wzmocnienia skorygowany do częstości serca 75/min (AIx75HR) oraz prędkość fali tętna (PWV *Z-score*) były istotnie wyższe u dzieci z PChN w stosunku do dzieci zdrowych (odpowiednio:  $12,35 \pm 18,9$  vs  $3,5 \pm$

11,71 [%],  $p = 0,03$  oraz  $-0,37 \pm 1,27$  vs  $-1,1 \pm 0,99$ ,  $p = 0,02$ ). Podobnie, odchylenie standardowe cIMT (cIMT *Z-score*) było znacząco wyższe u dzieci chorych niż u ich zdrowych rówieśników ( $1,77 \pm 1,2$  vs  $0,85 \pm 0,84$ ,  $p = 0,01$ ). Indeks masy lewej komory serca (LVMI) był wyższy u dzieci z PChN ( $30,47 \pm 8,68$  vs  $25,57 \pm 6,7$  [g/m<sup>2</sup>],  $p = 0,02$ ). Ponadto u dzieci chorych stwierdzono następujące odchylenia w parametrach echokardiograficznych: przyspieszoną maksymalną prędkość napływu mitralnego po skurczu przedsionka (A), obniżony wskaźnik E/A, wydłużony czas deceleracji fali wczesnego napływu mitralnego (Edt) oraz czas trwania skurczu izowolumetrycznego (IVCT), a także obniżone wartości w pomiarach maksymalnej prędkości fali wczesno-rozkurczowej metodą Tissue Doppler (E' med i E' lat).

Wartość NT-proBNP była podwyższona u 16 dzieci chorych, a u 3 przekraczała górną granicę normy ponad 10-krotnie. Stężenie NT-proBNP u dzieci z PChN korelowało ze wskaźnikami sztywności: AP/PP ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,02$ ) i P1/P2 ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,02$ ), wartością cIMT *Z-score* ( $r = 0,5$ ,  $p = 0,02$ ) oraz parametrami echokardiograficznymi: E' med ( $r = -0,47$ ,  $p = 0,01$ ) i E/E' med ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,07$ ).

Wartości stężenia FGF23 *intact* oraz FGF23 *C-terminal* były znacząco wyższe (odpowiednio  $188,6 \pm 284,1$  vs  $41,5 \pm 14,8$  [pg/ml],  $p = 0,01$  oraz  $241,9 \pm 178,1$  vs  $107,4 \pm 102,4$  [RU/l],  $p = 0,01$ ), a wartość stężenia sKl znacząco niższa ( $1507,8 \pm 835,6$  vs  $2636,8 \pm 1650,7$  [pg/ml],  $p = 0,01$ ) u dzieci z PChN w porównaniu do grupy kontrolnej. Stwierdzono bardzo zbliżone korelacje pomiędzy obydwoma postaciami FGF23 a parametrami gospodarki wapniowo-fosforanowej, natomiast nie wykazano zależności pomiędzy FGF23 a wykładnikami uszkodzenia układu naczyniowego ani masą lewej komory serca. FGF23 *intact* korelował z pojedynczymi wskaźnikami dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej serca. sKl korelował z licznymi parametrami uszkodzenia sercowo-naczyniowego: obwodowym i centralnym ciśnieniem tętniczym ( $r =$  od  $-0,43$  do  $-0,56$ ,  $p < 0,05$ ), PWV *Z-score* ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ) oraz wykładnikami przerostu lewej komory serca: LVPWd ( $r = -0,38$ ,  $p = 0,03$ ), LVMI ( $r = -0,54$ ,  $p = 0,01$ ) oraz LVMI *Z-score* ( $r = -0,56$ ,  $p = 0,01$ ).

Stężenie renalazy było wyższe u dzieci chorych w porównaniu do dzieci zdrowych ( $59,45 \pm 23,25$  vs  $27,2 \pm 5,15$  [μg/ml],  $p = 0,01$ ). Wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem renalazy a PWV *Z-score* ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,04$ ) oraz znaczącą zależność pomiędzy stężeniem renalazy i E' med ( $r = -0,46$ ,  $p = 0,02$ ) oraz czasem trwania rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT) ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,02$ ).

Między grupami badaną i kontrolną nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie stężenia kopeptyny ( $0,72 \pm 0,34$  vs  $0,84 \pm 0,33$ ,  $p = 0,09$ ). Nie wykazano również zależności pomiędzy wartością kopeptyny a wykładnikami uszkodzenia sercowo-naczyniowego w grupie dzieci z PChN.

## Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników można sformułować następujące wnioski:

1. Dzieci z PChN w porównaniu do zdrowych rówieśników charakteryzują się wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego centralnego, większą sztywnością naczyń tętniczych, podwyższoną grubością kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa tętnic szyjnych wspólnych, a także wyższą masą lewej komory i upośledzoną czynnością rozkurczową serca;
2. U dzieci z PChN wartość NT-proBNP koreluje ze wskaźnikami sztywności naczyń oraz wartością cIMT, a także z niektórymi wykładnikami dysfunkcji rozkurczowej serca;
3. FGF23 u dzieci z niezaawansowanym uszkodzeniem układu sercowo-naczyniowego w przebiegu PChN koreluje jedynie z pojedynczymi wykładnikami dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej serca. Inaczej, białko sKI koreluje z wartościami obwodowego i centralnego ciśnienia tętniczego, sztywnością naczyń, a także wskaźnikami przerostu lewej komory serca już na wczesnym etapie uszkodzenia sercowo-naczyniowego;
4. Stężenie renalazy koreluje ze sztywnością tętnic oraz pojedynczymi parametrami dysfunkcji rozkurczowej serca u dzieci z PChN;
5. Wartość kopeptyny nie koreluje z parametrami uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego u dzieci z PChN;
6. Białko sKI wydaje się czułym markerem wczesnego uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego u dzieci z PChN i może znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej. Podwyższone stężenia NT-proBNP oraz renalazy mogą wskazywać na sztywność naczyń i dysfunkcję rozkurczową serca w tej grupie chorych. FGF23 u dzieci z PChN może być niewystarczająco czułym markerem powikłań sercowo-naczyniowych na wczesnym etapie ich rozwoju. Przydatność diagnostyczna kopeptyny jako markera uszkodzenia sercowo-naczyniowego w przebiegu PChN u dzieci wydaje się niska.

Krzysztof Paweł Jankowski  
mopel o. napiewke