

Beata Banaszak

N-końcowy propeptyd prokolagenu typu III/kreatynina (PIIINP/Cr) oraz transformujący czynnik wzrostu beta/kreatynina (TGF-β/Cr) w moczu u dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym leczonych kortykosteroidami oraz cyklosporyną A

Urinary procollagen III aminoterminal propeptide/creatinine (PIIINP/Cr) ratio and transforming growth factor beta/creatinine (TGF-β/Cr) ratio in children with idiopathic nephrotic syndrome on corticosteroid and cyclosporine A treatment

Katedra i Klinika Pediatrii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach. Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Ziara

Adres do korespondencji: Beata Banaszak, Katedra i Klinika Pediatrii, ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze, tel./faks: +48 32 370 42 83, +48 32 370 42 92, e-mail: beata.banaszak@op.pl

Streszczenie

Idiopatyczny zespół nerczycowy jest najczęstszą nefropatią wieku rozwojowego, standardowo leczoną glikokortykosteroidami, a w określonych sytuacjach – cyklosporyną A. Istnieją obawy, że zarówno białkomocz towarzyszący chorobie, jak i terapia cyklosporyną A, przy współdziale transformującego czynnika wzrostu beta (TGF-β), mogą prowadzić do depozycji kolagenu typu III, syntetyzowanego jako prokolagen zawierający N-końcowy propeptyd (PIIINP), w obrębie śródmiąższu nerek. **Celem pracy** była ocena stężeń TGF-β oraz PIIINP indeksowanych do stężenia kreatyniny (Cr) w moczu dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym w okresie remisji, leczonych kortykosteroidami oraz cyklosporyną A. **Materiał i metoda:** W badaniu uczestniczyło 20 dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym w fazie remisji leczonych prednizonem w wieku 6,87 [rozstęp międzykwartylowy (IQR): 6,37] roku, 21 dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym w fazie remisji leczonych cyklosporyną A w wieku 9,66 (IQR: 5,0) roku oraz 21 zdrowych dzieci z grupy kontrolnej w wieku 7,16 (IQR: 9,0) roku. W pierwszej porannej porcji moczu oznaczano wskaźniki: TGF-β/Cr, PIIINP/Cr, uzyskane wyniki porównywano za pomocą testu U Manna–Whitneya przy poziomie istotności $p \leq 0,05$. **Wyniki:** Wskaźnik PIIINP/Cr był istotnie wyższy u dzieci leczonych cyklosporyną A w porównaniu z grupą kontrolną [3,44 (2,5) vs 1,12 (0,96) μg/mmol], $p = 0,000$, jak również u dzieci leczonych prednizonem w odniesieniu do grupy kontrolnej [1,33 (1,58) vs 1,12 (0,96) μg/mmol], $p = 0,042$. Wskaźnik TGF-β/Cr był istotnie wyższy jedynie u dzieci leczonych cyklosporyną A w porównaniu z grupą kontrolną [4,03 (3,25) vs 2,33 (1,62) μg/mmol], $p = 0,004$. **Wnioski:** Podwyższona wartość wskaźnika PIIINP/Cr w moczu dzieci leczonych zarówno kortykosteroidami, jak i cyklosporyną A może wskazywać na obecność włóknienia w idiopatycznym zespole nerczycowym. Podwyższone wskaźniki TGF-β/Cr i PIIINP/Cr w moczu u dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym leczonych cyklosporyną A mogą być odzwierciedleniem nefrotoksyczności leku.

Słowa kluczowe: idiopatyczny zespół nerczycowy (IZN), włóknienie śródmiąższowe, cyklosporyna A (CsA), transformujący czynnik wzrostu beta (TGF-β), N-końcowy propeptyd prokolagenu typu III (PIIINP)

Abstract

Idiopathic nephrotic syndrome is a common nephropathy in children basically treated with corticosteroids and, in some cases, with cyclosporin A. There are concerns that proteinuria itself and cyclosporin A could cause renal fibrosis via activation of transforming growth factor beta (TGF-β), which may stimulate deposition of collagen type III, synthesised as procollagen III amino terminal propeptide (PIIINP). **The aim of this study** was to assess urinary TGF-β and PIIINP to creatinine (Cr) ratio as markers of renal fibrosis in children with idiopathic nephrotic syndrome put on corticosteroid and cyclosporin A treatment. **Materials and methods:** The study comprised 20 children with idiopathic nephrotic syndrome in remission on prednisone, aged 6.87 years [interquartile range (IQR): 6.37]; 21 children with idiopathic nephrotic syndrome in remission on cyclosporin A, aged 9.66 years (IQR: 5.0); and 21 healthy subjects, aged 7.16 years (IQR: 9.0). First morning urinary PIIINP/Cr and TGF-β/Cr were obtained and compared with Mann–Whitney U test, with the level of significance at $p \leq 0.05$. **Results:** PIIINP/Cr ratio was significantly elevated in the cyclosporin A group [3.44 (2.5) vs. 1.12 (0.96) μg/mmol], $p = 0.000$, as well as in the prednisone

group when compared to controls [1.33 (1.58) vs. 1.12 (0.96) μg/mmol], $p = 0.042$. The TGF-β/Cr ratio was significantly higher only in the cyclosporin A group when compared to controls [4.03 (3.25) vs. 2.33 (1.62) μg/mmol], $p = 0.004$. **Conclusions:** Increased urinary PIIINP/Cr ratio in children with idiopathic nephrotic syndrome either on steroid or on cyclosporin A therapy may suggest that renal fibrosis is a process generally involved in idiopathic nephrotic syndrome. Elevated urinary TGF-β/Cr and PIIINP/Cr ratios in patients with idiopathic nephrotic syndrome on cyclosporin A may reflect nephrotoxicity of this drug.

Keywords: idiopathic nephrotic syndrome, interstitial fibrosis, cyclosporine A, transforming growth factor beta, procollagen type III aminoterminal propeptide

WPROWADZENIE

Zespół nerczycowy (ZN) jest stanem klinicznym charakteryzującym się współwystępowaniem białkomoczu, hipoalbuminemii, hiperlipidemii oraz obrzęków^(1,2). Idiopatyczny zespół nerczycowy (IZN) stanowi najczęstszą przyczynę ZN u dzieci^(1,2). W badaniu International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC), przeprowadzonym w latach 70. ubiegłego wieku, w materiale biopsyjnym nerek dzieci z ZN dominował obraz zmian minimalnych (*minimal change nephrotic syndrome*, MCNS)^(3,4). Brak istotnych nieprawidłowości w mikroskopie świetlnym w połączeniu z obserwowanym stopniem wyrostków stopowatych podocytów w mikroskopie elektronowym wskazuje na znaczenie dysfunkcji błony szczylinowej bariery filtracyjnej kłębuszków nerkowych dla wystąpienia białkomoczu w IZN⁽⁵⁾. Według hipotezy Shalhoub, sformułowanej w 1974 roku, IZN kojarzony jest z obecnością krążących czynników przepuszczalności białka, inicjujących dysfunkcję podocytów⁽⁶⁾. Wśród kandydatów do roli krążących czynników przepuszczalności białka znajdują się molekuly powiązane z aktywnością układu immunologicznego^(7,8). Teoria o czynnościowym podłożu zaburzeń w IZN w istotny sposób rzutuje na leczenie oraz rokowanie w tym schorzeniu. Strategia terapeutyczna w IZN w pierwszej linii jest oparta na glikokortykosteroidach^(9,10). W badaniu ISKDC dobrą odpowiedź na glikokortykosteroidy obserwowano u 93–98% dzieci z MCNS⁽³⁾. U większości dzieci przebieg IZN charakteryzuje się występowaniem okresów remisji i zaostrzeń^(1–4). U pacjentów z częstymi nawrotami oraz u pacjentów steroidozależnych alternatywnym leczeniem jest często cyklosporyna A (CsA)^(9,10). Terapia IZN cechuje się potencjałem immunosupresyjnym, jak również miejscowym działaniem polegającym na stabilizacji błony filtracyjnej i redukcji białkomoczu w przypadku stosowania CsA⁽¹¹⁾. Powszechnie uważa się, że dziecięcy IZN jest chorobą o dobrym rokowaniu pod względem zachowania funkcji nerek dzięki występowaniu okresów remisji wolnych od białkomoczu, a także z uwagi na brak morfologicznych zmian w obrębie kłębuszków nerkowych^(11,12). Istnieją jednak obawy, że zarówno białkomocz w fazie nawrotów, jak i leczenie CsA mogą prowadzić na przestrzeni czasu do nieodwracalnych zmian w obrębie nerek u dzieci z IZN. Literatura dostarcza dowodów na związek białkomoczu z uszkodzeniem podocytów i rozwojem stwardnienia kłębuszków nerkowych, a także przeciążeniem komórek cewek proksymalnych, indukcją procesów zapalnych, a w konsekwencji włóknieniem tkanki śródmiąższowej⁽¹³⁾. W przypadku

CsA znana jest nefrotoksyczność leku wynikająca zarówno ze zmian hemodynamicznych skutkujących aktywacją układu renina–angiotensyna (*renin–angiotensin system*, RAS), jak i z bezpośredniego toksycznego wpływu na komórki cewek nerkowych, prowadzącego do włóknienia śródmiąższowego^(14–16). Ocena mikroskopowa tkanki nerkowej pozyskanej w drodze procedury inwazyjnej pozwala zidentyfikować zjawisko włóknienia. Na uwagę zasługują jednak doniesienia naukowe koncentrujące się na nieinwazyjnych metodach oceny włóknienia nerek na podstawie oznaczania biomarkerów. Postuluje się przydatność oznaczania stężenia transformującego czynnika wzrostu beta (*transforming growth factor β*, TGF-β) w moczu^(17–20). W sytuacji klinicznej związanej z białkomoczem przeciążenie komórek cewki proksymalnej wiąże się z uwolnieniem TGF-β, z kolei podczas leczenia CsA dochodzi do nadmiernej aktywności TGF-β, stymulowanej bezpośrednio przez lek, jak również pośrednio poprzez aktywację RAS^(13,21). TGF-β stymuluje procesy powstawania macierzy pozakomórkowej w śródmiąższu nerek i depozycji kolagenu typu III syntetyzowanego w postaci prokolagenu zawierającego N-końcowy propeptyd (*urinary procollagen III aminoterminal propeptide*, PIIINP)^(13,20,22). Dostępne są prace wskazujące na przydatność oznaczania stężenia PIIINP w moczu jako nieinwazyjnego markera włóknienia tkanki nerkowej^(22–25).

Celem pracy była ocena stężeń TGF-β oraz PIIINP indeksowanych do stężenia kreatyniny (Cr) w moczu jako markerów włóknienia tkanki nerkowej u dzieci z IZN w okresie remisji, leczonych kortykosteroidami oraz CsA, w odniesieniu do zdrowych rówieśników.

MATERIAŁ I METODA

Badanie zostało przeprowadzone w Zabrzu na Oddziale Nefrologii Dzieci Katedry i Kliniki Pediatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w okresie od lipca 2018 do czerwca 2019 roku wśród dzieci z IZN diagnozowanych i leczonych według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej⁽⁹⁾. Kryteria wyłączenia obejmowały dzieci z: wrodzonym ZN, wtórnym ZN, steroidoopornym IZN, IZN leczonym za pomocą terapii alternatywnej wobec kortykosteroidów i CsA. Do grupy kontrolnej zaproszono dzieci zdrowe diagnozowane z powodu niespecyficznych dolegliwości, po wykluczeniu przyczyny organicznej, nieobciążone chorobami przewlekłymi. Charakterystyka przebiegu IZN, zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa

Nefrologii Dziecięcej, wymagała zastosowania następujących definicji: remisja – ślad lub nieobecność białkomoczu przez 3 kolejne dni; steroidowrażliwość – uzyskanie remisji w okresie 6–8 tygodni steroidoterapii; steroidooporność – brak remisji po 6–8 tygodniach steroidoterapii; nawrót – 3 kolejne dni z białkomoczem; częste nawroty – 2 lub więcej nawrotów w okresie 6 miesięcy albo 4 lub więcej nawrotów w ciągu roku; steroidozależność – nawrót podczas redukcji dawki lub do 2 tygodni od zakończenia leczenia prednizonem⁽⁹⁾.

Uczestniczących w projekcie pacjentów ze steroidowrażliwym IZN leczono prednizonem w dawce 60 mg/m²/dobę przez 4–6 tygodni, następnie prednizonem w dawce 40 mg/m²/48 godz. przez 4–6 tygodni, stopniowo redukując dawkę leku do 6. miesiąca terapii. Nawrót leczono prednizonem w dawce 60 mg/m²/dobę do osiągnięcia remisji, następnie prednizonem w dawce 40 mg/m²/48 godz. przez 4 tygodnie, stopniowo redukując dawkę w okresie kolejnych 4 tygodni. Pacjentów z częstymi nawrotami oraz pacjentów steroidozależnych poddawano terapii CsA w dawce 4–6 mg/kg/dobę pod kontrolą stężenia leku. Nawrót u pacjentów leczonych CsA leczono prednizonem zgodnie ze schematem leczenia nawrotu⁽⁹⁾.

Badaniem objęto 20 dzieci z IZN leczonych prednizonem w wieku 6,87 [rozstęp międzykwartylowy (*interquartile range*, IQR): 6,37] roku i 21 dzieci z IZN leczonych w przeszłości prednizonem, aktualnie – ze względu na częste nawroty lub steroidozależność – poddawanych terapii CsA w wieku 9,66 (IQR: 5,0) roku. W grupie kontrolnej znalazło się 21 zdrowych dzieci w wieku 7,16 (IQR: 9,0) roku. Uczestnicy zakwalifikowani do projektu cechowali się negatywnym wywiadem dotyczącym urazów i infekcji, a pacjenci z IZN pozostawali w remisji w okresie 2 tygodni przed badaniem. Protokół badania został zaaprobowany przez Komisję Bioetyczną Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Uzyskano stosowne zgody opiekunów prawnych uczestników badania, jak również samych uczestników w wieku 16 lat lub starszych. Analizie poddano dane kliniczne dotyczące przebiegu IZN, podstawowe parametry laboratoryjne: stężenia sodu, potasu, magnezu, Cr, kwasu moczowego w surowicy, wskaźnik filtracji kłębuszkowej (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) wyliczono ze wzoru Schwartza⁽²⁶⁾. Próbkę moczu pochodzącą z pierwszej porannej mikcji przechowywano w temperaturze –70°C do dalszych oznaczeń. Stężenie PIIINP w moczu oznaczano

metodą immunoenzymatyczną (Cloud-Clone Corp., Houston, TX, USA), czułość zestawu wynosiła 0,129 ng/ml, błąd wewnątrzserijny <10%, a błąd zewnątrzserijny <12%. Stężenie TGF-β oznaczano metodą immunoenzymatyczną (650.010.096, Diaclone SAS, Francja), czułość zestawu wynosiła 8,6 pg/ml, błąd wewnątrzserijny <3,2%, a błąd zewnątrzserijny <4,9%. Stężenie Cr w moczu oznaczano przy użyciu metody Jaffego. Stężenia PIIINP i TGF-β indeksowano do stężenia Cr w moczu (PIIINP/Cr, TGF-β/Cr).

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu STATISTICA (wersja 12, StatSoft, Inc.). Rozkład zmiennych ilościowych sprawdzono testem Shapiro–Wilka. Ze względu na rozkład odbiegający od normalnego dla wybranych parametrów wszystkie dane ilościowe przedstawiono za pomocą mediany i IQR. Analiza porównawcza pomiędzy grupami: uczestników z IZN leczonych kortykosteroidami, uczestników z IZN poddawanych terapii CsA i grupą kontrolną dla zmiennych podlegających rozkładowi normalnemu została przeprowadzona przy zastosowaniu testu *t*-Studenta, natomiast dla zmiennych, których rozkład odbiegał od normalnego – przy zastosowaniu testu *U* Manna–Whitneya. Poziom istotności statystycznej został określony dla $p \leq 0,05$.

WYNIKI

Charakterystykę ogólną oraz wyniki podstawowych badań laboratoryjnych w obrębie badanych grup przedstawiono w tab. 1. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla wieku grup badanych oraz grupy kontrolnej. W żadnej z grup nie obserwowano cech upośledzenia filtracji kłębuszkowej. eGFR w grupie pacjentów poddawanych kortykosteroidoterapii [134 (IQR: 21) ml/min/1,73 m²] był istotnie wyższy względem eGFR w grupie pacjentów leczonych CsA [115 (IQR: 35) ml/min/1,73 m²] oraz eGFR w grupie kontrolnej [111 (IQR: 34) ml/min/1,73 m²], odpowiednio $p = 0,044$ oraz $p = 0,007$. Stężenie kwasu moczowego w surowicy było istotnie wyższe wśród uczestników leczonych CsA [345,0 (IQR: 103,0) μmol/l] w porównaniu z grupą leczoną kortykosteroidami [255,0 (IQR: 86,5) μmol/l] oraz grupą kontrolną [291,0 (IQR: 73,0) μmol/l], odpowiednio $p = 0,001$ oraz $p = 0,024$. Stężenie magnezu w surowicy było istotnie niższe w grupie dzieci leczonych CsA [0,77 (IQR: 0,06) mmol/l] w porównaniu z grupą leczoną kortykosteroidami [0,83 (IQR:

Parametr	Grupa kontrolna			IZN leczony kortykosteroidami			IZN leczony CsA			<i>p</i>		
	<i>n</i>	Mediana	IQR	<i>n</i>	Mediana	IQR	<i>n</i>	Mediana	IQR	Kontrola vs kortykosteroidy	Kontrola vs CsA	Kortykosteroidy vs CsA
Wiek [lata]	21	7,16	9,0	20	6,87	6,37	21	9,66	5,0	0,389	0,473	0,072
GFR [ml/min/1,73 m ²]	21	111,0	34,0	20	134,0	21,0	21	115,0	35,0	0,007	0,606	0,044
Kwas moczowy [μmol/l]	21	291,0	73,0	20	255,0	86,5	21	345,0	103,0	0,240	0,024	0,001
Na [mmol/l]	21	140,0	2,0	20	140,0	2,5	21	140,0	3,0	0,968	0,145	0,208
K [mmol/l]	21	4,38	0,26	20	4,38	0,34	21	4,63	0,38	0,602	0,151	0,109
Mg [mmol/l]	21	0,82	0,05	20	0,83	0,11	21	0,77	0,06	0,927	0,001	0,006

Parametr	IZN leczone kortykosteroidami			IZN leczone CsA			p
	n	Mediana	IQR	n	Mediana	IQR	
Wiek zachorowania na IZN [lata]	20	3,37	1,66	21	3,58	1,50	0,593
Czas trwania IZN [lata]	20	2,12	3,37	21	5,50	5,58	0,005
Liczba nawrotów	20	4,0	5,0	21	8,0	4,0	0,000

Tab. 2. Charakterystyka kliniczna przebiegu IZN w badanych grupach

Wskaźnik	Grupa kontrolna			IZN leczone kortykosteroidami			IZN leczone CsA			p		
	n	Mediana	IQR	n	Mediana	IQR	n	Mediana	IQR	Kontrola vs kortykosteroidy	Kontrola vs CsA	Kortykosteroidy vs CsA
TGF/Cr [μg/mmol]	21	2,33	1,62	20	2,69	3,39	21	4,03	3,25	0,134	0,004	0,434
PIIINP/Cr [μg/mmol]	21	1,12	0,96	20	1,33	1,58	21	3,44	2,50	0,042	0,000	0,028

Tab. 3. Wskaźniki TGF-β/Cr, PIIINP/Cr w moczu w badanych grupach

0,11) mmol/l] oraz grupą kontrolną [0,82 (IQR: 0,05) mmol/l], odpowiednio $p = 0,006$ oraz $p = 0,001$. Nie obserwowano istotnych różnic dla wieku, w którym doszło do ujawnienia się IZN, pomiędzy grupą leczoną kortykosteroidami [3,37 (IQR: 1,66) roku] a grupą leczoną CsA [3,58 (IQR: 1,5) roku], ale czas trwania choroby w momencie badania był istotnie dłuższy dla uczestników poddawanych terapii CsA [5,5 (IQR: 5,58) roku] niż dla uczestników poddawanych terapii kortykosteroidami [2,12 (IQR: 3,37) roku], $p = 0,005$. Również liczba nawrotów IZN była istotnie większa u pacjentów leczonych CsA [8,0 (IQR: 4,0)] w porównaniu z pacjentami leczonych kortykosteroidami [4,0 (IQR: 5,0)], $p = 0,000$ (tab. 2). W tab. 3 przedstawiono wyniki dla wskaźników PIIINP/Cr oraz TGF-β/Cr. Wskaźnik PIIINP/Cr był istotnie wyższy u dzieci leczonych CsA w porównaniu z grupą kontrolną [3,44 (IQR: 2,5) vs 1,12 (IQR: 0,96) μg/mmol], $p = 0,000$, jak również u dzieci leczonych prednizonem w odniesieniu do grupy kontrolnej [1,33 (IQR: 1,58) vs 1,12 (IQR: 0,96) μg/mmol], $p = 0,042$. Co więcej, wskaźnik PIIINP/Cr wśród uczestników poddawanych terapii CsA był istotnie wyższy niż wśród uczestników poddawanych terapii kortykosteroidami [3,44 (IQR: 2,5) vs 1,33 (IQR: 1,58) μg/mmol], $p = 0,028$. Wskaźnik TGF-β/Cr był istotnie wyższy jedynie u dzieci leczonych CsA w porównaniu z grupą kontrolną [4,03 (IQR: 3,25) vs 2,33 (IQR: 1,62) μg/mmol], $p = 0,004$.

OMÓWIENIE

Badanie przeprowadzone wśród dzieci ze steroidowrażliwym IZN miało charakter badania pilotażowego, oceniającego przydatność oznaczania w moczu stężeń PIIINP oraz TGF-β jako substancji pretendujących do roli markerów włóknienia tkanki nerkowej. Wyniki badania zespołu autorki, opartego na analizie próbki moczu pobranej w celu wykluczenia potencjalnego wpływu białkomoczu na uzyskane rezultaty w fazie remisji IZN, wykazały istotnie wyższe wartości wskaźnika PIIINP/Cr u pacjentów leczonych zarówno kortykosteroidami, jak i CsA w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami. Wskaźnik TGF-β/Cr był istotnie wyższy jedynie u dzieci leczonych CsA w porównaniu z grupą kontrolną. Uzyskane rezultaty mogą intrygować w kontekście dotychczasowego postrzegania dziecięcego IZN jako łagodnej choroby przebiegającej z okresami zaostrzeń, ale

również remisji wolnych od białkomoczu, co miałyby stanowić skuteczną ochronę przed rozwojem przewlekłego zapalenia i włóknienia śródmiąższu nerek^(12,13). Przydatność oznaczania wskaźnika PIIINP/Cr w moczu jako biomarkera włóknienia tkanki nerkowej została opisana w literaturze^(22,23,25). El Ghoul i wsp. opisywali korelację pomiędzy wartością wskaźnika PIIINP/Cr w moczu a nasileniem procesów włóknienia w badaniu biopsyjnym nerki, Teppo i wsp. dowodzili w swoim badaniu związku pomiędzy wskaźnikiem PIIINP/Cr w moczu a włóknieniem śródmiąższowym w nerce przeszczepionej u pacjentów dorosłych^(22,23,25). W projekcie zespołu autorki niniejszej pracy znacząco wyższe wartości wskaźnika PIIINP/Cr w moczu dotyczyły zarówno pacjentów poddawanych terapii kortykosteroidami z istotnie krótszym sumarycznym czasem trwania IZN i mniejszą liczbą nawrotów, jak i pacjentów leczonych CsA z większą liczbą nawrotów i dłuższym sumarycznym czasem trwania IZN, co sugeruje, że proces włóknienia był powiązany z IZN niezależnie od stosowanej terapii. Jednak znacząco wyższa wartość wskaźnika PIIINP/Cr w moczu w grupie leczonej CsA w porównaniu z uczestnikami leczonymi kortykosteroidami wskazywała, że zarówno długość trwania IZN i liczba nawrotów, jak i fakt leczenia CsA mogły wpływać na intensywność procesu włóknienia. Istotną rolę w procesie rozwoju włóknienia tkanki śródmiąższowej nerek odgrywa TGF-β⁽¹³⁾. TGF-β, będąc produktem makrofagów oraz komórek cewek proksymalnych poddanych ekspozycji na białkomocz, wykazuje zdolność do stymulacji syntezy i depozycji kolagenu w śródmiąższu nerek^(13,20). Susianti i wsp. stwierdzili, że stężenie TGF-β w moczu korelowało pozytywnie z intensywnością włóknienia w równoczasowo wykonywanej biopsji nerki, natomiast Honkanen i wsp. odnotowali, że stężenie TGF-β w moczu wykazywało związek z obecnością włóknienia w badaniach biopsyjnych nerek wykonywanych w przyszłości^(17,18). Mansour i wsp. przedstawili w swojej metaanalizie TGF-β jako obiecujący biomarker włóknienia tkanki nerkowej oraz czynnik rokowniczy utraty funkcji nerek⁽²⁵⁾. Z kolei Teppo i wsp. potwierdzili obecność korelacji pomiędzy wskaźnikami PIIINP/Cr oraz TGF-β/Cr w moczu⁽²³⁾. W badaniu zespołu autorki w grupie uczestników leczonych kortykosteroidami podwyższeniu wskaźnika PIIINP/Cr nie towarzyszył istotny wzrost wskaźnika TGF-β/Cr w moczu. Odmiennie, w grupie uczestników leczonych CsA obserwowano znamienny wzrost

obu parametrów, co z jednej strony mogło być wynikiem bardziej uporczywego przebiegu IZN, ale również nefrotoksyczności CsA. Nefrotoksyczność CsA jest znanym zjawiskiem, będącym następstwem zaburzeń hemodynamicznych wynikających z wazokonstrykcji tętniczek doprowadzających w nerce, a także dysfunkcji cewek nerkowych^(14–16). Wazokonstrykcja prowadzi do spadku filtracji kłębuszkowej i aktywacji RAS, natomiast dysfunkcja cewek nerkowych objawia się upośledzoną reabsorpcją magnezu i zmniejszonym wydalaniem kwasu moczowego^(14,15). Uczestnicy prezentowanego badania leczenia CsA charakteryzowali się istotnie wyższym stężeniem kwasu moczowego z towarzyszącym istotnie niższym stężeniem magnezu we krwi w porównaniu z dziećmi leczonymi kortykosteroidami oraz dziećmi zdrowymi. Przewlekła nefrotoksyczność CsA jest definiowana obecnością włóknienia śródmiąższowego i atrofii cewek nerkowych^(14,16). Rozwój powyższych zjawisk jest po części wynikiem wazokonstrykcji, niedotlenienia/niedokrwienia, aktywacji RAS z potencjałem do inicjacji zjawiska włóknienia, po części zaś właściwości CsA polegającej na inicjacji nadmiernej ekspresji TGF- β stymulującego odkładanie macierzy pozakomórkowej^(14,15,21). Istotnie wyższe wartości wskaźnika TGF- β /Cr w moczu w grupie badanej leczonej CsA w projekcie zespołu autorki niniejszej pracy wydają się potwierdzać nerkową aktywność TGF- β związaną z lekiem.

WNIOSKI

Podwyższony wskaźnik PIIINP/Cr w moczu dzieci leczonych zarówno kortykosteroidami, jak i CsA może wskazywać na występowanie procesu włóknienia śródmiąższu nerek w IZN. Podwyższone wskaźniki TGF- β /Cr i PIIINP/Cr w moczu w grupie dzieci z IZN leczonych CsA mogą być odzwierciedleniem nefrotoksyczności leku. Potwierdzenie przydatności oznaczania markerów włóknienia tkanki nerkowej w moczu dzieci z IZN wymaga dalszych badań.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Źródło finansowania

Praca powstała dzięki grantowi: SUM, KNW-1-065/N/8/K.

Podziękowania

Autorka serdecznie dziękuje Prof. Elżbiecie Świętochowskiej za pomoc w badaniach laboratoryjnych.

Piśmiennictwo

- Noone DG, Iijima K, Parekh R: Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 2018; 392: 61–74.
- Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B et al.: Minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 332–345.
- Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis.

- A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978; 13: 159–165.
- Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1981; 20: 765–771.
- Cara-Fuentes G, Clapp WL, Johnson RJ et al.: Pathogenesis of proteinuria in idiopathic minimal change disease: molecular mechanisms. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 2179–2189.
- Shalhoub RJ: Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 2: 556–560.
- Davin JC: The glomerular permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 207–215.
- Ha TS: Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome. *Child Kidney Dis* 2019; 23: 7–21.
- Ziółkowska H, Bałasz-Chmielewska I, Grenda R et al.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z zespołem nerczycowym. *Forum Nefrol* 2015; 8: 238–256.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2 Suppl 2.
- McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ: Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2115–2121.
- Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448–1456.
- Abbate M, Zoja C, Remuzzi G: How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2974–2984.
- Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M: Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 481–508.
- Issa N, Kukla A, Ibrahim HN: Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *Am J Nephrol* 2013; 37: 602–612.
- Myers BD, Ross J, Newton L et al: Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984; 311: 699–705.
- Honkanen E, Teppo AM, Törnroth T et al.: Urinary transforming growth factor-1 in membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2562–2568.
- Susianti H, Handono K, Gunawan A et al.: Transforming growth factor β 1 is better than α smooth muscle actin for the prediction of renal fibrosis in patients with nephritic lupus. *Biomark Genom Med* 2015; 7: 25–30.
- Murakami K, Takemura T, Hino S et al.: Urinary transforming growth factor- β in patients with glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 334–336.
- Koesters R, Kaissling B, Lehir M et al.: Tubular overexpression of transforming growth factor- β 1 induces autophagy and fibrosis but not mesenchymal transition of renal epithelial cells. *Am J Pathol* 2010; 177: 632–643.
- Wolf G: Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor- β pathway. *Kidney Int* 2006; 70: 1914–1919.
- El Ghoul B, Squalli T, Servais A et al.: Urinary procollagen III aminoterminal propeptide (PIIINP): a fibrotest for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 205–210.
- Teppo AM, Törnroth T, Honkanen E et al.: Urinary amino-terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP) as a marker of interstitial fibrosis in renal transplant recipients. *Transplantation* 2002; 75: 2113–2119.
- Soylemezoglu O, Wild G, Dalley AJ et al.: Urinary and serum type III collagen: markers of renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1883–1889.
- Mansour SG, Puthumana J, Coca SG et al.: Biomarkers for the detection of renal fibrosis and prediction of renal outcomes: a systematic review. *BMC Nephrol* 2017; 18: 72.
- Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF et al.: New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 629–637.