

Przydatność oznaczania KIM-1 w moczu dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym leczonych cyklosporyną A

Usefulness of urinary kidney injury molecule-1 (KIM-1) in children with idiopathic nephrotic syndrome treated with cyclosporine A

ANNA JAKUBOWSKA^{B-C}, DANUTA ZWOLIŃSKA^{E-G}, KATARZYNA KILIŚ-PSTRUSIŃSKA^{A-C-G}

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

Streszczenie Wstęp. W niektórych postaciach idiopatycznego zespołu nerczycowego (IZN) stosuje się leczenie alternatywne cyklosporyną A (CsA). Poważnym objawem niepożądanym leku jest nefrotoksyczność. Poszukuje się markerów wczesnego uszkodzenia nerek, które byłyby pomocne w optymalizacji terapii.

Cel pracy. Określenie stężenia KIM-1 (cząsteczka uszkodzenia nerek-1, ang. *kidney injury molecule-1*) w osoczu i w moczu dzieci z IZN oraz ocena przydatności tego białka jako wskaźnika nefrotoksyczności CsA.

Materiał i metody. Badaniami objęto 30 dzieci ze steroidozależnym (SDNS) oraz steroidoopornym (SRNS) IZN oraz 22 dzieci zdrowych. Stężenie KIM-1 oznaczono metodą immunoenzymatyczną w osoczu i moczu pobranym u dzieci z IZN przed włączeniem CsA, po 6 i 12 miesiącach.

Wyniki. W grupie chorych z IZN przed włączeniem CsA stwierdzono wyższe stężenia KIM-1 w osoczu i moczu w porównaniu z grupą referencyjną. W trakcie obserwacji stężenia KIM-1 w osoczu rosły, a ich wartości różniły się istotnie między wszystkimi punktami czasowymi. Stężenia KIM-1 w moczu po 6 i 12 miesiącach terapii były istotnie wyższe w porównaniu do wartości przed leczeniem, różnice stężeń tego białka w moczu po 6 i 12 miesiącach podawania leku nie były znamienne statystycznie. Nie stwierdzono korelacji między stężeniem KIM-1 w moczu a stężeniem CsA w krwi, białkomoczem i eGFR. Nie odnotowano znamienych różnic między pacjentami z rozpoznaniem SDNS i SRNS pod względem analizowanych parametrów w osoczu i w moczu.

Wnioski. U dzieci z IZN leczonych CsA dochodzi do zmian stężenia KIM-1 w moczu, co sugeruje przydatność oznaczeń tego białka dla monitorowania tych chorych.

Słowa kluczowe: dzieci, cyklosporyna A, idiopatyczny zespół nerczycowy, KIM-1.

Summary Background. Some forms of idiopathic nephrotic syndrome (INS) are treated with cyclosporine A (CsA) as an alternative method. A serious adverse effect of the drug is nephrotoxicity. To help optimize the therapy, researchers are looking for early kidney injury markers.

Objectives. To determine KIM-1 (kidney injury molecule-1) plasma and urine concentrations in children with INS and to evaluate the suitability of the protein as CsA nephrotoxicity marker.

Material and methods. 30 children with steroid-dependent (SDNS) and steroid-resistant (SRNS) INS and 22 healthy children were enrolled to the study. KIM-1 plasma and urine concentrations were determined in children with INS before the administration of CsA, and then after 6 and 12 months, using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. In the INS group, higher KIM-1 plasma and urine concentration were observed prior to the administration of CsA compared to the reference group. During the follow-up period, KIM-1 plasma levels were increasing, and the values varied significantly at all time points. KIM-1 urine levels after 6 and 12 months of therapy were significantly higher compared to baseline, and, statistically, did not vary significantly when determined between 6 and 12 months of treatment. No correlation was found between KIM-1 urine concentrations and CsA blood levels, proteinuria or eGFR. The parameters analysed in plasma and urine of SDNS and SRNS diagnosed patients, did not vary significantly.

Conclusions. Urine KIM-1 concentration were found to vary in INS children treated with CsA, which suggests that the protein may be suitable for monitoring these patients.

Key words: children, cyclosporine A, idiopathic nephrotic syndrome, KIM-1.

Fam Med Prim Care Rev 2016; 18(2): 103–108

Wstęp

Idiopatyczny zespół nerczycowy (IZN) jest najczęstszą postacią pierwotnych glomerulopatii u dzieci. W ostatnich latach obserwuje się coraz częstsze, sięgające do 45%, występowanie oporności na leczenie steroidami, która jest czynnikiem ryzyka rozwoju schyłkowej niewydolności nerek, sięgającej 30–40% dzieci w ciągu 10-letniej obserwa-

cji [1, 2]. Typowa dla choroby jest również tendencja do nawrotów oraz steroidozależność. W przypadku ZN przebiegającego z częstymi nawrotami, steroidozależnego (*steroid dependent nephrotic syndrome* – SDNS) lub steroidoopornego (*steroid resistant nephrotic syndrome* – SRNS), proponuje się leczenie alternatywne, m.in. cyklosporyną A (CsA).

Szacuje się, że terapia CsA umożliwia uzyskanie remisji w 80–100% przypadków SDNS oraz w 30% – SRNS. Czas leczenia CsA wciąż pozostaje kontrowersyjny. Krótkotermi-



nowe terapie wiążą się z częstymi nawrotami choroby po zakończeniu leczenia, z kolei podawanie leku w niskich dawkach przez 18 miesięcy nie przynosi zadowalających efektów [3]. Obawy przed długotrwałym stosowaniem leku wynikają przede wszystkim z jego nefrotoksyczności.

W związku ze zmienną osobniczo, niezależną od dawki, wrażliwością na toksyczne działanie leku, monitorowanie stężenia CsA w surowicy nie gwarantuje bezpieczeństwa terapii. Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy i spadek wielkości filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate* – GFR) mogą wystąpić dopiero przy zaawansowanych, nieodwracalnych zmianach w nerce. Biopsja nerki i ocena histologiczna tkanki nerkowej, stanowiąca wiarygodną ocenę stopnia uszkodzenia nerek, jest badaniem inwazyjnym, co uniemożliwia zastosowanie jej do przewlekłego monitorowania chorych. Poszukuje się zatem markerów wczesnego uszkodzenia nerek, które byłyby pomocne w optymalizacji terapii.

Cząsteczka uszkodzenia nerek 1 (*kidney injury molecule-1* – KIM-1) jest typem 1 przezbłonowej glikoproteiny o masie cząsteczkowej 80–90 kDa. Zbudowana jest z domeny cytoplazmatycznej, domeny przezbłonowej oraz części zewnątrzkomórkowej, w której wyróżnia się domenę immunoglobulinową i mucynową [4]. KIM-1 w prawidłowych warunkach nie jest wykrywalna w nerkach ani moczu. Dopiero po zadziałaniu czynników uszkadzających, takich jak: niedokrwienie lub toksyny, ulega ekspresji na powierzchni komórek cewek proksymalnych. Jej ektoomena zostaje wówczas odłączona od części błonowej przez metaloproteinazy i wydalona do moczu [5, 6]. Według Huo i wsp., KIM-1 posiada wiele cech idealnego biomarkera uszkodzenia nerek: wykrywana jest tylko w przypadku uszkodzenia cewek proksymalnych, istnieje możliwość nieinwazyjnego oznaczania jej stężenia w moczu, stężenie tego białka w moczu koreluje z jego ekspresją w nerkach oraz ze stopniem ich uszkodzenia, ponadto w moczu zmienia się wcześniej niż produkty przemian azotowych i kreatyniny w krwi [4].

Cel pracy

Celem pracy było określenie stężenia KIM-1 w osoczu i w moczu dzieci z IZN leczonych steroidami i CsA oraz ocena przydatności tego białka jako wskaźnika nefrotoksyczności CsA.

Materiał i metody

Badaniami objęto 30 dzieci z IZN oraz 22 dzieci z pierwotnym monosymptomatycznym moczeniem nocnym (grupa referencyjna). Charakterystykę badanych grup pod względem wieku i płci przedstawiono w tabeli 1.

Cecha	Dzieci z IZN <i>n</i> = 30 Średnia ± SD Mediana (1–3 kwartyl)	Grupa referencyjna <i>n</i> = 22 Średnia ± SD Mediana (1–3 kwartyl)	<i>p</i>
Wiek (lata)	9,08 ± 3,99 9,38 (5,9–12)	10,50 ± 3,39 10,25 (7–14)	0,21
Płeć: K/M (%)	8/22 26,67/73,33	7/15 31,81/68,19	0,92

p – poziom istotności.

Rozpoznanie IZN postawiono na podstawie kryteriów International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)

[7]. Wszyscy chorzy z IZN początkowo byli leczeni glikokortykosteroidami (prednison, pulsy z metyloprednizolonu). Do badania włączono pacjentów ze steroidozależnym (*n* = 22) i steroidoopornym (*n* = 8) zespołem nerczycowym według kryteriów KDIGO z 2012 r. [8], zakwalifikowanych do leczenia CsA. Średni czas trwania choroby przed włączeniem do leczenia CsA wynosił w całej grupie chorych 4,55 ± 3,41 lat, w grupie SDNS – 5,99 ± 2,81 lat, w grupie SRNS – 0,56 ± 0,36 lat. U 22 dzieci przed terapią CsA wykonano biopsję nerki. W badaniu histopatologicznym stwierdzono zmiany typowe dla submikroskopowego kłębuszkowego zapalenia nerek (*minimal change disease* – MCD) u 14 dzieci, rozplemu mezangium – u 5 pacjentów, a ogniskoowo-segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych (*focal segmental glomerulosclerosis* – FSGS) – u 1 dziecka. W 2 przypadkach biopsja nerki okazała się niediagnostyczna. U 6 pacjentów jej nie wykonano, gdyż typowy kliniczny przebieg choroby upoważniał do rozpoznania IZN, natomiast w 2 przypadkach rodzice nie wyrazili zgody na wykonanie biopsji. U wszystkich chorych rozpoczynano leczenie preparatem oryginalnym CsA w dawce 5 mg/kg masy/dobę, którą następnie modyfikowano zależnie od stężenia CsA w krwi. W dalszej obserwacji chorzy otrzymywali CsA w dawce 3–5 mg/kg masy/dobę, a stężenie CsA w krwi utrzymywało się w granicach od 60 do 149 ng/ml.

Zgodę na przeprowadzenie badań wyrazili rodzice wszystkich badanych dzieci. Projekt badania, zgodny z Deklaracją Helsińską, uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (nr KB 169/2008).

Przeprowadzono badanie prospektywne. Krew i mocz od chorych z IZN pobrano przed włączeniem CsA, a następnie wielokrotnie w trakcie 12-miesięcznej obserwacji. W analizie uwzględniono wyniki badań przed włączeniem CsA, po 6 i 12 miesiącach terapii. Wymienione punkty czasowe oznaczono odpowiednio jako I, II i III.

U pacjentów z grupy referencyjnej krew i mocz pobierano rano przy okazji innych rutynowo wykonywanych badań. Oznaczenia wykonano jednorazowo. U wszystkich badanych próbki krwi pobierano z żyły łokciowej w godzinach porannych, na czczo. Bezpośrednio po pobraniu krew i mocz wirowano, po czym uzyskany materiał zamrażano i przechowywano w temperaturze -80°C, do czasu wykonania oznaczeń. U każdego badanego stężenie KIM-1 w osoczu i w moczu oznaczono przy użyciu metody immunoenzymatycznej ELISA (R&D Systems; DKM100). W surowicy oznaczono: stężenie mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego, białka całkowitego, albumin i całkowitego cholesterolu, natomiast w moczu: stężenie kreatyniny i białka, stosując typowe metody laboratoryjne. Oszacowano wielkość GFR na podstawie wzoru Schwartz'a [9].

Analiza statystyczna

Do oceny istotności statystycznej różnicy między grupami w częstości występowania cechy „płeć” zastosowano test chi kwadrat. Uzyskane wyniki przedstawiono jako wartości średnie ± odchylenie standardowe lub wartość mediany i przedział kwartylowy. Za różnice statystycznie istotne uznano wartości funkcji testowej przy poziomie istotności *p* < 0,05. Normalność rozkładu danych została zweryfikowana testem D’agostino-Pearsona. W zależności od normalności rozkładu danych oraz jednorodności wariancji analiza różnic między dwiema zmiennymi została przeprowadzona za pomocą testu *t*-Studenta, testem Welcha lub testem U Manna-Whitneya. Analiza istotności różnic między badanymi punktami czasowymi została wykonana za pomocą sparowanego testu ANOVA z estymacją Greenhouse’a-Geissera lub testu Friedmana (w zależności od wyniku testu normalności – test D’agostino-Pearsona).

Tabela 2. Wartości stężeń parametrów biochemicznych w surowicy i białkomoczu u chorych na IZN w trzech punktach czasowych: przed leczeniem CsA (I), po 6 (II) i 12 (III) miesiącach terapii CsA

Parametr	Punkt czasowy	I	II	III	p^a
		Średnia ± SD Mediana (1–3 kwartyli)	Średnia ± SD Mediana (1–3 kwartyli)	Średnia ± SD Mediana (1–3 kwartyli)	
Kreatynina w surowicy (mg/dl)		0,50 ± 0,14 0,48 (0,41–0,59)	0,47 ± 0,13 0,44 (0,40–0,53)	0,54 ± 0,15 0,49 (0,45–0,62)	0,11
Mocznik w surowicy (mg/dl)		26,43 ± 8,01 26,0 (23,0–30,0)	25,6 ± 6,88 26,0 (22,0–28,0)	27,6 ± 6,17 26,5 (24,0–31)	0,51
Kwas moczowy w surowicy (mg/dl)		5,02 ± 1,25 4,65 (4,30–5,77)	5,11 ± 0,76 4,88 (4,6–5,23)	5,47 ± 0,86 5,29 (4,8–6,06)	0,07
Białko całkowite w surowicy (g/dl)		5,63 ± 1,11 5,85 (4,80–6,70)	6,6 ± 0,54 6,65 (6,3–6,79)	6,86 ± 0,45 6,8 (6,6–7,2)	0,001
Albumina w surowicy (g/dl)		3,02 ± 0,83 3,20 (2,20–3,80)	3,84 ± 0,5 3,9 (3,5–4,2)	4,12 ± 0,45 4,05 (3,9–4,4)	0,001
Cholesterol całkowity (mg/dl)		305,63 ± 129,61 251,50 (218–356)	206,43 ± 56,11 192,5 (2167–221)	199,27 ± 49,35 190 (178–209)	0,001
eGFR (ml/min/1,73 m)		147 ± 34,7 145 (127–163)	142 ± 47,3 150 (129,3–177)	137,5 ± 33,6 151 (102–160)	0,74
Białko całkowite/kreatynina w moczu (mg/mg)		5,14 ± 9,41 0,85 (0,00–5,81)	0,97 ± 3,14 0,00 (0,00–0,00)	0,47 ± 2,16 0,0 (0,00–0,00)	< 0,0001

^a – porównanie wartości parametrów w trzech punktach czasowych; p – poziom istotności, wyróżniono $p < 0,05$.

Tabela 3. Stężenia KIM-1 w osoczu i moczu oraz białkomoczu u dzieci z IZN przed leczeniem CsA i w grupie referencyjnej

Parametr	Dzieci z IZN $n = 30$ Średnia ± SD Mediana (1–3 kwartyli)	Grupa referencyjna $n = 22$ Średnia ± SD Mediana (1–3 kwartyli)	p
oKIM-1 (ng/ml)	4,78 ± 0,04 4,78 (4,75–4,82)	2,37 ± 0,06 2,36 (2,32–2,43)	0,0001
uKIM-1/kreatynina (ng/mg)	2,36 ± 0,28 2,30 (2,13–2,48)	1,08 ± 0,06 1,07 (1,04–1,13)	0,0001
uBiałko całkowite/ukreatynina (mg/mg)	5,14 ± 9,41 0,85 (0,00–5,81)	0,06 ± 0,02 0,00 (0,00 0,00)	0,0005

o – stężenia w osoczu, u – stężenia w moczu; p – poziom istotności.

Wyniki

W trakcie 12-miesięcznej obserwacji chorych z IZN nie stwierdzono u żadnego pacjenta zaburzeń funkcji wydalniczej nerek. Stężenia mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego w surowicy nie różniły się znacząco w analizowanych punktach czasowych, nie stwierdzono także różnic w wielkości eGFR (tab. 2).

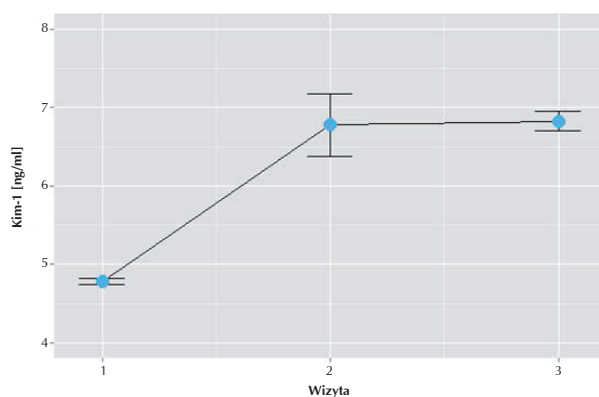
W grupie chorych z IZN przed włączeniem CsA stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenia KIM-1 w osoczu w porównaniu z grupą referencyjną. Wykazano również, że stężenia KIM-1 oraz białka całkowitego w moczu (wyrażone w przeliczeniu na kreatyninę) były znacząco wyższe w grupie dzieci chorych przed włączeniem leczenia CsA niż w grupie referencyjnej (tab. 3).

W trakcie obserwacji stężenia KIM-1 w osoczu sukcesywnie rosły, a ich wartości różniły się istotnie między wszystkimi punktami czasowymi (ryc. 1, tab. 4).

Stężenia KIM-1 w moczu po 6 i 12 miesiącach terapii były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do wartości przed leczeniem, ale różnice stężeń tego białka w moczu po 6 i 12 miesiącach podawania leku nie były znacząco statystycznie (ryc. 2, tab. 4).

Stężenia KIM-1 w moczu nie korelowały ze stężeniami tej proteiny w osoczu w I i II punkcie czasowym, natomiast w III odnotowano korelację ujemną ($r = -0,43$; $p = 0,02$). Po-

nadto stwierdzono brak korelacji między stężeniem KIM-1 w moczu a stężeniem CsA w krwi, zarówno w 6., jak i w 12. miesiącu leczenia. W analizowanych punktach czasowych nie odnotowano istotnych korelacji między stężeniami w moczu KIM-1 a wielkością białkomoczu i eGFR. Nie odnotowano znaczących różnic między pacjentami z rozpoznaniem SDNS i SRNS pod względem analizowanych parametrów w osoczu i w moczu.

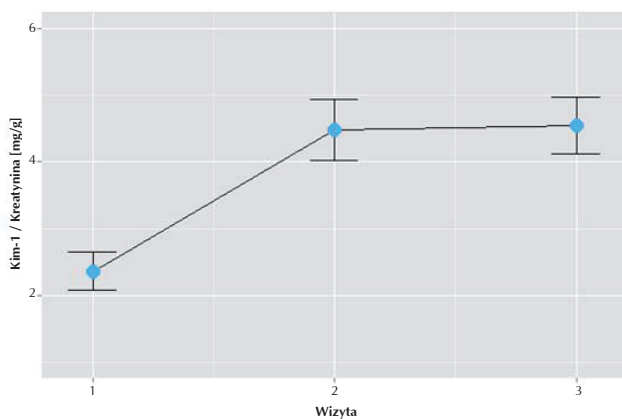


Rycina 1. Porównanie wartości stężeń KIM-1 w osoczu chorych na IZN w trzech punktach czasowych: przed leczeniem CsA (I), po 6 (II) i 12 (III) miesiącach terapii

Tabela 4. Porównanie istotności różnic między wartościami badanych zmiennych w osoczu i w moczu w grupie chorych na IZN w wyróżnionych punktach czasowych

Parametry	Punkty czasowe	I vs II	I vs III	II vs III
oKIM-1		< 0,0001	< 0,0001	0,001
uKIM-1/ukreatynina		< 0,0001	< 0,0001	0,14

I – przed leczeniem CsA, II – po 6 miesiącach, III – po 12 miesiącach terapii CsA; wyróżniono $p < 0,05$; o – stężenia w osoczu, u – stężenia w moczu.



Rycina 2. Porównanie wartości stężeń KIM-1 w moczu chorych na IZN w trzech punktach czasowych: przed leczeniem CsA (I), po 6 (II) i 12 (III) miesiącach terapii

Omówienie wyników

W większości dotychczas opublikowanych prac oceniają przydatność oznaczania KIM-1 w moczu jako wskaźnika ostrego uszkodzenia nerek. Wyniki badań własnych wskazują na znaczenie KIM-1 także jako markera przewlekłych procesów przebiegających w nerce. Wykazane wyższe stężenie KIM-1 w moczu dzieci z IZN przed rozpoczęciem leczenia CsA sugeruje, iż sam proces chorobowy może prowadzić do zmian w cewkach proksymalnych nefronu. Podobne obserwacje poczynili Pulin i wsp. Autorzy ci oceniali stężenie KIM-1 w moczu pacjentów z przewlekłym kłębuszkowym zapaleniem nerek i wykazali jego najwyższe stężenie u pacjentów z zespołem nerczycowym przebiegającym z obniżeniem funkcji filtracyjnej nerek, natomiast niższe – ale wciąż podwyższone – u chorych z zespołem nerczycowym z prawidłową czynnością nerek oraz częściową remisją choroby. Najniższe stężenia KIM-1 stwierdzono w moczu pacjentów z hematuryczną postacią kłębuszkowego zapalenia nerek oraz w grupie kontrolnej [10].

Włączenie do leczenia CsA prawdopodobnie nasila zaburzenia w cewkach proksymalnych, co sugerują wyniki badań własnych. Z badań u chorych z ostrym uszkodzeniem nerek o różnej etiologii wynika, że wzrost wydalania KIM-1 z moczem może być charakterystyczny dla niedokrwiennego uszkodzenia nerek [6]. Jednocześnie wiadomo, że ostra nefrotoksyczność CsA wynika z jej działania wazokonstrykcyjnego. Obserwowany zatem w badaniu własnym prawie dwukrotny wzrost stężenia KIM-1 w moczu po włączeniu CsA może być wskaźnikiem tego niekorzystnego działania leku. Z kolei przewlekła nefrotoksyczność CsA wynika nie tylko z jej efektu wazokonstrykcyjnego. Wyniki badań własnych wykazały utrzymywanie się podwyż-

szzonego stężenia KIM-1 w moczu po 12 miesiącach terapii. KIM-1 jest uważany za czuły wskaźnik nefropatii indukowanej przez leki, w której uczestniczą zaburzenia funkcji mitochondriów, stres oksydacyjny, wewnątrzkomórkowa dystrybucja jonów wapnia, zmiany strukturalne i zaburzenia czynnościowe w obrębie błony komórkowej mitochondriów i lizosomów. W badaniach na szczurach wykazano, iż ocena stężenia KIM-1 w moczu może być znacząca dla wczesnego wykrywania uszkodzenia nerek spowodowanego kadmem i gentamycyną [11]. Dodatkowo stwierdzono silną korelację tego wskaźnika ze zmianami histopatologicznymi oraz immunohistochemiczną oceną KIM-1 w nerkach, zależnie od dawki leku/toksyny i czasu oznaczania KIM-1 względem zadziałania czynnika uszkodzającego. Z kolei Carlos i wsp. ocenili przydatność różnych biomarkerów, w tym KIM-1, w moczu w wykrywaniu nefrotoksyczności indukowanej CsA u szczurów. Już po 7 dniach terapii wykazano wzrost stężenia KIM-1, które utrzymywało się na wysokim poziomie po 14 i 21 dniach leczenia. Ponadto równoległa analiza zmian w nerkach w badaniach immunohistochemicznych i histopatologicznych wykazała, że możliwe jest określenie czasu przejścia ostrej nefrotoksyczności w postać przewlekłą na podstawie wzrostu stężeń biomarkerów w moczu. W opinii badaczy stężenie KIM-1 w moczu jest markerem nefrotoksyczności CsA, korelującym z indukowanymi przez lek zmianami czynnościowymi i strukturalnymi w nerkach [12].

Interesująca jest obserwacja, że w kolejnych miesiącach terapii CsA stężenie KIM-1 nie wzrasta, pozostając na stałym poziomie. W piśmiennictwie z ostatniego okresu zwraca się uwagę także na inny efekt działania KIM-1. Białko to ma nie tylko być związane z uszkodzaniem cewek nerkowych, ale również może być czynnikiem implikującym procesy naprawcze [4, 13]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że zwiększona ekspresja KIM-1 w komórkach nabłonka cewek proksymalnych powoduje, iż działają one jako aktywne osiadłe fagocyty. W ten sposób KIM-1 może przyczyniać się do usuwania apoptotycznych komórek i sprzyjać procesowi regeneracji cewek proksymalnych [13].

Jak zatem interpretować wzrost stężenia KIM-1 w moczu dzieci przewlekłe leczonych CsA? W pracach dotyczących przewlekłej choroby nerek wskazuje się na możliwy udział KIM-1 we włóknieniu cewek. W badaniach Timmeren i wsp., w których oceniono bioptyaty nerek od 102 osób z różnymi chorobami nerek (FSGS – 11, MCD – 11, nefropatia IgA – 10, błoniaste KZN – 17, błoniasto-rozplemowe KZN – 9, ostre odrzucanie przeszczepu nerki – 7, przewlekła nefropatia przeszczepu – 8, tocząc układowy trzewny – 7, nefropatia cukrzycowa – 8, nefropatia nadciśnieniowa – 6, choroba Wegenera – 8) stwierdzono zwiększoną indukcję KIM-1 w prawie wszystkich wyżej wymienionych schorzeniach nerek z wyjątkiem MCD. Ekspresja KIM-1, niezależnie od wyjściowej choroby nerek, była związana z zapaleniem i włóknieniem śródmiąższowym oraz odróżnieniem fenotypu komórek cewkowych. Wykazano ponadto brak ekspresji KIM-1 w obszarze cewek całkowicie atroficznych. Autorzy badania wysunęli wniosek, że zmiany stężenia KIM-1 w moczu mogą odzwierciedlać stopień „trwających” zmian w cewkach [14]. W tym kontekście wyniki własne sugerują, iż proces zaburzeń w cewkach proksymalnych po 12 miesiącach terapii podlega stabilizacji. Wskazane byłoby dalsze badania, celem określenia zmian stężenia KIM-1 w moczu w kolejnych miesiącach stosowania leku.

Dotychczas opublikowano pojedyncze prace, w których oceniano tzw. nowe markery uszkodzenia nerek, m.in. KIM-1, w osoczu. Alter i wsp. w badaniu eksperymentalnym na zwierzęcym modelu cukrzycy wykazali znacząco wyższe stężenie tego białka w osoczu zwierząt chorych w porównaniu ze zdrowymi [15]. Z kolei Nauta i wsp. w ba-

daniach przeprowadzonych u ludzi stwierdzili, że stężenie KIM-1 w moczu nie koreluje z jego stężeniem w osoczu. Ponadto wykazali, że wartości stężenia KIM-1 w moczu nie są związane z wielkością eGFR [16]. Powyższe obserwacje potwierdzają wyniki badań własnych, w których podobnie nie odnotowano zależności między wartościami stężeń KIM-1 w moczu i w osoczu, a także stwierdzono brak korelacji z eGFR.

W przeprowadzonych badaniach nie stwierdziliśmy związku stężenia KIM-1 z wielkością białkomoczu. Obserwacje te są zgodne ze spostrzeżeniami innych autorów [16]. Proteinuria nie zawsze koresponduje z uszkodzeniem cewkowo-śródmiąższowym. Między innymi u osób będących nosicielami mutacji genu kodującego kubulinę, jednego z głównych receptorów determinujących wchłanianie zwrotne białka w cewkach, dochodzi do wystąpienia zespołu wybiórczego zaburzenia wchłaniania witaminy B₁₂ z białkomoczem. Pomimo znaczącej proteinurii i jej długotrwałego charakteru, u chorych tych nie dochodzi do zaburzeń czynności cewek [17]. Ponadto nefrotoksyczny efekt białkomoczu jest zależny od stopnia wychwytu białek przez cewki nerkowe, co skutkuje odpowiedzią zapalną i włóknieniem w obrębie tkanki cewkowo-śródmiąższowej. Nefrotoksyczność białkomoczu może zależeć także od wielu jego cech, tj.: wielkości, czasu trwania, przewlekłego/przemijającego charakteru, selektywności czy innych paramet

trów jakościowych [18]. Zatem zmiany stężenia w moczu białek, znajdujących się w dużych ilościach w cewkach nerkowych, mogą odzwierciedlać uszkodzenie tych części nefronu w mechanizmie niezależnym od białek podlegających filtracji kłębuszkowej.

Wedle naszej wiedzy, brak jest badań oceniających stężenie KIM-1 w moczu dzieci z IZN. Dotychczas opublikowane prace dotyczące KIM-1 w populacji dziecięcej dotyczyły ostrego uszkodzenia nerek [19], wad układu moczowego [20] oraz choroby Schönleina-Henocha [21]. W związku z powyższym interpretacja uzyskanych wyników musi być ostrożna. Wskazane byłoby przeprowadzenie badań na większym materiale, a także porównanie chorych z SRNS i SDNS. W badaniu własnym mała liczebność grup nie pozwala na wyciągnięcie wniosków w tym zakresie.

Wnioski

Podsumowując, u dzieci z IZN leczonych CsA dochodzi do zmian stężenia KIM-1 w moczu, co sugeruje przydatność oznaczeń wyżej wymienionego białka dla monitorowania tych chorych. Zwiększone wydalanie w moczu KIM-1 przy braku innych wskaźników nefrotoksyczności CsA wskazuje na przydatność jego oznaczania dla wczesnego wykrywania zmian w nerkach.

Źródło finansowania: Praca sfinansowana ze środków Projektu Badawczego Młodych Naukowców (nr ew. 34).
Konflikt interesów: Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Kim JS, Bellew CA, Silverstein DM, et al. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005; 68(3): 1275–1281.
2. Zagury A, Oliveira AL, Montalvão JA, et al. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease. *J Bras Nefrol* 2013; 35(3): 191–199.
3. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2008; 73(10): 1167–1173.
4. Huo W, Zhang KE, Nie Z, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel kidney-specific injury molecule playing potential double-edged functions in kidney injury. *Transplant Rev* 2010; 24(3): 143–146.
5. Marchewka Z, Płonka J. The diagnostic importance of the new marker KIM-1 in kidney damage. *Post Hig Med Dosw* (online) 2013; 67: 695–699.
6. Han WK, Bailly V, Abichandani R. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62(1): 237–244.
7. International Study of Kidney Disease in Children. 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(6): 765–771.
8. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis *Kidney Int Suppl.* 2012; 2(2): 139–274.
9. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34(3): 571–590.
10. Pulin AA, Brovko M, Kustova T, et al. Clinical significance of serum and urinary biomarkers for water-salt metabolism in patients with proteinuric forms of chronic glomerulonephritis *Ter Arkh* 2014; 86(6): 24–29.
11. Vaidya VS, Ford GM, Waikar SS, et al. A rapid urine test for early detection of kidney injury. *Kidney Int* 2009; 76(1): 108–114.
12. Carlos CP, Sonehara NM, Oliani SM, et al. Predictive usefulness of urinary biomarkers for the identification of cyclosporine A-induced nephrotoxicity in a rat model. *PLoS ONE* 2014; 9(7): e103660.
13. Lim AI, Tang SC, Lai KN, et al. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of tubular epithelial cells? *J Cell Physiol* 2013; 228(5): 917–924.
14. van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol* 2007; 212(2): 209–217.
15. Alter ML, Kretschmer A, Von Websky K, et al. Early urinary and plasma biomarkers for experimental diabetic nephropathy. *Clin Lab* 2012; 58(7–8): 659–671.
16. Nauta FL, Boertien WE, Bakker SJ, et al. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(4): 975–981.
17. Wahlstedt-Fröberg V, Pettersson T, Aminoff M, et al. Proteinuria in cubilin-deficient patients with selective vitamin B12 malabsorption. *Pediatr Nephrol* 2003; 18(5): 417–421.
18. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63(3): 809–825.
19. Bennett MR, Nehus E, Haffner C, et al. Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(4): 677–685.
20. Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Dębek W, et al. KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(4): 579–586.

21. Du Y, Hou L, Guo J, et al. Renal neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 expression in children with acute kidney injury and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Exp Ther Med* 2014; 7(5): 1130–1134.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Anna Jakubowska

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej UM

ul. Borowska 213

50-556 Wrocław

Tel.: 71 736-44-00

E-mail: an.jakubow@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 12.10.2015 r.

Po recenzji: 25.10.2015 r.

Zaakceptowano do druku: 07.11.2015 r.