

lek. Paulina Walczak-Wieteska

Zastosowanie nowych biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek w okresie okołoperacyjnym

Streszczenie

Wprowadzenie: Ostre pooperacyjne uszkodzenie nerek (ang. *acute kidney injury*, AKI) jest częstym i istotnym klinicznie powikłaniem okołoperacyjnym (1). Szczególnie wysokie ryzyko wystąpienia AKI towarzyszy procedurom z zakresu chirurgii naczyniowej. Szacuje się, że w grupie pacjentów poddawanych wewnątrznaczyniowym zabiegom naprawczym aorty (ang. *endovascular aortic repair*, EVAR), AKI dotyczy blisko 40% operowanych (2). Wczesne rozpoznanie pooperacyjnego AKI jest istotne dla wdrożenia skutecznego leczenia i ewentualnej modyfikacji terapii w celu zahamowania dalszego uszkodzenia nerek. Według wytycznych *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), klasyczne biomarkery uszkodzenia nerek, takie jak stężenie kreatyniny w surowicy krwi (ang. *serum creatinin*, sCr) i diureza godzinowa (ang. *urine output*, UOP) są złotym standardem diagnostycznym (3,4). Rozpoznanie AKI w oparciu o klasyczne biomarkery możliwe jest dopiero w późnej fazie, kiedy uszkodzona jest znaczna część nefronów. Poziom kreatyniny w surowicy jest zależny od wielu osobniczych, jak i wynikających z procesu chorobowego czynników: płci, wieku, masy tkanki mięśniowej, diety oraz aktualnej farmakoterapii. Na wielkość diurezy godzinowej mają wpływ między innymi: bilans płynowy, farmakoterapia, toczący się proces zapalny i zaburzenia elektrolitowe. Od kilku dekad prowadzone są intensywne poszukiwania wczesnych i niezależnych od innych czynników biomarkerów AKI (5). Proenkefalina A119-159 (PENK) jest jedną z cząsteczek podlegającą intensywnym badaniom w tym zakresie. PENK to mono-peptyd, filtrowany w kłębuszkach nerkowych, niepodlegający sekrecji, którego stężenie jest niezależne od wieku i masy mięśniowej. W metaanalizie z 2023 roku wykazano, że PENK posiada istotny potencjał jako wskaźnik wczesnego wykrywania AKI (6). Grupą szczególnego zainteresowania w kontekście wykorzystania PENK we wczesnym wykrywaniu AKI byli pacjenci leczeni w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT) z powodu wstrząsu septycznego (7). W dotychczasowych badaniach wykazano również, że ten biomarker był niezależnym predyktorem skutecznego zakończenia terapii nerkozastępczych (ang. *renal replacement therapy*, RRT) (8). Dotychczasowe badania nad zastosowaniem PENK w okresie okołoperacyjnym dotyczyły grup pacjentów o małej liczebności, poddawanych zarówno

zabiegom kardiochirurgicznym, jak i operacjom z zakresu chirurgii naczyniowej, czy też transplantacji wątroby (9–11). Dlatego też interesującym obszarem prowadzenia badań nad zastosowaniem nowych biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek są grupy pacjentów poddawanych zabiegom niekardiochirurgicznym, narażonych *a priori* wieloczynnikowo na wystąpienie tego zespołu chorobowego.

Cel pracy: Celem cyklu prac było zbadanie przydatności klinicznej nowego biomarkera-proenkefaliny A 119-159 we wczesnej diagnostyce okołoperacyjnej ostrego uszkodzenia nerek (Publikacja 2. i 3.) oraz podsumowanie dotychczasowych publikacji dotyczących badań nad zastosowaniem PENK w różnych kontekstach klinicznych (Publikacja 1.).

Metodologia: Publikacje 2. i 3. oparte są na wynikach jednośrodkowego, prospektywnego, obserwacyjnego i przekrojowego badania przeprowadzonego w okresie od kwietnia 2022 r. do czerwca 2024 r. w Centralnym Szpitalu Klinicznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Projekt badawczy zatytułowany „Nowe panele biomarkerów oraz nauczanie maszynowe we wczesnym wykrywaniu ostrego uszkodzenia nerek” zakładał zbadanie możliwości zastosowania klinicznego nowych, wytypowanych biomarkerów uszkodzenia nerek. Do badania włączono 68. pacjentów poddanych planowym zabiegom EVAR. Zabieg i opieka pooperacyjna prowadzone były zgodnie ze standardową procedurą operacyjną (ang. *standard operating protocol*, SOP). Próbkę krwi do badania biomarkerów pobierano przed operacją oraz przez maksymalnie trzy kolejne doby. Oznaczenie osoczowego stężenia PENK metodą POCT wykonywano niezwłocznie po pobraniu w Sali Nadzoru Poznieczuleniowego (SNP). Pozostałą pobraną krew po odwirowaniu mrożono niezwłocznie w temp. -80 °C, a po skompletowaniu próbek całej kohorty dokonano analizy innych biomarkerów, w tym PENK metodą ELISA. W grupie badanych pacjentów zbierano dane demograficzne, antropometryczne, wywiad chorobowy, w tym stosowaną farmakoterapię oraz wyniki badań laboratoryjnych. Ryzyko zgonu w dniu zabiegu operacyjnego wyliczano na podstawie skali sekwencyjnej oceny niewydolności narządowej (ang. *sequential organ failure assessment*, SOFA) oraz skali do szacowania ryzyka zgonu (ang. *simplified acute physiology score*, SAPS). W trakcie pobytu w SNP do 72 godzin po zabiegu, prowadzono standardowe ciągłe monitorowanie funkcji życiowych oraz kontrolę parametrów laboratoryjnych. Ponadto raportowano w okresie pooperacyjnym: występowanie AKI, potrzeby farmakologicznego wspomagania krążenia oraz przetaczania produktów krwiopochodnych. W ramach procedury follow-up przeprowadzano ankietę telefoniczną z pacjentami po 6. miesiącach od

zakwalifikowania do badania, co stanowiło podstawę do oszacowania śmiertelności wczesnej i późnej.

Wyniki: Publikacja 2. była oparta na badaniu pilotażowym 34. pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych do projektu badawczego. U 12 chorych (35%) rozpoznano AKI w okresie pooperacyjnym. Stężenie Proenkefaliny A119-159 oznaczanej metodą POCT korelowało ze stężeniem sCr w surowicy krwi. Nie zaobserwowano wcześniejszego okołooperacyjnego wzrostu poziomów penKid w stosunku do wartości sCr.

Publikacja 3. opiera się na wynikach badania grupy 68 pacjentów. AKI w oparciu o kryteria KDIGO rozpoznano u 18 pacjentów (26,5%). Istotnymi statystycznie czynnikami ryzyka rozwoju AKI były wiek oraz okołooperacyjne przetoczenia preparatów krwi. Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji AKI z wczesną śmiertelnością ($p = .071$), w przeciwieństwie do sześciomiesięcznej śmiertelności, która w grupie bez AKI wynosiła odpowiednio 11,9%, a w grupie z AKI 50% ($p = .006$). Oznaczenia Proenkefaliny A119-159 metodą POCT (penKid) wykazało umiarkowaną zgodność z kryteriami rozpoznania AKI KDIGO (Gwet's $ACI = 0.52$, $p < .001$), w przeciwieństwie do oznaczeń PENK z użyciem metody ELISA, które wykazały minimalną zgodność (Gwet's $ACI = 0.10$, $p < .428$). PenKid charakteryzował się wysoką czułością diagnostyczną do 80%, przy umiarkowanej swoistości 51%, zaś wartość PPV pozostawała niska, a NPV wysoka przez cały czas pomiaru. Wykrywalność subklinicznego AKI (sAKI), na podstawie pooperacyjnego wzrostu stężenia penKid powyżej 80pmol/L, była wyższa niż rzeczywista częstość występowania późniejszego AKI we wszystkich punktach czasowych.

Wnioski:

Publikacja 2. i 3.: Wyniki badań przedstawione w Publikacjach 2. i 3. wskazują na potencjalną przydatność metody penKid w diagnostyce okołooperacyjnego ostrego uszkodzenia nerek (AKI). Należy jednak zauważyć, że nie potwierdzono, by zastosowanie penKid pozwalało na wcześniejszą diagnostykę AKI w porównaniu ze stężeniem sCr. Wysoka czułość metody oraz duża wartość predykcja ujemna (NPV) sugerują, że penKid może być użytecznym markerem do identyfikacji pacjentów o niskim ryzyku wystąpienia AKI. Natomiast umiarkowana specyficzność i niska wartość predykcja dodatnia (PPV) wskazują na konieczność ostrożnego stosowania penKid w prognozowaniu AKI, zwłaszcza biorąc pod uwagę jego tendencję do przeszacowywania ryzyka. Ograniczona liczebność grupy badanej w Publikacjach

2. i 3., typowa dla badań dotyczących wysoko specjalistycznych procedur, ogranicza moc statystyczną uzyskanych wyników. Mocną stroną przeprowadzonego badania jest zaś homogeniczność grupy, wynikająca z: jednolitego rodzaju wykonywanego zabiegu, zaangażowania jednego zespołu chirurgicznego oraz wystandaryzowanej opieki okołoperacyjnej.

Publikacja 1.:

Na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa dotyczącego badań nad zastosowaniem proenkefaliny A119-151 w diagnostyce AKI wyciągnięto następujące wnioski:

Badania potwierdzają możliwość zastosowania proenkefaliny A 119-159 w różnych kontekstach klinicznych, zwłaszcza u pacjentów hospitalizowanych w OIT. W przypadku zastosowania PENK w diagnostyce okołoperacyjnego AKI, postulowane są dalsze badania w tym zakresie z uwagi na małą liczebność grup badanych, potrzebę walidacji metody dla różnych grup chorych oraz obserwowane rozbieżności dotyczące możliwości wczesnej predykcji AKI przy zastosowaniu PENK.