

Wprowadzenie. Ostre uszkodzenie nerek (AKI, ang. Acute Kidney Injury) jest częstym i klinicznie istotnym powikłaniem endowaskularnego zabiegu naprawy tętniaka aorty brzusznej (EVAR, ang. endovascular aortic repair), szczególnie w przypadku złożonych procedur z fenestracjami i rozgałęzieniami. AKI u pacjentów poddanych EVAR wynika z wielu patofizjologicznych mechanizmów m.in. uszkodzenia w mechanizmie niedotlenienia-reperfuzji, nefrotoksyczności indukowanej kontrastem, zakrzepicy mikronaczyniowej oraz ogólnoustrojowej aktywacji zapalnej. Obecne kryteria diagnostyczne oparte na stężeniu kreatyniny w surowicy i diurezie godzinowej powodują opóźnienie w diagnostyce AKI i nie pozwalają zidentyfikować przyczyny uszkodzenia nerek. Panel biomarkerów integrujący markery pochodzące z wielu lokalizacji nefronu oraz szlaków patofizjologicznych stanowi koncepcyjnie uzasadnioną, jednak klinicznie niezwalidowaną strategię wczesnego wykrywania AKI w populacjach wysokiego ryzyka.

Cel pracy. Celem rozprawy składającej się z serii 3 publikacji było prospektywne zbadanie panelu biomarkerów wczesnego wykrywania AKI w okresie okołoperacyjnym u pacjentów poddawanych zabiegom EVAR, przy wyborze biomarkerów zgodnie z ich mechanizmem oraz lokalizacją uwalniania z nefronu. Celami pracy były również charakteryzacja wydajności proenkefaliny A 119-159 (PENK) jako wczesnego czynnościowego biomarkera AKI oraz osadzenie tychże badań w kontekście systematycznej oceny wdrażania nowych biomarkerów AKI w opiece okołoperacyjnej.

Metodologia. Rozprawa obejmuje trzy powiązane publikacje. Publikacje 1 i 2 bazowały na prospektywnym, jednośrodkowym, obserwacyjnym badaniu przekrojowym. 68 pacjentów zostało poddanych elektywnym zabiegom EVAR, w przeważającej mierze złożonymi procedurom z rozgałęzieniami. Pacjenci zostali zakwalifikowani do badania i leczenia zgodnie z ustandaryzowanym protokołem okołoperacyjnym pacjentów poddawanych EVAR. Próbkę krwi i moczu były pobierane w 4 punktach czasowych, od okresu przedoperacyjnego przez trzy następujące po sobie dni pooperacyjne. Stężenie PENK w krwi mierzono niezwłocznie za pomocą testu przyłóżkowego (POCT, ang. point-of-care testing) w oddziale pooperacyjnym. Następnie przeprowadzono analizę za pomocą testu immunoenzymatycznego (ang. ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay): PENK w osoczu, semaforyny-3A w osoczu (SEMA-3A), białka wiążącego retinol-4 w osoczu (RBP-4), cząsteczki uszkodzenia nerek-1 w moczu (KIM-1), netryny-1 w moczu, tkaninowego inhibitora metaloproteinaz-2 (TIMP-2) w moczu i białka wiążącego czynnik wzrostu insulinopodobny-7 (IGFBP-7) w moczu. AKI definiowano zgodnie z kryteriami Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012. Monitorowano także przeżywalność pacjentów w ciągu sześciu miesięcy od

zabiegu. Publikacja 3 zawierała przegląd literatury nad nowymi biomarkerami AKI w okresie okołoperacyjnym, oparty na systematycznym przeszukaniu baz MEDLINE, Europe PMC i Scopus.

Wyniki. Panel oparty o biomarkery o różnym mechanizmie uwalniania, łączący PENK POCT (marker filtracji kłębuszkowej), SEMA-3A w osoczu (marker niedotlenienia-reperfuzji) i KIM-1 w moczu (marker uszkodzenia proksymalnych kanalików), osiągając pole pod krzywą (AUC, ang. area under the curve) 0,89, z 95% przedziałem ufności (CI, ang. confidence interval: 0,77-1,00, we wczesnym wykrywaniu AKI. Panel ten wykazał lepsze wyniki niż każdy indywidualny biomarker z osobna oraz dostępna komercyjnie kombinacja TIMP-2×IGFBP-7. Alternatywny panel z RBP-4 w osoczu zamiast SEMA-3A wykazał porównywalne wyniki (AUC = 0,81; 95% CI: 0,65-0,99) bez istotnej statystycznie różnicy. Wśród indywidualnie ocenianych biomarkerów SEMA-3A w osoczu wykazała najwyższą zdolność rozróżniającą (AUC = 0,88), a następnie RBP-4 w osoczu (AUC = 0,81). PENK mierzony za pomocą POCT wykazał wysoką czułość (80% w pierwszy dzień po operacji) i konsekwentnie wysoką wartość predykcyjną negatywną, wspierającą jego potencjalną rolę narzędzia wykluczającego, jednak umiarkowaną zgodność z kryteriami KDIGO. Zaawansowany wiek i okołoperacyjne podanie produktów krwi były określone jako czynniki ryzyka AKI. Pooperacyjne AKI było powiązane z istotnie podwyższoną śmiertelnością w ciągu sześciu miesięcy (50% versus 88,1% przeżywalności; $p = 0,006$). Przegląd literatury potwierdził, że wdrażanie paneli biomarkerów w praktyce klinicznej pozostaje ograniczone heterogenicznością testów, brakiem standaryzowanych wartości granicznych i niepewnością dotyczącą opłacalności.

Wnioski. Oparty na mechanizmach patofizjologicznych panel biomarkerów integrujący PENK POCT, SEMA-3A w osoczu i RBP-4 w moczu może osiągnąć lepsze wczesne wykrycie AKI u pacjentów poddawanych zabiegom EVAR w porównaniu z indywidualnymi biomarkerami i aktualnie zatwierdzonymi dwumarkerowymi kombinacjami. Jednakże niewielka wielkość próby i jednośrodkowy charakter badania wskazują na potrzebę szerszej walidacji. Wśród indywidualnie ocenianych biomarkerów SEMA-3A i RBP-4 wykazały najwyższą zdolność rozróżniającą przewyższając tradycyjne markery diagnostyczne, sugerując ich potencjał jako nowe biomarkery AKI w zabiegach niekardiochirurgicznych wysokiego ryzyka. PENK mierzony za pomocą POCT wykazał wysoką wartość predykcyjną negatywną i może zapewniać klinicznie użyteczną zdolność wykluczającą przy łóżku pacjenta, jednak jego umiarkowana swoistość i tendencja do przeszacowania ryzyka AKI uniemożliwiają jego użycie jako samodzielnego markera diagnostycznego. Wyniki te wspierają perspektywną

walidację proponowanych paneli w wieloośrodkowych badaniach i uzasadniają rozważenie włączenia monitorowania PENK POCT do ustandaryzowanych pakietów opieki nad pacjentami z AKI w okresie okołoperacyjnym u pacjentów poddawanych złożonym zabiegom EVAR.