

*XI Международная Школа-семинар по нефрологии
Российского Диализного Общества и
XX Санкт-Петербургский нефрологический семинар*

РАННИЕ МАРКЕРЫ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ: СЫВОРОТОЧНЫЙ ЦИСТАТИН С В ДИАГНОСТИКЕ КОНТРАСТ- ИНДУЦИРОВАННОГО ОПП

Аниконова Л.И., Ряснянский В.Ю.

8-11 июня 2012
Г.Санкт-Петербург

Актуальность (1)

Рост частоты ОПП

ОПП-д (~5% ОИТ)

- 40 → 270/1млн/год – период 1988 -2002
Waikar et al. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1143
- 195→ 295/1млн/год - период с 1996 по 2002
Hsu et al. Kidney Int 2007 72:208

ОПП общая

- 4,9 % → 7,2 % - период с 1978 по 1996
Hou et al. Am J Med 1983; 74: 243
Nash et al. Am J Kidney Dis 2002; 39: 930
- 2,3% → 5 % - период 1992-2001 (ежегодный рост на 11%)
Xue et al. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1135
- 610 → 2880/1млн/год (4-хкратный рост за 15 лет)
Waikar et al. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1143

Актуальность (2)

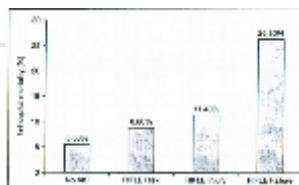
Ближайшие и отдаленные исходы

- Внутригоспитальная **летальность** больных зависит от тяжести ОПП
- Даже легкая ОПП ассоциируется с 70% возрастанием риска госпитальной летальности

Ponte *et al. NDT* 2008;23:3859

Bagshaw *et al. NDT* 2008; 23:1203

- ↑Scr в 1,5-1,9 раза в кардиальной хирургии - ↑ОП смерти в 6,6 р
Brown et al, 2006
- **Длительность госпитализации** зависит от класса RIFLE (↑койко-дня при R - 8 дн, I – 10 дн, F – 16 дн)
- Пациенты с ОПП-Д имеют 28-кратный риск **исхода в ХБП** 4-5ст
Lo, Chertow *et al. Kidney Int* 2009;76:893



Внутригоспитальная летальность больных ОИТ без ОПП и с ОПП в зависимости от класса RIFLE

Определение ОПП (KDIGO, 2012)

- ↑ SCr ≥ 26.5 $\mu\text{моль/л}$ (≥ 0.3 мг/dl) в течение 48 час или
 - ↑ SCr ≥ 1.5 раз, по сравнению с исходным уровнем, наступившее, как известно, или предположительно, в течение последних 7 дней
- или*
- Диурез < 0.5 мл/кг/ч в течение 6 часов

KDIGO Guideline for AKI. *Kidney International Supplements* (2012) 2, 5

Классификация ОПП (KDIGO, 2012)

Стадия	Креатинин сыворотки	Диурез
1	↑ 1.5–1.9 раза от исходного или ↑ ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l)	< 0.5 мл/кг/ч 6–12 часов
2	↑ 2.0–2.9 раза от исходного	< 0.5 мл/кг/ч ≥ 12 часов
3	↑ 3.0+ раза от исходного или Увеличение SCr ≥ 4.0 mg/dl (≥ 353.6 μ mol/l) или Начало ПЗТ Или у пациентов <18 лет ↓ eGFR to < 35 ml/min per 1.73 m ²	< 0.3 мл/кг/ч ≥ 24 часов или Анурия ≥ 12 часов

KDIGO Guideline for AKI. Kidney International Supplements (2012) 2, 5

Концептуальная модель ОПП (AKIN, 2006)



- По горизонтали представлены стадии развития ОПП и выздоровления
- Стадия «damage» -промежуточная стадия предшествует «injury» - ОПП (отсутствует при преренальной азотемии, быстром лечении постренальной обструкции), не выявляется маркерами СКФ.
- Диагноз ОПП базируется на ↑sCr или ↓диуреза, однако sCr – слабый маркер острого нарушения функции

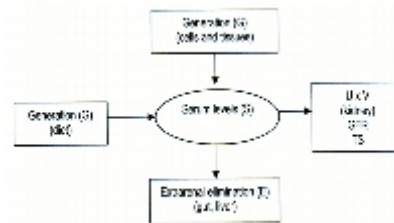
Murray et al. Clin J Am Nephrol 2008; 3:864

Ограничения использования sCr как маркера ОПП

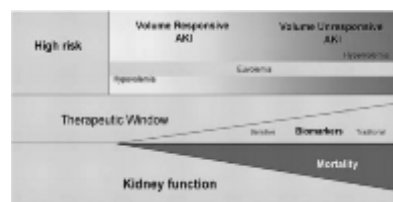
- SCr недостаточно быстро растет после полного прекращения КФ (<44 $\mu\text{mol/l/day}$), т.к. кинетика его продукции и высвобождения относительно медленная.

Kassirer. N Engl J Med 1971;285:385

- \downarrow КФ сопровождается \uparrow канальцевой секреции, гиперфункцией оставшихся нефронов
- Нестабильное состояние водного баланса искажает показатели уровня SCr
- Понимание недостатков sCr привели к поиску других биомаркеров, способных идентифицировать ОПП на ранней (теоретически курабельной) стадии ОПП



Факторы, влияющие на уровень SCr



Терапевтическое «окно» для лечения ОПП

Am NS renal research report. JASN 2005; 16: 1886

Традиционные маркеры ОПП: Мочевые индексы

Индексы	Преренальная	Ренальная
Мочевой осадок	Гиалиновые цилиндры	Патологический
Плотность мочи	>1020	~1010
Осмолярность мочи (mOsm/kg H ₂ O)	>500	<350
U Na	<20	>40
Экскретируемые фракции		
Na (%)	<1	>2
Мочевины (%)	<35	>35
Ферменты щеточной каймы канальцев*	Низкие	Высокие

Не имеют достаточной чувствительности и специфичности. FENa меняется при использовании диуретиков (чувствительность 58%, специфичность 81%), при глюкозурии, первые 24 ч ренальной ОПП, при ОГН, пигментной нефропатии, КИ-ОПП.

При комбинированном определении мочевых ГТТП и ЩФ AUROC 0,54 (EARLYARF trial)

Carvounis et al. Kidney Int 2002; 62: 2223

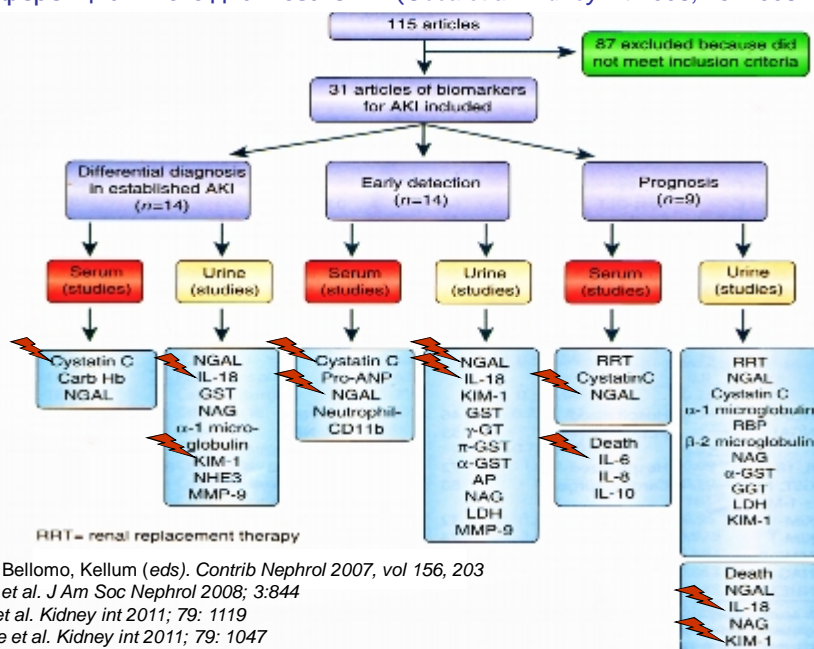
Endre et al. Kidney Int 2010; 77: 1020

Характеристика идеального биомаркера ОПП


- Высоко чувствителен и специфичен для ОПП, в т.ч. в присутствии повреждений других органов
- Быстрый и надежный в определении
- Ранний маркер ОПП
- Позволяет проводить диффдиагноз (по этиологии, патогенезу ОПП и т.д.)
- Маркер повреждения, а также функции
- Имеет прогностическую ценность (предиктор исхода)
- Не изменяется под действием других биологических факторов
- Для тестирования применим неинвазивный метод
- Тестируются доступные ткани/жидкости (кровь, моча)
- Недорогой

Bouman, Forni, Joannidis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 381
Soni, Ronco, et al. *Blood Purif* 2009; 28: 165

Биомаркеры, используемые для раннего выявления, прогноза или дифференциального диагноза ОПП (Coca et al. *Kidney int* 2008; 73: 1008-16)



Новые биомаркеры ОПП (1)

Биомаркер	Комментарии	Метод
Цистатин С 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Важный внеклеточный ингибитор цистеиновых протеиназ. 2. Полностью фильтруется в клубочках, реабсорбируется и метаболизируется в проксимальных канальцах (в N в моче не выявляется). 3. SCysC - маркер СКФ («быстрый креатинин»). 4. Появление в моче отражает тубулярную дисфункцию (6 ч после повреждения). Высокие значения предсказывают плохой прогноз. 	ELISA, нефелометрия, иммуно-турбидиметрический
NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Первоначально идентифицирован как связанный с желатиназой в гранулах нейтрофилов; м.б. индуцирован в эпителиальных клетках в месте воспаления 2. Экспрессия возрастает в почечных проксимальных канальцах и моче после ишемического и цисплатин-индуцированного ОПП («почечный тропонин»). 3. NGAL в плазме и/или моче - предиктор ОПП (тяжести, летальности) после КАГ/РТСА, сердечной хирургии, септических и несептических критически больных детей 4. Специфичность для ОПП при сепсисе (у взрослых), пиурии уточняется. 	ELISA Luminex®-based assay

Haase, Bellomo, Devarajan *et al.* *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 1012

Новые биомаркеры ОПП (2)

Биомаркер	Комментарии	Метод
Интерлейкин -18 (IL-18)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Провоспалительный цитокин, при ОПП индуцируется в проксимальных канальцах. 2. Высокий уровень в моче – ранний маркер ОПП и независимый предиктор смерти у критически тяжелых больных. 3. ↑IL-18 более специфично для ишемической ОПП и отсутствует при инфекции мочевого тракта, нефротоксической ОПП. 4. Сильный иммунный ответ наблюдается при отторжении трансплантата. 	ELISA Luminex®-based assay
KIM-1 (Kidney injury molecule-1), или TIM-1 (T-cell immunoglobulin mucin domain)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мембранный гликопротеин 1 типа – количество возрастает на поверхности поврежденного дедифференцированного проксимального эпителия. 2. KIM-1 затем слущивается с поверхности клеток - повышенный уровень находят в моче при ОПП 3. Тест высоко чувствителен и специфичен для ОПП (диагноз и прогноз) 4. KIM-1 включен FDA в список биомаркеров почечного повреждения, используемых при изучении безопасности новых лекарственных препаратов 	ELISA, Luminex®-based assay

Цель исследования

- Оценить предикативную способность sCys C в диагностике контраст-индуцированного ОПП (КИ-ОПП) у пациентов отделения интервенционной кардиологии

Контраст-индуцированная ОПП

- КИ-ОПП – форма ОПП, развившаяся после в/в введения йодированных рентгеноконтрастных препаратов
- Критерии диагностики КИ-ОПП - унифицированные (KDIGO Guideline for AKI)
- Частота ОПП -1-2% без ФР и 25% - при наличии ФР
Berns. Kidney Int 1989; 36: 730
Rudnick et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 261
- КИ-ОПП -3-е место при госпитальных ОПП (11%)
Nash et al. Am J Kidney Dis 2002; 39: 930
- ↑sCr на 22-44 ммоль/л в интервенционной кардиологии – ↑ОР госпитальной летальности в 1,83
Weisbord et al. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2871
- Летальность КИ-ОПП-Д - 35,7%, додиализной - 7,1%
- Экономические затраты повышаются из-за увеличения койко-дня и осложнений
- Частота исхода КИ-ОПП в ХБП 4-5 ст (5 лет) -0,3%
Vuurmans et al. Heart 2010; 96: 1538

МАТЕРИАЛЫ и МЕТОДЫ

Выборка пациентов с ФР в период 12.2010-05.2011

Характеристика пациентов (N=68)

Возраст, годы (M±SD)	65,2±6,3
М/Ж	64/41
Hb, г/л (M±SD)	139,9±16,50
sCr баз, ммоль/л (M±SD)	0,113±0,009
СКФ, мл/мин/ (MDRD)	61,2±7,1
ХБП II стадии, %	55,9
ХБП III стадии, %	44,1
СД, %	17,6
ЗЧН, кл.1-2/3 (NУНА), %	96/4
ХОБЛ, %	10,3
КАГ, %	20,6
КАГ+ РТСА, %	79,4

Профилактика КИ-ОПП:

- отмена диуретиков, метформина, НПВП,
- гидратация в/в 1,0 мл/кг/ч (изотонический р-р NaCl, NaHCO₃) в течение 3-6 ч до и после экспозиции РКП (йодиксанол)
- Вит С 3,0×2 до и в день КАГ

Заборы крови:

- sCysC – перед интервенцией и ч/з 18-20 ч,
- sCr – перед интервенцией, ч/з 18-20 ч и 48 ч.

Метод определения CysC

иммунотурбидиметрический Наборы Alfresa (Япония) для биохимического анализатора

Полученные результаты

Количество пациентов с развившейся КИ-ОПП, n

Стадия	Критерии	N (%)
1	↑sCr ≥ 26,4 μмоль/л, по сравнению с базальным уровнем	7
	↑sCr ≥ 1,5-1,9, по сравнению с базальным уровнем	3
2	↑sCr > 2-2,9, по сравнению с базальным уровнем	1
Всего		11 (16,2)

Показатели sCr и sCysC до и после введения РКП у пациентов с развившейся ОПП

sCr, ммол/л			sCysC, мг/л	
Исходный	18 ч	48 ч	Исходный	Через 18 ч
0,113±0,009	0,113±0,011	0,120±0,023	1,22±0,60	1,33±0,77

Референтный интервал: 0,63-0,95 мг/л

Для анализа вероятности наступления ОПП в зависимости от повышения sCysC использовался метод бинарной логистической регрессии.

Показатели диагностической ценности sCysC, как раннего предиктора ОПП (1)



Диагностическую ценность разной степени \uparrow sCysC оценивали по показателям: чувствительность, специфичность, вид ROC кривой (Receiver Operating Characteristic Curve) и площадь под кривой ROC - AUROC

Чувствительность теста - % истинно положительных предсказаний в суммарном количестве больных с ОПП

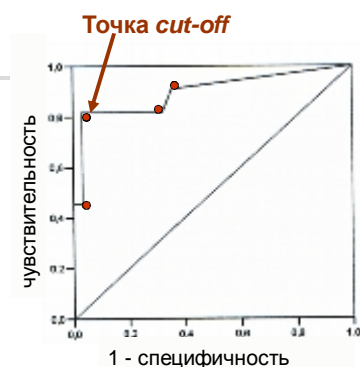
Специфичность - % истинно отрицательных предсказаний среди пациентов, у которых не развилась ОПП

\uparrow sCysC через 18-20 ч, по сравнению с исходной, %	Кол-во пациентов, n	Чувствительность, %	Специфичность, %
≥ 10	30	90,9	64,9
≥ 20	25	81,8	71,9
≥ 30	20	81,8	80,7
≥ 40	16	81,8	87,8
≥ 50	10	81,8	98,2
≥ 60	6	45,4	98,2
≥ 70	5	45,4	100
≥ 80 - ≥ 90	2	18,2	100
≥ 100	1	9,1	100

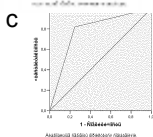
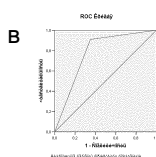
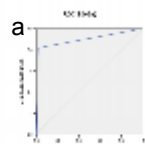
Показатели диагностической ценности sCysC, как раннего предиктора ОПП (2)



- AUROC** – количественное выражение диагностической точности/прогнозирования теста.
- При \uparrow sCysC $\geq 50\%$ AUROC составила 0,90 (95% CI 0,76-1,03) (a)



ROC - кривая с графическим представлением соотношений чувствительности-специфичности для разных порогов повышения sCysC через 18-20 ч. Точка *cut-off* – оптимальное соотношение чувствительности-специфичности (81,8 и 96,2 соответственно при \uparrow sCysC $\geq 50\%$)



AUROC при 20% \uparrow sCysC (b) равна 79, при 10% (c) - 0,78

ВЫВОДЫ

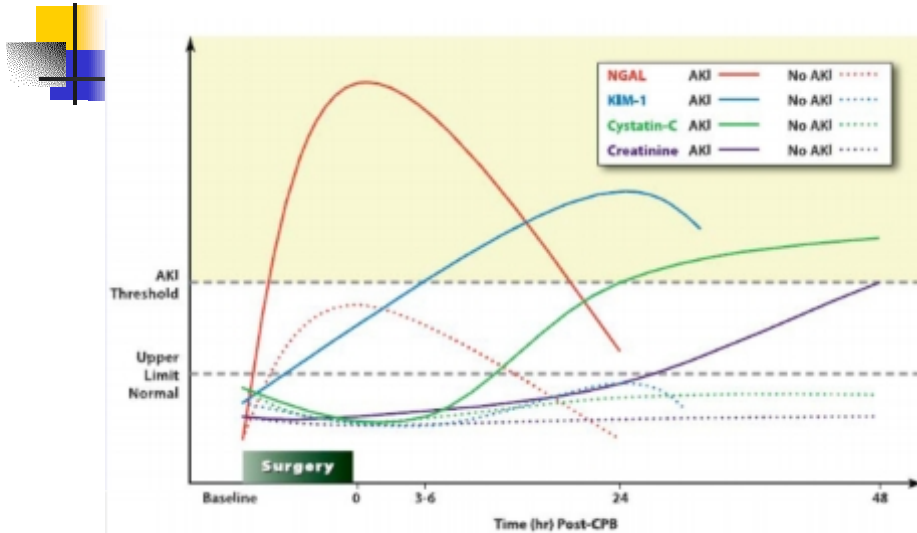


- sCysC – чувствительный и более ранний, по сравнению с sCr, маркер СКФ, позволяющий в течение 18-20 ч после введения РКП диагностировать КИ-ОПП.
- Полученные данные имеют существенное значение для пациентов, имеющих риск развития КИ-ОПП после КАГ/РТСА, т.к. позволяют, с одной стороны, своевременно начать лечебные мероприятия больным с развившейся КИ-ОПП, а с другой стороны - быстро выписать пациентов, у которых ОПП не развилась
- Определение sCysC может быть выполнено в условиях стандартной клинической лаборатории, на биохимическом анализаторе, а время определения sCysC составляет несколько минут.
- Среди изучаемых в настоящее время биомаркеров раннего ОПП sCysC пока наиболее надежный и доступный маркер падения СКФ

Заключение

- Возлагаются большие надежды на новые биомаркеры ОПП (ранний диагноз, диффдиагноз подтипов, стратификация риска, мониторинг течения).
- Однако их определение не включено в KDIGO Guideline 2012 – не доказано их преимущество перед SCr в установлении диагноза, прогностической значимости (большинство результатов получены из мета-анализов или из одного центра с ограниченным количеством пациентов, исследовались однородные популяции с относительно однородными формами ОПП, малое количество конечных точек, широкий разброс «нормальных» значений, методические трудности, связанные с определением ОПП по SCr как «золотым стандартом»)
- Требуются многоцентровые проспективные исследования для доказательства ценности их использования в разнородных популяциях пациентов и определения значения cut-off для диагноза и прогноза ОПП
- В будущем клиническом руководстве для ОПП биомаркеры должны найти свое место

Предполагаемые оптимальные интервалы времени действия новых биомаркеров у пациентов после операций на сердце



В настоящее время нет полной ясности как оптимально комбинировать биомаркеры

McIlroy, Wagener, Lee. *Anesthesiology* 2010; 112: 998