



Анализът на Паратиреоидния хормон, предизвикателство за клиничната практика при пациенти с хронични бъбречни заболявания - II част.

Д-р М. Божилова, МДЛ Цибалаб ЕООД

1. Същност:

Вторичният хиперпаратиреоидизъм е ранно нарушение в хода на хроничното бъбречно увреждане (ХБЗ, СКД). Наблюдава се при:

- 34% от пациентите с СКД стадий 3 (eGFR = 30-59 mL/min/1,73m²),
- 74% от пациентите с СКД стадий 4 (eGFR = 15-29 mL/min/1,73m²),
- 90% от пациентите с СКД стадий 5 (eGFR < 30-59 mL/min/1,73m²).

Индикации за определянето на РТН при ХБЗ:

- Диагноза на костните нарушения при ХБЗ, респективно за диференциране на адинамичната костна болест от реналната остео дистрофия, въпреки че златен стандарт за диагноза на костната увреда при СКД е костната биопсия и хистоморфометрия. Поради ивазивния характер на тези изследвания, определянето на РТН представлява една добра алтернатива;
- За проследяване на пациентите, мониториране на терапията и оптимално управление на вторичния хиперпаратироидизъм;
- Като прогностичен маркер за ССЗ и смъртност;
- За интраоперативно мониториране на РТН (1-84) при паратироидектомия.

Очевидно е, че точното определяне на биоактивния РТН е от съществено значение за оптималното поведение при пациентите с ХБЗ. Основен проблем на анализите при тези пациенти е натрупването на голям брой С-терминални фрагменти на РТН с влошаване на бъбречната функция. В някои случаи, както е при пациентите на хемодиализа, фрагментите могат да достигнат над 50% от „интактния“ РТН. Наличието на такъв голям брой фрагменти неминуемо влияе на имунологичните определяния на РТН. Това е проблемът при тестовете от 2-ра генерация, определяният при тях т.нар. „интактен“ РТН, всъщност представлява сумата от **биоактивният 1-84 хормон** + множество фрагменти. В търсене на решение са въведени тестовете от 3-та генерация, които са с много по-висока специфичност и определят т.нар. **биологично активен РТН (1-84)**, без интерференция от фрагменти (особено С7-84).

2. Метод на определяне:

Хемилуминисцентен имуноен анализ за определяне на **биологично активния РТН (1-84) - 3-та генерация**.

3. Клинично значение и информативно съдържание:

Недостатъчната специфичност на тестове за РТН, рефлектира в **по-високи стойности от реалните за биоактивен РТН**: невъзможност за оценка на реалната ситуация при пациенти с ХБЗ и ненужно свръх лечение при пациенти на диализа.

Проблемите, които възникват след въвеждане на тестовете от 3-та генерация са следните:

1) Недобрата стандартизация на PTH 2-ра генерация и сравнимост на резултатите, които те дават. Това затруднява разработването на общи референтни интервали и нива на решение за лечение. Всъщност, ако е възможно да се стандартизира второ поколение PTH анализи, то това е при здрави индивиди, тъй като веднага след намаляване на гломерулната филтрация (СКД), настъпва натрупването на не(1-84) фрагменти. Те кръстосано реагират в различна степен с антитела, използвани при анализите от второ поколение, и това води до загуба на стандартизацията. Стандартизацията на PTH може напълно да бъде постигната само с 3-то поколение анализи.

2) Огромен проблем представлява голямата разлика в измерваните стойности на PTH от 2-ра и 3-та генерация тестове. Пример за това е сравнителното изследването на 121 пациента на диализа, съобщено от Hecking M. et al., при което средната серумна концентрация получена със сравняваните методи е:

- интактен PTH: **223 ng/L** (Roche Diagnostics, Cobas® e411);
- PTH (1–84): **136 ng/L** (Roche Diagnostics, Cobas® e411);
- PTH (1–84): **138 ng/L** (DiaSorin, LIAISON®)

Нивата на PTH (1–84) са приблизително две трети от интактния PTH.

3) Таргетните стойности за PTH (определени с теста: Allegro Intact PTH, Nichols Institute Diagnostics) осигуряващи костно здраве, описани в ръководствата преди 2012г., са потвърдени с костна биопсия. Стойностите са изключително важни и основа на терапевтичната стратегия. Но този 2-ра генерация анализ вече липсва на пазара. Прицелните нива за PTH, към които следва да са насочени усилията на нефролозите при пациенти на хемодиализа, според American Society of Nephrology (**KDOQI 2003**): са **150 – 300 pg/mL** (Allegro Intact PTH, Nichols Institute Diagnostics, 2-nd Gen). Поради голямата вариация в резултатите, получавани с 2-ра генерация тестове, както и разликите между 2-ра и 3-та генерация тестове International Society of Nephrology (**KDIGO 2012**) въвежда нови препоръки за таргетни нива на PTH: **2 до 9 пъти горната референтна граница за съответния PTH метод** (доказано повишаване на смъртността, извън тези диапазони).

В заключение може да се обобщи следното:

- 2-ра генерация тестове са все още **недобре стандартизирани, но широко достъпни на пазара!**
- 3-та генерация предоставят **по-добра възможност за стандартизация**, но малко са наличните напълно автоматизирани тестове на пазара! **Препоръчва се използването им!**
- Ползването, на която и да е от двете генерации, изисква: **съобщаване на клиницистите използвания метод и съответния на теста референтен интервал!**
- Оценката на състоянието на пациентите с ХБЗ и вземането на решения за терапевтично поведение изисква **комплексна оценка, съобразно нивата на: Са, Р, PTH.**
- Следват се препоръките на **KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline !**

4. Материал за изследване:

Серум.

Библиография:

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. Kidney Int. 2009; 113:S1-S130; Moe S et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2006;69:1945-1953;*
- Claudia G et al. Parathyroid hormone - a critical bridge between bone metabolism and cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol July 2014, 1333-1335;*
- H. Komaba et al. Critical issues of PTH assays in CKD. Bone 44 (2009) 666–670;*
- Moe SM, Sprague SM. Chapter 52: Mineral bone disorder in chronic kidney disease. In: Brenner and Rector's The Kidney, 8th ed. 2007;*
- CLINICAL PRACTICE GUIDELINE: CKD-MINERAL AND BONE DISORDERS (CKD-MBD) Final Version (01/03/2015); Chauhan V et al, Current Concepts and Management Strategies in Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder MPH South Med J. 2012;105(9):479-485.*
- Sturgeon CM et al, Perspective and priorities for improvement of parathyroid hormone (PTH) measurement – A view from the IFCC Working Group for PTH. Clin Chem Acta, Vol.467, April 2017: 42-47;*
- Cavalier E et al. Considerations in parathyroid hormone testing. CCLM Vol 53, Iss 12, Nov 2015*
- Cavalier E et al. Problems with the PTH assays Difficultés de dosage de la PTH. Ann d'Endo, Vol 76, Iss 2, May 2015 128-133*
- Hecking M et al. Clinical evaluation of two novel biointact PTH(1–84) assays in hemodialysis patients. Clin Biochem Vol 45, Iss 18 December 2012, 1645-1651*