

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Wiktor Szymanowicz

*Ocena korelacji oksymetrii mózgowej i mięśniowej z
parametrami ostrego uszkodzenia nerek po operacji
serca z użyciem krążenia pozaustrojowego*

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Promotor

prof. dr hab. n. med. Romuald Lango

Miejsce realizacji pracy:

Samodzielny Zespół Kardioanestezjologów

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne

Gdańsk 2021

Pragnę z całego serca podziękować mojemu Promotorowi,
Prof. Romualdowi Lango,
za inspirację naukową, okazaną mi pomoc i cierpliwość.

Spis treści

1. WSTEP	5
1.1. Definicja ostrego uszkodzenia nerek	5
1.2. Epidemiologia i czynniki ryzyka ostrego uszkodzenia nerek po operacjach kardiochirurgicznych.....	7
1.3. Diagnostyka AKI.....	9
1.3.1. Nowoczesne biomarkery CS-AKI	9
1.3.2. Pomiar saturacji tkankowej przy użyciu technologii spektroskopii w bliskiej podczerwieni	15
1.3.3. Zastosowanie oksymetrii metodą NIRS, ze szczególnym uwzględnieniem możliwości predykcji CS-AKI.....	16
2. CELE PRACY	18
3. MATERIAŁ I METODY	19
3.1. Pacjenci	19
3.1.1. Kwalifikacja do badania	19
3.2.2 Znieczulenie	20
3.2.3 Operacja i postępowanie związane z krążeniem pozaustrojowym.....	21
3.2.4. Badane parametry laboratoryjne i kliniczne.....	24
3.2.5. Kryteria rozpoznania ostrego uszkodzenia nerek związanego z operacją kardiochirurgiczną (CS-AKI).....	25
4. WYNIKI	27
4.2. Stężenie biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek: NGAL i cystatyny C.....	33
4.3. Parametry monitorowane podczas operacji.....	34
4.4. Korelacje pomiędzy saturacją mózgową, saturacją tkankową w mięśniach kłębku, stężeniem hemoglobiny, hematokrytem, stężeniem NGAL we krwi oraz stężeniem cystatyny C a stężeniem kreatyniny w surowicy i jego zmianami.....	44
4.5. Wartości graniczne badanych parametrów wskazujące na zwiększone ryzyko CS-AKI.....	47
4.6. Zależność wystąpienia CS-AKI od poszczególnych parametrów	52
4.7. PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH WYNIKÓW PRACY.....	58
5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA	60
5.2. Stężenie biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek: NGAL i cystatyny C.....	63
5.4. Korelacje pomiędzy saturacją mózgową, saturacją tkankową w mięśniach kłębku, stężeniem hemoglobiny, hematokrytem, stężeniem NGAL we krwi oraz stężeniem cystatyny C a stężeniem kreatyniny w surowicy i jego zmianami.....	75
5.5. Ograniczenia pracy	77
6. WNIOSKI	78
7. PIŚMIENNICTWO	79

8.	STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	97
9.	STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	101
10.	ALFABETYCZNY WYKAZ ZASTOSOWANYCH SKRÓTÓW	105
11.	SPIS TABEL	107
12.	SPIS RYCIN	109

1. WSTĘP

Ostre uszkodzenie nerek (*acute kidney injury – AKI*) jest stanem, w którym dochodzi do gwałtownego pogorszenia ich funkcji, przejawiającego się zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej, co prowadzi do zaburzenia wydalania produktów przemiany materii, elektrolitów, jonów wodorowych i wody z organizmu. AKI może wikłać wiele różnych stanów klinicznych, a do sytuacji szczególnie często prowadzących do rozwoju AKI należą operacje kardiochirurgiczne.

1.1. Definicja ostrego uszkodzenia nerek

Definicja ostrego uszkodzenia nerek istotnie zmieniała się na przestrzeni ostatnich lat. W 2004 roku Bellomo i wsp. zaproponowali klasyfikację RIFLE, która oparta była o 7-dniowe monitorowanie parametrów i rozróżniała 5 stopni dysfunkcji nerek (zgodnie z akronimem R-I-F-L-E): ryzyko (*R – risk*), uszkodzenie (*I – injury*), niewydolność (*F – failure*), utrata funkcji nerek (*L – loss of function*), krańcowa niewydolność nerek (*E – end stage renal disease*) [1]. Klasyfikacja RIFLE opierała się na wartościach stężenia kreatyniny i kryterium diurezy, a ostatecznie stadium rozpoznawano według parametru najbardziej niekorzystnego z punktu widzenia stanu chorego. Znaczenie miało również zachowanie się tych parametrów w czasie, bowiem pogorszenie funkcji nerek musiało mieć nagły charakter, czyli wystąpić w ciągu ostatnich 7 dni i utrzymywać się co najmniej przez 24 godziny.

W roku 2007 kryteria RIFLE zmodyfikowano, wprowadzając klasyfikację AKIN (*Acute Kidney Injury Network*), która zawierała 4 podstawowe zmiany w stosunku do poprzedniej. W definicji uszkodzenia nerek nie ujęto pojęcia zmniejszenia filtracji kłębuszkowej, okres 7 dni monitorowania stężenia kreatyniny w surowicy krwi skrócono do 48 godzin, a minimalny wzrost o 0,3 mg/dL uznano za wystarczający do rozpoznania AKI. Usunięto też 2 ostatnie stadia AKI według RIFLE, czyli stadium utraty funkcji nerek oraz schyłkową niewydolność nerek, jako niepowiązane bezpośrednio z funkcją nerek w okresie ich uszkodzenia, a wskazujące na jego końcowy efekt. Skala AKIN pozwalała na rozpoznawanie AKI, jeśli stężenie kreatyniny wzrastało w ciągu 48 godzin o co najmniej 0,3 mg/dl lub co najmniej o 50%, albo następowało zmniejszenie diurezy poniżej 0,5 ml/kg, utrzymujące się przez co najmniej 6 godzin [2]. Na przewagę klasyfikacji AKIN nad kryteriami RIFLE wskazywały wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych w grupie pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek. Zaobserwowano

bowiem, że gdy stężenie kreatyniny ulegało zwiększeniu o 0,3 – 0,5 mg/dl, ryzyko zgonu wzrosło o 80%, a rokowanie było gorsze, jeśli te zmiany następowały w ciągu 24-48 godzin [2]. Należy jednak zaznaczyć, że skala AKIN nie pozwala rozpoznać AKI u pacjentów, u których wzrost stężenia kreatyniny nastąpi po upływie 48 godzin. Mimo, że skala AKIN miała zwiększyć czułość i swoistość rozpoznawania AKI i prognozowania rokowania chorych, nie udało się tego ostatecznie potwierdzić w badaniach klinicznych.

Wreszcie, w roku 2012 kryteria RIFLE i AKIN zmodyfikowano do aktualnie obowiązujących kryteriów Grupy Roboczej do spraw Ostrego Uszkodzenia Nerek (*The Kidney Disease Improving Global Outcomes - KDIGO*). Miała ona na celu stworzenie jednolitej klasyfikacji na potrzeby postępowania klinicznego, badań naukowych i opieki zdrowotnej, która pozwoliłaby na wczesną, ale jednocześnie obejmującą dłuższy okres obserwację funkcji nerek. Kryteria KDIGO pozwalają rozpoznać AKI, jeśli dochodzi do wzrostu stężenia kreatyniny o co najmniej 0,3 mg/dl w ciągu 48 godzin lub o co najmniej 50% w ciągu 7 dni, bądź zmniejszenia diurezy poniżej 0,5 ml/kg/godz. przez 6 godzin. Zatem klasyfikacja KDIGO połączyła w sobie kryteria z obu wcześniejszych klasyfikacji [3]. Kryteria RIFLE, AKIN i KDIGO w diagnostyce AKI przedstawiono w Tabeli 1. Dodatkowo wyróżnia się 3 stadia uszkodzenia nerek: stadium 1 - 1,5 do 1,9-krotny wzrost wyjściowego stężenia kreatyniny lub wzrost powyżej 0,3 mg/dl, stadium 2 – 2 do 2,9-krotny wzrost wyjściowego stężenia kreatyniny i stadium 3 – 3-krotny wzrost wyjściowego stężenia kreatyniny lub wzrost stężenia kreatyniny do wartości ≥ 4 mg/dl lub konieczność zastosowania leczenia nerkozastępczego [3].

Tabela 1. Zestawienie kryteriów diagnostycznych w rozpoznaniu AKI.

Kryterium stężenia kreatyniny			Kryterium diurezy
RIFLE	AKIN	KDIGO	
- \uparrow kreatyniny o 50% - \downarrow GFR $>$ 25% w ciągu 7 dni	\uparrow kreatyniny o 0,3 mg/dl lub 50% w ciągu 48 godzin	\uparrow kreatyniny o 0,3 mg/dl w ciągu 48 godzin lub o 50% w ciągu 7 dni	Diureza $<$ 0,5 mg/kg/godz. przez 6 godzin

1.2. Epidemiologia i czynniki ryzyka ostrego uszkodzenia nerek po operacjach kardiochirurgicznych

Ostre uszkodzenie nerek związane z operacją kardiochirurgiczną (*cardiac surgery-associated acute kidney injury - CS-AKI*) to nagłe upośledzenie czynności nerek objawiające się zmniejszeniem wskaźnika przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate – GFR*) występujące po operacji kardiochirurgicznej. Według danych z piśmiennictwa, CS-AKI może występować w szerokim zakresie od 0,3% do blisko 30% chorych [4 – 7], sięgającym nawet 68% w grupie pacjentów po przeszczepie serca [8]. Wystąpienie CS-AKI wiąże się nie tylko ze zwiększoną śmiertelnością wewnątrzszpitalną oraz gorszym rokowaniem odległym [6, 7, 9-15], ale także wydłuża czas hospitalizacji i zwiększa koszty leczenia pacjentów kardiochirurgicznych [16 – 19].

Uszkodzenie nerek po operacji kardiochirurgicznej jest spowodowane wieloma czynnikami. U chorych poddawanych leczeniu kardiochirurgicznemu ważne znaczenie w rozwoju uszkodzenia nerek mają zarówno czynniki przedoperacyjne, czynniki związane z operacją i znieczuleniem, jak i czynniki okresu pooperacyjnego. Do znanych czynników przedoperacyjnych należą wiek, choroby współistniejące, w tym niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatie, miażdżyca naczyń obwodowych, palenie papierosów oraz wcześniej przebyte zabiegi [20, 21]. Istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko jest podwyższone przed operacją stężenie kreatyniny w surowicy krwi, nawet przy braku innych chorób współistniejących [22 – 24].

Wśród czynników operacyjnych, u chorych poddawanych operacji kardiochirurgicznej istotną rolę w rozwoju CS-AKI ma krążenie pozaustrojowe (KPU) [25 - 30]. Podczas zabiegów z użyciem KPU dochodzi do zaburzeń mikrokrążenia, charakteryzujących się między innymi zmniejszeniem ilości perfundowanych kapilarów. Zaburzenia te są znacznie silniej wyrażone, niż podczas operacji bez KPU, przy czym często nieobecne są uchwytnie zaburzenia krążenia systemowego oceniane przy użyciu standardowych metod monitorowania śródoperacyjnego [31]. Może to tłumaczyć obserwacje, że pomimo stabilizacji hemodynamicznej podczas operacji kardiochirurgicznych z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego, dostarczenie tlenu do narządów może być nieadekwatne do zapotrzebowania [32 - 34]. Ważnym niekorzystnym czynnikiem związanym z KPU jest towarzysząca mu aktywacja reakcji zapalnej, wynikająca z wielu czynników: kontaktu krwi z powierzchnią oksygenatora i kaniul, użycia pomp rolkowych, urazu chirurgicznego, niedokrwienia i następującej po nim reperfuzji mięśnia sercowego, hipoperfuzji narządów jamy brzusznej, zmian temperatury oraz podawania siarczanu protaminy

[35]. Aktywacja reakcji zapalnej prowadzi do uszkodzenia śródbłonna [31], zaburzeń układu krzepnięcia, pogorszenia kurczliwości serca oraz zaburzeń regulacji naczynioruchowej, co u wielu chorych ostatecznie skutkuje hipoperfuzją i hipoksją tkankową [35]. Stosowana podczas KPU hipotermia należy do niezależnych czynników ryzyka rozwoju ostrego uszkodzenia nerek w okresie pooperacyjnym [36]. Do czynników powodujących zaburzenia perfuzji tkankowej podczas KPU można zaliczyć również niepulsacyjny charakter przepływu krwi, choć dane w tym zakresie nie są jednoznaczne [37 - 39]. W celu zmniejszenia uszkodzenia krwinek i poprawy właściwości reologicznych podczas operacji w krążeniu pozaustrojowym stosuje się hemodylucję, która jednak, jeśli jest nadmierna, może być czynnikiem niekorzystnym [40], zwłaszcza jeśli wymaga przetoczenia allogenicznego koncentratu krwinek czerwonych po zakończeniu KPU [41]. Rozważając wpływ KPU na perfuzję tkankową należy uwzględnić również rolę hemolizy, która, jak dowodzą wyniki niedawnych badań, poprzez zwiększenie stężenia wolnej hemoglobiny w osoczu istotnie wpływa na bioaktywność tlenu azotu, czego skutkiem jest zaburzenie perfuzji i wynikające z niego uszkodzenie tkanek [42]. Ważnym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi CSA-AKI jest założenie zacisku poprzecznego na aortę, będące nieuniknionym elementem większości operacji z użyciem KPU [23]. Wraz z wydłużeniem czasu KPU, zwiększa się czas zaklemowania aorty, co istotnie wpływa na przepływ nerkowy, sprzyjając wystąpieniu CS-AKI [43]. Wiadomo też, że stopień złożoności operacji kardiochirurgicznej ma istotny wpływ na ryzyko CS-AKI: operacje zastawkowe oraz procedury złożone obciążone są większym prawdopodobieństwem rozwoju AKI niż np. elektywne pomostowanie aortalno-wieńcowe [44].

W okresie pooperacyjnym rozwojowi CS-AKI sprzyja hipoperfuzja nerek, wynikająca ze zmniejszenia przepływu wskutek obkurczenia łożyska nerkowego, stosowania leków obkurczających naczynia, mikro- i makrozatorowości, niedokrwistości i hipoksemii oraz związanego z samym zabiegiem lub jego powikłaniami stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego oraz modulacji odpowiedzi immunologicznej na skutek krążenia pozaustrojowego i urazu chirurgicznego [21].

1.3. Diagnostyka AKI

Uznaje się, że kluczowe znaczenie dla właściwego postępowania ograniczającego występowanie CS-AKI ma jak najwcześniejsza identyfikacja chorych, u których ryzyko tego powikłania jest podwyższone, gdyż umożliwia to wczesne wdrożenie odpowiedniego postępowania [11]. Mnogość czynników sprzyjających ostremu uszkodzeniu nerek sprawia jednak, że ocena ryzyka CS-AKI jest skomplikowana, wciąż pozostając zagadnieniem budzącym zainteresowanie zarówno naukowców, jak i klinicystów [26, 45, 46]. Powszechnie stosowane parametry, takie jak stężenie kreatyniny oraz diureza godzinowa mają swoje ograniczenia w diagnostyce AKI po operacjach kardiochirurgicznych. Oliguria, często obserwowana po takich zabiegach, jest zjawiskiem typowym nie tylko dla AKI, ale też może być reakcją na zmniejszenie przepływu nerkowego wynikające z hipowolemii lub innych czynników powodujących zmniejszenie rzutu minutowego serca. Stężenie kreatyniny zależy nie tylko od liczby czynnych nefronów, lecz także od wielu innych czynników, między innymi od stopnia nawodnienia, diety, masy ciała, masy mięśniowej, wieku, płci oraz stosowanych leków. Należy zaznaczyć, że stężenie kreatyniny nie jest miarodajne w bardzo wczesnym okresie po zabiegu, gdyż jego narastanie w odpowiedzi na uszkodzenie nefronów następuje powoli, nie wcześniej niż po 24, a nawet po 48 godzinach [26, 47, 48]. W pierwszych 24 godzinach po operacji paradoksalnie może nawet dochodzić do obniżenia stężenia kreatyniny związanego ze śródoperacyjną hemodylucją, podczas gdy pooperacyjna stopniowa hemokoncentracja może mylnie sugerować wzrost stężenia kreatyniny i postępujące uszkodzenie nerek [49]. Z drugiej strony, nawet niewielki, niespełniający kryteriów AKI, wzrost stężenia kreatyniny po operacji serca, jest czynnikiem istotnie pogarszającym rokowanie odległe [5, 50, 51]. Z powyższych względów coraz częściej zwraca się uwagę na konieczność poszukiwania wczesnych, bardziej czułych markerów, umożliwiających jak najszybszą identyfikację pacjentów zagrożonych rozwojem CS-AKI.

1.3.1. Nowoczesne biomarkery ostrego uszkodzenia nerek

Do wielu badanych i opisanych w ostatnich latach czynników, mogących służyć wczesnemu wykrywaniu AKI należy zaliczyć cząsteczkę 1 uszkodzenia nerek (*kidney injury molecule-1* – KIM-1), interleukinę 18 (IL-18), N-acetyloglukozoaminę, transferazę S-glutationową, białko wiążące kwasy tłuszczowe występujące w wątrobie (*liver fatty acid binding protein* – L-FABP), tkankowy inhibitor metaloproteinazy 2, insulinopodobny czynnik wzrostu wiążący proteinę 7 (*insulin-like growth factor-binding protein 7* – IGFBP 7) oraz kalprotektynę [52].

Jednak do parametrów najlepiej jak dotąd przebadanych, cieszących się największym zainteresowaniem klinicystów należą oznaczana w surowicy lub w moczu lipokalina związana z żelatyną neutrofilii (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin* [NGAL]) oraz cystatyna C [49, 53 – 65].

NGAL jest białkiem wykazującym ekspresję w komórkach kanalików nerkowych. Ze względu na swoją niewielką masę cząsteczkową oraz odporność na degradację jest ono wydalone z moczem. W warunkach fizjologicznych stężenie NGAL w surowicy i w moczu jest śladowe. W wyniku uszkodzenia nerek dochodzi do akumulacji NGAL w cewkach nerkowych, a zatem i w moczu, oraz we krwi, a wzrost jego stężenia może nastąpić już nawet w ciągu 2-4 godzin od zadziałania czynnika uszkadzającego [66 - 69] i utrzymywać się nawet przez 5 następujących dni [70]. Badania *in vivo* dowiodły, że głównymi miejscami wytwarzania NGAL jest ramię wstępujące pętli Henlego oraz komórki cewek zbiorczych [71-73]. NGAL ulega przesączaniu w kłębuszkach nerkowych, a następnie wchłanianiu zwrotnemu w kanalik proksymalnym. Zmniejszenie reabsorpcji zwrotnej NGAL, do jakiego dochodzi u pacjentów z AKI, powoduje zwiększenie jego stężenia w moczu. Należy podkreślić, że zwiększenie stężenia NGAL występuje w odpowiedzi na uszkodzenie nefronu, ale nie dochodzi do niego we wczesnym okresie zmniejszenia objętości śródnaczyniowej, w związku z czym NGAL może być obiecującym wskaźnikiem różnicującym przednerkową i nerkową postać ostrej niewydolności nerek [71–73]. Liebetrau i wsp. na podstawie badania grupy 141 chorych poddawanych planowym operacjom kardiochirurgicznym stwierdzili, że stężenie NGAL oznaczane 4 godziny po zabiegu było istotnie wyższe u chorych, którzy rozwinęli AKI [65]. Ponadto u tych chorych zaobserwowano wyższą śmiertelność w okresie 9 miesięcy obserwacji. Wagener i wsp. stwierdzili, że u chorych, u których wysokie stężenie NGAL utrzymywało się w okresie do 18 godzin po zabiegu ryzyko CS-AKI było wyższe w porównaniu do chorych, u których doszło do szybkiej redukcji tego parametru [54]. W pracy Cheng-Chia L i wsp. uzupełnienie rutynowo uwzględnianych parametrów (wiek, stężenie kreatyniny, frakcja wyrzutowa lewej komory serca – LVEF) o oznaczenie stężenia NGAL, znacząco poprawiało przewidywanie CS-AKI [74]. Haase i wsp. w metaanalizie opartej na dużej grupie ponad 2000 chorych stwierdzili, że oznaczenie stężenia NGAL zarówno we krwi, jak i w moczu pozwala na identyfikację chorych zagrożonych CS-AKI niezależnie od stężenia kreatyniny [53]. Istotna przewaga oznaczenia stężenia NGAL nad stężeniem kreatyniny wynika z faktu, iż NGAL jest parametrem, którego ekspresja zwiększa się bardzo szybko w przypadku uszkodzenia bądź niedokrwienia nefronu — znacznie szybciej niż stężenie kreatyniny, odzwierciedlając proces uszkodzenia nerek w czasie rzeczywistym, zarówno u pacjentów bez wcześniejszego zaburzenia funkcji nerek, jak również

u pacjentów z przewlekłą niewydolnością tego narządu [75–77]. Albert i wsp. zaproponowali dołączenie pomiaru NGAL do rutynowej oceny chorych po zabiegach kardiochirurgicznych, jako że postępowanie takie znacznie poprawia identyfikację chorych zagrożonych rozwojem CS-AKI [78].

Bardzo niskie stężenia NGAL wykrywane są również w innych narządach: tchawicy, płucach, żołądku i jelicie grubym, co stanowi o pewnym ograniczeniu jego specyficzności jako markera uszkodzenia nerek [79-81]. Stężenie NGAL w moczu może istotnie wzrastać w odpowiedzi na zakażenie układu moczowego nawet jeśli nie dochodzi do uszkodzenia nefronów [72, 82-85] – w diagnostyce różnicowej w tej sytuacji zaleca się oznaczenie NGAL we krwi [72, 83, 84].

NGAL jest najszerzej dotąd przebadanym biomarkerem AKI, wykazującym dużą czułość w przypadku uszkodzenia bądź niedokrwienia nefronów. Pomimo ogromnych korzyści i wielu danych z piśmiennictwa przemawiających za kliniczną wartością monitorowania NGAL u pacjentów z wysokim ryzykiem AKI, oznaczanie jego stężenia nie jest jednak powszechnie dostępne, między innymi ze względu na koszty laboratoryjne znacznie przewyższające koszty oznaczeń tradycyjnych wskaźników uszkodzenia nerek, jak np. kreatyniny.

Cystatyna C należy także do obiecujących wskaźników uszkodzenia nerek. Jest ona zaliczana do białek sekrecyjnych występujących w płynach ustrojowych i należy do tak zwanych endogennych markerów filtracji kłębuszkowej. Cystatyna C jest w 98% eliminowana z organizmu na drodze filtracji kłębuszkowej, nie ulegając sekrecji kanalikowej [86-88]. Ponieważ zaburzenia funkcji kanalików proksymalnych upośledzają reabsorpcję niskocząsteczkowych białek i zwiększają wydzielanie cystatyny C, może mieć ona zastosowanie jako czuły marker ich uszkodzenia [89]. Przy prawidłowej funkcji cewek nerkowych stężenie cystatyny C w moczu jest śladowe i, w odróżnieniu od stężenia kreatyniny, nie zależy od czynników pozanerkowych, takich jak wiek, masa ciała, czy stan nawodnienia. U pacjentów z dysfunkcją nerek stężenie cystatyny C może zwiększyć się nawet 200-krotnie [90].

Wzrost stężenia cystatyny C występuje później, niż wzrost stężenia NGAL, w okresie 10 - 12 godzin od zadziałania czynnika uszkadzającego, ale wcześniej niż obserwowany jest wzrost stężenia kreatyniny. Badania dowodzą, że cystatyna C jest lepszym niż kreatynina predyktorem utraty funkcji kłębuszków nerkowych oraz markerem ich uszkodzenia [91, 92]. Podobnie jak ma to miejsce w przypadku NGAL, pomiar jej stężenia po zabiegach kardiochirurgicznych jest bardzo pomocny w identyfikacji chorych zagrożonych CS-AKI. Wang i wsp. w grupie 628 pacjentów poddawanych planowym zabiegom kardiochirurgicznym ocenił stężenie cystatyny C po 10 godzinach od zakończenia zabiegu, co okazało się bardzo przydatne w

wyłonieniu chorych, u których następnie dochodziło do rozwoju CS-AKI [64]. Wielu badaczy podkreśla wartość prac opartych na łącznej ocenie zarówno stężenia NGAL, jak i cystatyny C, co znacznie poprawia możliwość przewidywania wystąpienia CS-AKI [61, 62, 93-95].

Stężenie cystatyny C może wzrastać także w przebiegu innych stanów patologicznych, takich jak sepsa, choroby z autoagresji, cukrzyca, niedoczynność i nadczynność tarczycy, procesy zapalne, hiperbilirubinemia, leczenie steroidami oraz palenie tytoniu [96], co zawsze należy brać pod uwagę w sytuacjach gdy istnieją wątpliwości dotyczące rozpoznania AKI.

Wśród innych substancji, mogących spełniać kryteria biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek, wiele badań poświęcono cząsteczce uszkodzenia nerek-1 (*kidney injury molecule-1*; KIM-1), interleukinie 18, L-FABP, tkankowemu inhibitorowi metaloproteinazy 2 oraz kalprotektynie. KIM-1 jest białkiem niewykrywalnym w warunkach fizjologicznych z powodu bardzo niskiej ekspresji w zdrowej nerce. Wzmożona synteza KIM-1 występuje głównie w obszarach uszkodzenia kanalikowo-nerkowego związanego ze zmianami zapalnymi i włóknieniem [97]. W badaniach przeprowadzonych u pacjentów przed i po operacjach kardiochirurgicznych wykazano znaczący wzrost wydalania KIM-1 w moczu już po kilku godzinach od zabiegu [98]. Wielu autorów podkreśla, że KIM-1 może być dobrym i czułym biomarkerem AKI, zwłaszcza w połączeniu z NGAL [99–101]. IL-18 należy do grupy cytokin prozapalnych [89, 102]. Jest ona mediatorem zapalenia i uszkodzenia tkanek wywołanego niedotlenieniem narządów. Oznaczenie stężenia IL-18 w moczu pozwala na wykrywanie wczesnego uszkodzenia nerek spowodowanego niedokrwieniem lub działaniem nefrotoksyn [89, 103–106]. Istotny wzrost jej stężenia, podobnie jak NGAL i KIM-1, obserwowany u pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych, wyprzedza o 24 do 48 godzin rozpoznanie CS- AKI w oparciu o klasyczne parametry [107].

Kolejnym obiecującym markerem uszkodzenia nerek jest białko L-FABP. W warunkach fizjologicznych jego ekspresja w kanaliku proksymalnym pozostaje niska. Choć dokładna funkcja L-FABP nie jest znana, uważa się, że jest endogennym antyoksydantem, pełniącym funkcję ochronną w cewkowo-śródmiaższowym uszkodzeniu nerek [103, 108-110]. Zwiększoną ekspresję tego białka i jego wydalanie w moczu wykazano w doświadczalnym modelu AKI u zwierząt, jak również u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych [111, 112]. Autorzy kilku prac potwierdzili wartość tego wskaźnika jako predyktora rozwoju AKI w różnych sytuacjach klinicznych [113–115].

Tkankowy inhibitor metaloproteinazy 2 oraz czynnik IGFBP 7 są to cytokiny określane jako blokery cyklu komórkowego. Dane dotyczące roli tych wskaźników w predykcji AKI są bardzo nieliczne. Wykazano, że u osób zdrowych ich ekspresja jest stała, natomiast u chorych

z AKI obserwowano ich zwiększoną aktywność we wczesnym okresie uszkodzenia nerek [116]. W celu zwiększenia czułości i swoistości badań w diagnostyce AKI proponowano zastosowanie tzw. baterii testów. Do najpopularniejszych, zwalidowanych klinicznie i wprowadzonych do praktyki należy NephroCheck, obejmujący łączne oznaczenie stężenia TIMP-2 i IGFBP7 w próbce moczu. Opublikowane niedawno badanie kliniczne wykazało, że śródoperacyjny wzrost mierzonych parametrów pozwala przewidzieć ostre uszkodzenie nerek w 2 lub 3 stadium wg KDIGO [117].

Kalprotektyna jest białkiem wytwarzanym w odpowiedzi na epizody niedokrwienia i reperfuzji tkanek [103, 118]. U myszy, u których brak było aktywności kalprotektyny, obserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia włóknienia nerek w odpowiedzi na niedokrwienie, w porównaniu z myszami o prawidłowej ekspresji tego białka [103, 118]. Badania kliniczne wykazały, że aktywność kalprotektyny wzrasta już około 2 godziny po epizodzie jądrowego niedokrwienia nerek w czasie operacji z powodu nowotworu nerki, osiągając maksymalną wartość około 48 godzin po zabiegu [119] i wykazując dużą czułość w prognozowaniu AKI [120–122].

Postulowano, że idealny biomarker AKI powinien być oznaczany w sposób nieinwazyjny, mierzalny we wczesnym okresie ich uszkodzenia, swoisty i czuły, a także patofizjologicznie ściśle związany z chorobą nerek. Wszystkie opisane wyżej wskaźniki posiadają swoje wady i zalety. W dalszym ciągu poszukuje się idealnego biomarkera, jednakże, ze względu na złożoną patofizjologię AKI, jest to zadanie bardzo trudne. Al-Ismaili i wsp w metaanalizie zestawili badania dotyczące stosowanych w diagnostyce klinicznej biomarkerów stwierdzając, że najliczniej prezentowane są prace dotyczące NGAL [102]. Zważywszy jednak na fakt zróżnicowanej struktury i funkcji śródmiaższu nerek, kłębuszków i cewek nerkowych, jak również wieloprzyczynowość AKI, wydaje się mało prawdopodobne, aby pojedynczy marker mógł okazać się wystarczający dla oceny uszkodzenia nerek. W związku z tym wielu autorów zajmujących się tym zagadnieniem uważa, że przyszłość wczesnej diagnostyki AKI należy do odpowiednio dobranych paneli diagnostycznych złożonych z kilku biomarkerów. NGAL i cystatyna C w chwili obecnej wydają się najbardziej obiecującymi wskaźnikami w tym zakresie. Jak zaznaczono powyżej, ocena stężeń NGAL i cystatyny C wykazuje istotne przewagi nad monitorowaniem stężenia kreatyniny, do których należą wczesny wzrost po zadziałaniu czynnika

uszkodzającego oraz możliwość wykazania uszkodzenia nerek nawet u tych pacjentów, u których rezerwa czynności nerek jest zachowana, co wydaje się mieć szczególne znaczenie kliniczne.

1.3.2. Pomiar saturacji tkankowej przy użyciu technologii spektroskopii w bliskiej podczerwieni

Niedotlenienie jest jednym z ważnych czynników ryzyka uszkodzenia nerek. Jako że KPU może prowadzić do takiego niedotlenienia, zarówno na skutek niewystarczającej perfuzji nerek w stosunku do ich zapotrzebowania na tlen, hemodylucji, hipotermii, jak i niepulsacyjnego przepływu krwi [123], to ocena utlenowania tkanek bezpośrednio w czasie operacji kardiochirurgicznej wydaje się być ważnym, aczkolwiek wciąż stosunkowo mało poznanym kierunkiem badań w zakresie przewidywania CS-AKI. Nowoczesna, nieinwazyjna metoda pomiaru mieszanej saturacji tkankowej w oparciu o technologię spektroskopii w bliskiej podczerwieni (*Near-Infrared Spectroscopy - NIRS*) jest w tym zakresie bardzo obiecująca, gdyż pozwala na monitorowanie utlenowania tkanek w czasie rzeczywistym, a co za tym idzie, umożliwia szybką reakcję ukierunkowaną na poprawę utlenowania narządów, co może zmniejszyć ryzyko ostrego uszkodzenia nerek [37, 59, 124, 125].

Technika określana angielskim skrótem NIRS opiera się na analizie absorpcji fali elektromagnetycznej, należącej do widma podczerwieni, o długości niewiele większej od zakresu światła widzialnego. Wykorzystuje ona zjawisko pochłaniania fotonów bliskiej podczerwieni w tkankach, następujące głównie na elementach zwanych chromoforami, czyli na związkach chemicznych, których właściwości absorbcyjne zależą od ich utlenowania. Stopień oksigenacji chromoforów, do których należą hemoglobina, mioglobina oraz oksydaza cytochromu C, wpływa na intensywność pochłaniania przez nie światła. Pomiar oksigenacji polega na emisji promieniowania świetlnego w głąb badanej tkanki i detekcji widma reemitowanego bądź transmitowanego.

Monitor NIRS wykorzystuje różnicę w absorpcji fali bliskiej podczerwieni przez hemoglobinę utlenowaną i zredukowaną, a dodatkowo opiera się na założeniu, że 70-80% podlegającej analizie krwi stanowi krew żylna, podczas gdy tylko 15-20% – krew tętnicza, a ok. 5% – krew włosniczkowa. Zatem parametr wyświetlany na ekranie monitora NIRS odpowiada w 70-80% saturacji krwi żyłnej w tkance, przez którą przenika promieniowanie podczerwone. Kliniczne znaczenie saturacji krwi żyłnej jest istotne, gdyż odzwierciedla równowagę pomiędzy zaopatrzeniem w tlen oraz jego zużyciem w badanym narządzie. Wśród zalet monitorowania NIRS wymienia się jego nieinwazyjny charakter, prostotę w obsłudze, łatwość interpretacji oraz bezpieczeństwo zarówno dla pacjenta, jak i zespołu pracującego na sali operacyjnej. Jeden z najważniejszych walorów stanowi monitorowanie w czasie rzeczywistym, co pozwala na wczesne podjęcie odpowiednich interwencji klinicznych, zwiększając tym samym bezpieczeństwo znieczulenia. Dodatkową zaletą NIRS stanowi brak wpływu pulsowania krwi oraz zmian

temperatury na jakość monitorowania. Warto zwrócić uwagę, że na dokładność pomiaru prawdopodobnie nie mają również wpływu anestetyki i elektrokoagulacja. Wśród ograniczeń metody należy wymienić tłumienie emitowanego przez diody aparatu sygnału przez pigment zawarty we włosach (dlatego czujnik przykleja się na skórę nieowłosioną) oraz przez ewentualne wysokie stężenie bilirubiny sprzężonej. Istotny wpływ może mieć także ewentualna obecność krwiaka na drodze wiązki światła. Jednak pomimo wymienionych ograniczeń, w aktualnym piśmiennictwie widoczne jest coraz większe zainteresowanie możliwością wykorzystania techniki NIRS do monitorowania stanu pacjenta nie tylko podczas operacji kardiochirurgicznych.

1.3.3. Zastosowanie oksymetrii metodą NIRS, ze szczególnym uwzględnieniem możliwości predykcji CS-AKI

Monitorowanie saturacji mózgowej podczas operacji zastawek serca i aorty piersiowej może korzystnie wpływać na redukcję powikłań w okresie okołoperacyjnym [38, 126-128]. Podejmowano próby stosowania monitorowania saturacji śródmózgowej także w trakcie zabiegów na tętnicach szyjnych w celu zmniejszenia częstości występowania powikłań neurologicznych [129 – 133]. W literaturze dostępne są też publikacje wskazujące na korzyści płynące z monitorowania saturacji mózgowej także podczas operacji pomostowania aortalno-wieńcowego w aspekcie poprawy stanu ogólnego chorych w okresie pooperacyjnym [134]. Prace wielu autorów wskazują, że monitorowanie saturacji mózgowej podczas operacji kardiochirurgicznych może mieć korzystny wpływ na rokowanie odległe [126, 127, 135–143]. Jedna z nich wskazuje, że również wartość przedoperacyjnej saturacji mózgowej może być czynnikiem przydatnym do oszacowania ryzyka u pacjentów kwalifikowanych do operacji kardiochirurgicznych [144]. Wszystkie powyższe korzyści kliniczne wynikające z pomiaru saturacji mózgowej u chorych poddawanych operacjom kardiochirurgicznym mogą być związane z faktem, że w trakcie ich trwania występują liczne czynniki sprzyjające zaburzeniom perfuzji mózgowej. Wśród nich należy wymienić hemodilucję, zwiększenie zużycia tlenu podczas ogrzewania chorego przed zakończeniem krążenia pozaustrojowego, a także hipotensję, obniżenie oksigenacji krwi tętniczej, hipokapnię i wynikającą z niej wazokonstrykcję naczyń mózgowych oraz mikrozatorowość i niepulsacyjny charakter przepływu krwi [145, 146].

W aspekcie przewidywania CS-AKI znaczenie oksymetrii tkankowej ocenianej za pomocą metody NIRS nie jest zbadane w sposób wystarczający. Ciekawe prace w tym zakresie

dotyczą pomiaru saturacji tkankowej w nerkach przy zastosowaniu czujników umieszczonych w okolicy lędźwiowej podczas zabiegów u niemowląt [59, 124, 125, 141]. U dorosłych, z racji odległości od powierzchni skóry do nerki, przekraczającej zasięg penetracji wiązki promieniowania podczerwonego, dokonywanie takiego pomiaru najczęściej nie jest możliwe. Zaobserwowano natomiast, że utlenowanie kory mózgu koreluje z utlenowaniem nerek [147], co otwiera możliwą drogę zastosowania oksymetrii mózgowej w przewidywaniu CS-AKI [148–154]. Nie są poznane natomiast możliwości zastosowania oksymetrii innych tkanek w aspekcie możliwości zapobiegania CS-AKI. Dodatkowo, szczególnie interesująca wydaje się być łączna ocena parametrów NIRS, pozwalająca na ciągłe monitorowanie podczas zabiegu, wraz z opisanymi powyżej biomarkerami uszkodzenia nerek, które pozwalają na przewidywanie CS-AKI na podstawie pomiarów wykonanych we wczesnym okresie pooperacyjnym.

2. CELE PRACY

1. Ocena korelacji oksymetrii mózgowej i mięśniowej z parametrami ostrego uszkodzenia nerek po operacji serca z użyciem krążenia pozaustrojowego.
2. Zbadanie przydatności oznaczenia stężenia NGAL we krwi bezpośrednio przed i 3 godziny po operacji serca oraz stężenia cystatyny C we krwi w okresie od 12 do 20 godzin po operacji do przewidywania wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek u dorosłych pacjentów poddawanych operacji kardiochirurgicznej z użyciem krążenia pozaustrojowego.
3. Zbadanie przydatności pomiaru saturacji tkankowej mózgu i mięśni podczas operacji do przewidywania wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek u dorosłych pacjentów poddawanych operacji kardiochirurgicznej z użyciem krążenia pozaustrojowego.
4. Ustalenie wartości granicznych biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek NGAL i cystatyny C z pozwalających na przewidywanie CS-AKI.
5. Ustalenie wartości granicznych oksymetrii mózgowej i mięśniowej pozwalających na przewidywanie CS-AKI.
6. Porównanie wartości prognostycznej mierzonych parametrów dla przewidywania CS-AKI.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Pacjenci

3.1.1. Kwalifikacja do badania

W okresie pomiędzy 1.10.2015 a 30.11.2018 do badania włączano dorosłych pacjentów poddawanych planowym operacjom kardiochirurgicznym z użyciem krążenia pozaustrojowego, którzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Badanie miało charakter prospektywny obserwacyjny. Protokół pracy został zatwierdzony przez Niezależną Komisję Bioetyczną do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (NKBBN/122/2014).

Do badania zakwalifikowano łącznie 125 chorych, spośród których 11 wykluczono z powodu braku zgody na udział w badaniu. Ze względów organizacyjnych jednocześnie możliwe było przeprowadzenie badania tylko u jednego pacjenta.

Chorych nie kwalifikowano do badania, jeśli obecny był co najmniej jeden z wymienionych poniżej czynników:

- Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (*left ventricular ejection fraction* – LVEF) poniżej 30%
- Szacowana filtracja kłębuszkowa (*estimated GFR* - eGFR) poniżej 30 mL/min/1,73 m²
- Operacja w trybie pilnym
- Brak zgody na udział w badaniu
- Nieobecność na bloku operacyjnym osoby prowadzącej badanie.

Po stwierdzeniu, że spełnione są kryteria kwalifikujące do badania i brak jest czynników wykluczających, w dniu poprzedzającym operację przeprowadzano rozmowę z chorym, podczas której wyjaśniano cele i przebieg badania, oraz planowane interwencje, polegające wyłącznie na pobieraniu dodatkowych próbek krwi. Po wyjaśnieniu ewentualnych wątpliwości, pytano pacjenta czy wyraża zgodę na udział w badaniu, i w przypadku jej wyrażenia proszono o potwierdzenie jej podpisem na formularzu zatwierdzonym przez NKBBN przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym.

3.2. Metody

3.2.1. Postępowanie przedoperacyjne

W premedykacji, którą podawano godzinę przed znieczuleniem, pacjenci otrzymywali hydroksyzynę (Hydroxyzinum VP, ICN Polfa, Rzeszów) w dawce 10 lub 25 mg oraz 40 mg omeprazolu (Omeprazol, Mylan). Pacjenci przyjmujący przed przyjęciem do szpitala β -blokery otrzymywali także 12,5 mg metoprololu (Metocard, Polpharma).

3.2.2 Znieczulenie

Po przewiezieniu na salę operacyjną i podłączeniu monitora EKG zakładano dwa wkłucia do żył obwodowych, oraz kaniulę do tętnicy promieniowej. Jako okołoperacyjną profilaktykę zakażeń pacjenci otrzymywali cefazolinę (Tarfazolin, Polfa, Trachomin) w dawce 2 g, a w celu zahamowania reakcji zapalnej wywołanej operacją z użyciem KPU podawano deksametazon (Dexaven, Jelfa, Polska) w dawce 0,5 - 1 mg/kg c.c. oraz clemastin (Clemastinum WZF, Polfa Warszawa) w dawce 2mg

Monitorowanie stanu pacjenta podczas operacji obejmowało, poza 3 odprowadzeniami EKG (II, III, V₄), bezpośredni pomiar ciśnienia tętniczego, ośrodkowego ciśnienia żylnego (OCŻ), saturację krwi tętniczej (SpO₂), temperaturę mierzoną w przelyku i na opuszcze palca kończyny górnej, kapnometrię oraz diurezę godzinową. Ciśnienia rejestrowane były za pomocą przetworników TruWave (*Edwards Lifesciences, Irvine, USA*), umieszczonych na wysokości prawego przedsionka. Głębokość znieczulenia oceniano na podstawie indeksu bispektralnego w oparciu o sygnał rejestrowany przez czujniki BIS 4 Electrode Sensor (*Covidien, Norwood, USA*) podłączone do modułu Philips IntelliVue (*Philips, Best, Holandia*).

Do dożylniej indukcji znieczulenia podawano 200 μ g fentanylu (Fentanyl, WZF Polfa, Warszawa) i propofol (Propofol 1% MCT/LCT, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Niemcy) w powolnym wstrzyknięciu w dawce 0,8-1,5 mg/kg. Po zniesieniu świadomości chorego i ocenie skuteczności wentylacji przez maskę twarzową podawano lek zwiotczający mięśnie poprzecznie prążkowane – rokuronium (Rokuronium Kabi, Fresenius Kabi, Warszawa, Polska) w dawce 0,5-1 mg/kg c.c.

Po osiągnięciu pełnego zwiotczenia mięśni wykonywano intubację dotchawiczą i podłączano pacjenta do aparatu do znieczulenia *Aisys CS² General Electric*, w trybie wentylacji wymuszonej, po czym zakładano trójdrożne wkłucie centralne i port dożylny 8,5 Fr (ExactaTM, MeritMedical) do żyły głównej górnej przez żyłę szyjną wewnętrzną lub żyłę podobojczykową.

Podczas operacji pacjenci byli wentylowani mieszaniną tlenu i powietrza o początkowym stężeniu tlenu wynoszącym 50%, modyfikowanym w taki sposób, aby utrzymać saturację krwi tętniczej w granicach 94-98%. Do znieczulenia podtrzymującego przed rozpoczęciem krążenia pozastrojowego stosowano sewofluran (Sevorane, AbbVie Polska) w układzie półzamyknętym, z przepływem tlenu 0,3-0,6 l/min i powietrza 0,2-0,8 l/min. Podczas i po zakończeniu KPU do podtrzymania znieczulenia stosowano propofol w ciągłym wlewie dożylnym (Propofol 1% MCT/LCT Fresenius Kabi, Bad Homburg, Niemcy) w dawce 2-4 mg/kg c.c./ godzinę. Stężenie sewofluranu w mieszaninie oddechowej i dawkę propofolu miareczkowano w taki sposób, aby utrzymać wartości BIS w zakresie 35-55, uwzględniając parametry hemodynamiczne. W celu utrzymania analgezji śródoperacyjnej przez cały zabieg stosowano wlew ciągły fentanylu w dawce 20-30 µg/kg c.c./ zabieg, a w celu zapewnienia zwiotczenia mięśni poprzecznie prążkowanych stosowano wlew rokuronium w dawce 0,3 – 0,6 mg/kg c.c./ godzinę, który zatrzymywano po zakończeniu KPU.

Przed indukcją znieczulenia przez wkłucie do żyły obwodowej przetaczano 500 ml zbilansowanego roztworu wieloelektrolitowego (Plasmalyte, Baxter Polska, Venolyte lub Optilyte, Fresenius Kabi). Śródoperacyjne przetaczanie płynów infuzyjnych prowadzono w oparciu o jednakowe zasady. Przed otwarciem mostka przetaczano 10-15 ml/kg c.c. roztworu krystaloidów. Kolejne objętości krystaloidów i koloidów podczas i po zakończeniu krążenia pozastrojowego przetaczano zależnie od decyzji anestezjologa, podejmowanej w oparciu o ciśnienie tętnicze i ośrodkowe ciśnienie żyłne. Koncentrat krwinek czerwonych przetaczano, jeśli stężenie hemoglobiny było niższe niż 7,0 g/dl podczas KPU i 8 g/dl po zakończeniu KPU. O stosowaniu wlewu dożylnego amin katecholowych i ich dawkach decydował anestezjolog wykonujący znieczulenie.

3.2.3 Operacja i postępowanie związane z krążeniem pozastrojowym

W celu zapobiegania wykrzepianiu krwi podczas krążenia pozastrojowego pacjenci otrzymywali heparynę niefrakcjonowaną (Heparinum, WZF Polfa S.A., Warszawa) w dawce 300j/kg c.c. Efekt działania heparyny kontrolowano poprzez pomiar aktywowanego czasu krzepnięcia (*Activated Coagulation Time- ACT*) aparatem Hemochron II (*ITC, Edison, New Jersey, USA*). Podczas krążenia pozastrojowego ACT utrzymywano powyżej 480 s, kontrolując je co 30 min i w razie konieczności podając dodatkowe dawki heparyny niefrakcjonowanej.

Wszystkie zabiegi kardiochirurgiczne wykonywano z dostępu przez sternotomię pośrednią, a kaniulę tętniczą KPU umieszczano w aortie wstępującej. Krew żylną do obwodu krążenia pozaustrojowego drenowano przez kaniulę umieszczoną w prawym przedsionku lub w żyłę główną górną i dolną, w zależności od rodzaju operacji. Krążenie pozaustrojowe prowadzone było zgodnie z protokołem stosowanym w Klinice Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej UCK przy pomocy aparatu Stöckert S5 (*Stöckert GmbH, Freiburg, Germany*) wyposażonego w pompy rolkowe i oksygenator membranowy Capiiox RX25R (*Terumo, Ann Arbor, MI, USA*). Podczas normotermii niepulsacyjny przepływ krwi w aparacie do krążenia pozaustrojowego wynosił 2,4 l/min/m². Jeśli dochodziło do obniżenia średniego ciśnienia tętniczego podczas krążenia pozaustrojowego poniżej wartości 55-65 mmHg (w zależności od wieku pacjenta i rozpoznania nadciśnienia tętniczego przed operacją), przepływ krwi w aparacie do KPU zwiększano o maksymalnie 20% powyżej przepływu wyliczonego dla danej temperatury głębokiej. Jeśli nie pozwalało to osiągnąć wystarczającego ciśnienia tętniczego, podłączano infuzję noradrenaliny. Jeśli podczas operacji stosowano hipotermię, w trakcie jej trwania przepływ krwi w KPU redukowano według standardowego protokołu o 100 ml/1°C. Po założeniu na aortę zacisku poprzecznego stosowano ochronę mięśnia sercowego poprzez podawanie roztworu zimnej kardioplegii krystaloidowej (*Plegisol, Hospira, Lake Forest, USA*) w dawce 20 ml/kg c.c., w razie konieczności powtarzanej po 2 godzinach.

Śródoperacyjna ochrona serca i innych narządów osiągnięta była także dzięki hipotermii, o której zastosowaniu i głębokości decydował operator. Jeśli występowała konieczność skorygowania objętości krwi krążącej podczas KPU zmniejszano ją poprzez podaż furosemidu lub ultrafiltrację, ale też zwiększano poprzez przetoczenie krystaloidów lub koncentratu krwinek czerwonych według kryteriów wymienionych powyżej. Podczas stosowania krążenia pozaustrojowego dążono do utrzymywania średniego ciśnienia tętniczego w granicach 60-90 mmHg. Wartości przepływu krwi w aparacie do krążenia pozaustrojowego oraz temperatury i ciśnienia w czasie KPU rejestrowano w karcie perfuzji. Po usunięciu zacisku poprzecznego aorty i osiągnięciu zaplanowanego czasu reperfuzji serca przystępowano do stopniowego zatrzymania krążenia pozaustrojowego. Działanie heparyny neutralizowano poprzez podaż siarczanu protaminy w stosunku wagowym do całkowitej podanej dawki heparyny jak 0,7-0,8 do 1. Siarczan protaminy podawano w powolnym wlewie kroplowym przez kaniulę do żyły obwodowej. Skuteczność zahamowania działania heparyny kontrolowana była przez pomiar ACT. Jeśli po zakończeniu krążenia pozaustrojowego ciśnienie średnie ulegało obniżeniu poniżej 65 mmHg i nie uzyskiwano zadowalającej reakcji na uzupełnienie objętości krwi krążącej, anestezyjolog

podejmował decyzję o wyborze i dawce leków obkurczających naczynia lub leków o działaniu inotropowo dodatnim.

3.2.4. Badane parametry laboratoryjne i kliniczne

Poza rutynowo ocenianymi w okresie przed-, śród- oraz pooperacyjnym danymi laboratoryjnymi i klinicznymi, u wszystkich chorych ocenie poddano następujące parametry:

Stężenie lipokainy (NGAL) oznaczano metodą immunofluorescencji przy pomocy szybkiego testu przyłóżkowego (*point-of-care*) aparatem Triage Meter (*NGAL Test, Biosite, Alere Health, San Diego, USA*) z próbek krwi pobranych bezpośrednio przed zabiegiem (u pacjenta przygotowanego do zabiegu na stole operacyjnym) oraz 3 godziny po zakończeniu operacji.

Stężenie cystatyny C oznaczano metodą wzmacnianej cząsteczkowo immunofelometrii przy użyciu systemów *BN II/BN Pro Spec* firmy *Siemens* z próbek krwi pobieranych o godzinie 6.00 następnego dnia po operacji (w okresie od 12 do 20 godzin po zakończeniu operacji). Natychmiast po pobraniu próbki krwi były umieszczane w zamrażarce w temperaturze -70°C i przechowywane w tej temperaturze do czasu wykonania oznaczenia.

Stężenie kreatyniny w surowicy oznaczano przy użyciu metody enzymatycznej (*Abbott Diagnostics Inc., Santa Clara, CA, USA*) przed operacją, a także w pierwszej, drugiej, trzeciej dobie po operacji, oraz w 6 lub 7 dobie, w zależności od tego w której dobie pacjent był wypisywany ze szpitala.

Oksymetria tkankowa mierzona była metodą NIRS w sposób ciągły przy pomocy monitora *INVOS (INVOS TM 5100C Cerebral Somatic Oximeter, Covidien, Mansfield, USA)*. Samoprzylepne czujniki do pomiaru oksymetrii tkankowej metodą NIRS (*Cerebral/Somatic Oximetry Sensors, Covidien, Mansfield, USA*) umieszczano na kłębie kciuka prawej przeciwległej do lokalizacji kaniuli w tętnicy promieniowej) ręki (NIRS mięśniowa), a także po lewej stronie czoła pacjenta (NIRS mózgowa). Wskazania monitora NIRS rejestrowano w następujących dziewięciu punktach czasowych:

- 1) przed indukcją znieczulenia
- 2) po indukcji znieczulenia
- 3) po otwarciu mostka
- 4) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę
- 5) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę
- 6) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego z aorty
- 7) 20 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego
- 8) 40 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego
- 9) 60 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego

W wymienionych powyżej dziewięciu punktach czasowych rejestrowano także szereg innych parametrów związanych z hemodynamiką i gospodarką tlenem w czasie KPU: stężenie hemoglobiny i hematokryt; średnie ciśnienie tętnicze (*mean arterial pressure* - MAP); ośrodkowe ciśnienie żyłne (OCŻ) [pomiaru OCŻ wykonywanego w czasie CPB nie analizowano w badaniu ze względu na możliwe zafałszowanie tego parametru]; prężność tlenu (pO_2) i dwutlenku węgla (pCO_2) we krwi tętniczej; saturację hemoglobiny tlenem we krwi tętniczej (Sat O_2); pH krwi tętniczej; temperaturę obwodową (mierzoną na opuszce palca) i centralną (mierzoną w przełyku); indeks bispektralny (BIS); przepływ krwi w aparacie do krążenia pozaustrojowego zindeksowany do powierzchni ciała pacjenta; wskaźnik transportu tlenu: DO_2 / BSA ; wskaźnik zużycia tlenu: VCO_2 / BSA .

Stężenie hemoglobiny, hematokryt, stężenie mleczanu, prężność tlenu i dwutlenku węgla, saturacja hemoglobiny tlenem oraz wartość pH oznaczano z próbki krwi tętniczej przy pomocy analizatora parametrów krytycznych ABL800 Flex 835 blood analyzer (*Radiometer, Copenhagen, Denmark*).

3.2.5. Kryteria rozpoznania ostrego uszkodzenia nerek związanego z operacją kardiochirurgiczną (CS-AKI)

Przyjęto, że CS-AKI rozpoznawane będzie według kryteriów KDIGO [7], w oparciu o stężenie kreatyniny lub zmniejszenie diurezy. Ostatnie oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy przed operacją uznawano za będącą punktem odniesienia wartość przed zabiegiem.

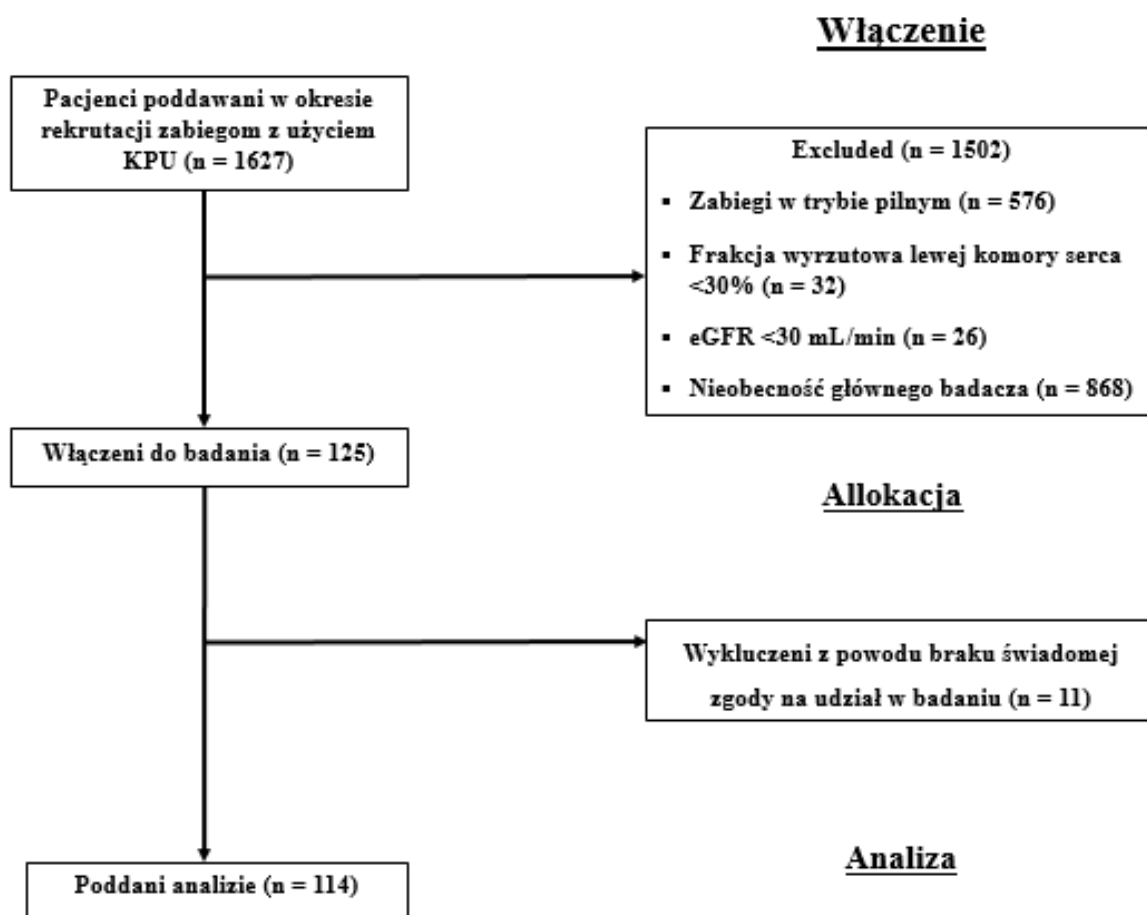
Dla celów analizy wszystkich pacjentów podzielono na dwie grupy: AKI oraz Non-AKI, w zależności od tego, czy wystąpiło u nich ostre uszkodzenie nerek po operacji w oparciu o opisane wyżej kryteria.

3.2.6. Analiza statystyczna

Dane ciągłe zostały w pracy przedstawione jako mediana, zakres wartości i przedział międzykwartyłowy (od 25 do 75 percentyla). Dane jakościowe prezentowano jako liczebność i odsetki (n, %). Normalność rozkładu poszczególnych zmiennych oceniano przy pomocy histogramu i testu W Shapiro-Wilka. Zmienne o rozkładzie normalnym przedstawiono jako średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe, a zmienne o rozkładzie odbiegającym od normalnego jako medianę, dolny i górny kwartył oraz zakres wartości. Analizowane parametry w większości nie miały rozkładów normalnych, również po próbie logarytmicznej transformacji danych. Za granicę istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$. Istotne statystycznie wartości p oznaczono w tabelach pogrubiona czcionką. Dla porównania rozkładów zmiennych ciągłych (zależnych i niezależnych) użyto odpowiednio testu Wilcoxona, albo testu U Manna-Whitneya. Dla porównania zmiennych jakościowych użyto dokładnego testu Fishera. Porównanie rozkładów wielokierunkowych wykonano metodą analizy wariancji testem Kruskala-Wallisa. W przypadku stwierdzenia zmienności istotnych statystycznie stosowano następnie test U Manna-Whitneya dla zmiennych niezależnych lub test Wilcoxona dla zmiennych zależnych, jako test *post-hoc*, w celu wykrycia, które z porównywanych rozkładów poszczególnych zmiennych różnią się między sobą. W celu wyznaczenia wartości granicznych poszczególnych parametrów zastosowano procedurę optymalizacji krzywej ROC (*Receiver Operating Characteristic; ROC*) z oceną krzywych całkowych AUC (*area under the curve ROC*). Dla oceny wybranych parametrów obliczano dodatkowo czułość, swoistość, predykcję dodatnią (*positive predictive value; PPV*) oraz predykcję ujemną (*negative predictive value; NPV*). Zależność liniową poszczególnych zmiennych oceniano testem korelacji liniowej Pearsona, a zależność wystąpienia CS-AKI od poszczególnych parametrów – za pomocą analizy regresji logistycznej. Analizy wykonywane były przy użyciu programów STATISTICA 12,0 (*StatSoft, Tulsa OK, USA*) oraz z użyciem środowiska obliczeń statystycznych R 2.25.2.

4. WYNIKI

Do badania włączono 114 chorych spełniających kryteria włączenia i niespełniających kryteriów wyłączenia. Schemat procesu rekrutacji chorych przedstawiono na Rycinie 1.



Rycina 1. Schemat procesu rekrutacji chorych do udziału w badaniu

U osiemnastu chorych (16%) rozpoznano CS-AKI w oparciu o kryteria KDIGO, z których u 12 pacjentów było to stadium 1, u 4 – stadium 2, a u 2 – stadium 3 (w tym u jednego z tych chorych, poza diagnostycznym wzrostem stężenia kreatyniny doszło do oligurii w okresie pooperacyjnym - chory ten w okresie pooperacyjnym wymagał leczenia nerkozastępczego).

4.1. Charakterystyka badanych grup

4.1.1. Parametry przedoperacyjne

Chorzy z CS-AKI byli istotnie statystycznie starsi, jak również cechowali się granicznie statystycznie wyższym ryzykiem operacyjnym w skali EUROScore. Porównanie parametrów laboratoryjnych grup AKI i Non-AKI przed zabiegiem wykazało istotne różnice w zakresie stężenia kreatyniny (choć mediana tego parametru mieściła się w granicach normy, wynosząc odpowiednio u pacjentów z i bez AKI 1,02 (0,91 – 1,27) oraz 0,90 (0,79 – 1,05) mg/dl ($p=0,018$). Wartość eGFR była istotnie niższa u pacjentów, którzy rozwinęli CS-AKI po zabiegu. Chorzy z AKI mieli niższe wyjściowe stężenie hemoglobiny i wartości hematokrytu, choć w obu grupach mediany tych parametrów mieściły się w granicach normy. Dane demograficzne, dane dotyczące klinicznej charakterystyki chorych oraz wybrane parametry laboratoryjne przed zabiegiem zostały przedstawione w Tabeli 2.

4.1.2. Dane dotyczące operacji i okresu pooperacyjnego

CS - AKI rozwinęło się nieznacznie częściej u pacjentów poddawanych operacjom więcej niż jednej zastawki serca, ale różnica nie osiągnęła progu znamienności statystycznej. Chorzy z grupy AKI dodatkowo cechowali się istotnie dłuższym czasem założenia zacisku poprzecznego aorty i mniejszą objętością primingu. Dane dotyczące operacji przedstawiono w Tabeli 3.

W okresie pooperacyjnym u chorych, u których rozwinęło się CS-AKI, obserwowano dłuższy czas do ekstubacji i mniej ujemny bilans płynowy w pierwszej dobie po operacji. Wymagali oni także częściej stosowania amin katecholowych oraz furosemidu. Chorych tych cechowało istotnie większe stężenie CRP w pierwszej dobie i liczba leukocytów w trzeciej dobie po operacji. Dane dotyczące okresu pooperacyjnego zostały przedstawione w Tabeli 4.

Tabela 2. Kliniczna i laboratoryjna charakterystyka chorych przed zabiegiem

	Badana grupa n = 114	AKI n = 18	Non_AKI n = 96	P
Wiek (lata)	68 (60 - 74)	74 (66 - 78)	67 (60 - 74)	0,029
Mężczyźni, n (%)	57 (50)	8 (44)	49 (51)	0,798
<i>Choroby współistniejące i dodatkowe obciążenia chorych</i>				
Choroba niedokrwienna serca, n (%)	74 (65)	12 (67)	62 (65)	1,000
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	86 (75)	12 (67)	74 (77)	0,376
Cukrzyca, n (%)	36 (32)	7 (39)	29 (30)	0,725
EUROScore	5,6 (3,1 – 12,5)	9,7 (5,1 -13,5)	5,5 (2,6 – 12,2)	0,054
Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (%)	60 (45 - 65)	60 (45 - 64)	60 (48 - 65)	0,440
<i>Badania laboratoryjne przed zabiegiem</i>				
Stężenie kreatyniny (mg/dl)	0,94 (0,80 – 1,06)	1,02 (0,91 – 1,27)	0,90 (0,79 – 1,05)	0,018
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	79 (60 - 96)	52 (42 - 84)	80 (63 - 98)	0,006
Stężenie hemoglobiny (g/dl)	13,5 (12,5 – 14,5)	12,8 (11,8 – 13,3)	13,8 (12,6 – 14,6)	0,019
Hematokryt (%)	39,8 (37,2 – 43,0)	37,7 (35,6 – 40,7)	43,0 (37,4 – 43,1)	0,041
Liczba leukocytów (G/l)	7,18 (6,45-8,49)	6,83 (6,43-8,64)	7,34 (6,54 – 8,44)	0,166
Liczba płytek krwi (tys./μl)	232 (191 - 263)	233 (216 - 247)	234 (190 - 276)	0,423
Stężenie potasu (mmol/l)	4,4 (4,1 – 4,7)	4,5 (4,3 – 4,9)	4,4 (4,1 – 4,7)	0,089
<i>Wybrane leki podawane w premedykacji</i>				
Statyna w premedykacji, n (%)	73 (64)	10 (56)	63 (66)	0,433
Inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę w premedykacji, n (%)	32 (28)	4 (22)	28 (29)	0,776

Tabela 3. Dane dotyczące operacji kardiologicznej

	Badana grupa n = 114	AKI n = 18	Non_AKI n = 96	P
<i>Rodzaj operacji kardiologicznej</i>				
Operacja zastawki aortalnej, n (%)	67 (59)	6 (33)	61 (64)	0,021
Operacja zastawki mitralnej, n (%)	13 (11)	1 (6)	12 (13)	0,689
Operacja zastawki mitralnej i aortalnej, n (%)	7 (6)	3 (17)	4 (4)	0,077
Operacja zastawki aortalnej i aorty wstępującej, n (%)	9 (8)	3 (17)	6 (6)	0,150
Operacja trzech zastawek, n (%)	11 (10)	4 (22)	7 (7)	0,071
Inne operacje, n (%)	7 (6)	1 (5.6)	6 (6)	1,000
<i>Dane dotyczące operacji kardiologicznej</i>				
Czas KPU (min)	121 (99 - 152)	140 (116 - 168)	119 (98 - 151)	0,084
Czas zaklemania aorty (min)	83 (67 - 106)	95 (83 - 112)	80 (67 - 103)	0,048
Objętość kardioplegii (ml)	1600 (1250 - 2000)	1600 (1300 - 1920)	1600 (1200 - 2000)	0,411
Pacjenci, którym podano furosemid, n (%)	28 (25)	5 (28)	23 (24)	0,768
Pacjenci, którym przetaczano koncentrat krwinek czerwonych, n (%)	84 (74)	14 (78)	70 (73)	0,777
Pacjenci, którym przetaczano świeżo mrożone osocze, n (%)	96 (84)	18 (100)	78 (81)	0,071
Pacjenci, którym przetaczano płytki, n (%)	13 (11)	2 (11.1)	11 (11.5)	1,000
Dawka deksametazonu, (mg)	72 (64-80)	68 (56 - 81)	72 (64 - 80)	0,216
Objętość primingu, ml	1500 (1000 - 1500)	1325 (1188 - 1600)	1600 (1300 - 1600)	0,035
Diureza przed KPU (ml)	150 (75-300)	165 (78 - 213)	150 (70 - 300)	0,390
Diureza podczas KPU (ml)	800 (500-1200)	725 (488 - 1000)	800 (500 - 1300)	0,124
Diureza po KPU (ml)	200 (100 - 325)	200 (100 - 213)	200 (140 - 350)	0,103

Tabela 4. Dane kliniczne i laboratoryjne w okresie pooperacyjnym

	Badana grupa n = 114	AKI n = 18	Non_AKI n = 96	P
Czas do ekstubacji (godz.)	8,0 (7,0 – 10,0)	10,0 (8,5 – 11,5)	8,0 (6,5 – 10,0)	0,028
Stosowanie katecholamin w 1 dobie, n (%)	39 (34)	10 (56)	29 (30)	0,059
Stosowanie katecholamin w 2 dobie, n (%)	19 (17)	7 (39)	12 (13)	0,014
Stosowanie katecholamin w 3 dobie, n (%)	13 (11)	4 (22)	9 (9)	0,223
Diureza w 1 dobie (ml)	2330 (1975 – 2625)	1940 (1400 – 2470)	2340 (2070 – 2690)	0,019
Diureza w 2 dobie (ml)	2350 (1890 – 3200)	2220 (1595 – 3252)	2400 (1900 – 3200)	0,291
Diureza w 3 dobie (ml)	2200 (1800 – 2900)	2270 (1613 – 3133)	2200 (1800 – 2800)	0,381
Bilans płynów w 1 dobie (ml)	-600 (-900 – 30)	-20 (-769 – 918)	-650 (-923 – -50)	0,042
Bilans płynów w 2 dobie (ml)	0 (-950 – 500)	297 (-435 – 860)	0 (-950 – 400)	0,093
Bilans płynów w 3 dobie (ml)	-350 (-900 – 200)	-300 (-750 – 450)	-375 (-925 – 162,5)	0,288
Drenaż w 1 dobie (ml)	340 (240 – 605)	435 (273 – 950)	320 (225 – 533)	0,083
Drenaż w 2 dobie (ml)	153 (103 – 248)	130 (120 – 235)	160 (98 – 255)	0,497
Przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych lub świeżo mrożonego osocza w pierwszych 72 godz, n (%)	54 (47)	9 (50)	45 (47)	0,796
Podawanie nitrogliceryny w pierwszych 72 godz, n (%)	8 (7)	0 (0)	8 (8)	0,593
Furosemid podawany w 1 dobie				
Bez, n (%)	55 (48)	8 (44)	47 (51)	0,007
Bolus	56 (49)	7 (39)	45 (49)	
wlew	3 (3)	3 (17)	0 (0)	
Furosemid podawany w 2 dobie				
Bez, n (%)	98 (86)	12 (67)	86 (90)	0,001
Bolus	12 (11)	2 (11)	10 (10)	
Wlew	4 (3,5)	4 (22)	0 (0)	
Furosemid podawany w 3 dobie				
Bez	100 (88)	12 (67)	88 (92)	0,001
Bolus	9 (8)	1 (5)	8 (8)	
Wlew	5 (4)	5 (28)	0 (0)	
Parametry laboratoryjne w okresie pooperacyjnym				
Stężenie kreatyniny w 1 dobie (mg/dl)	0,97 (0,79 – 1,17)	1,58 (1,31 – 1,95)	0,90 (0,79 – 1,05)	0,018
Stężenie kreatyniny w 2 dobie (mg/dl)	0,91 (0,77 – 1,15)	1,52 (1,21 – 2,13)	0,87 (0,74 – 1,03)	0,001

	Badana grupa n = 114	AKI n = 18	Non_AKI n = 96	P
Stężenie kreatyniny w 3 dobie (mg/dl)	0,83 (0,71 – 1,02)	1,46 (0,99 – 1,67)	0,79 (0,68 – 0,91)	0,001
Stężenie BUN w 1 dobie (mg/dl)	19,5 (16,8 – 25,9)	34,5 (25,6 – 43,1)	18,2 (16,4 – 23,0)	0,001
Stężenie BUN w 2 dobie (mg/dl)	23,3 (18,4 – 31,1)	47,8 (34,6 – 54,4)	22,3 (17,7 – 27,1)	0,001
Stężenie BUN w 3 dobie (mg/dl)	20,1 (14,8-27,0)	35,0 (25,6 – 57,6)	18,6 (14,6 – 23,6)	0,001
Stężenie CRP w 1 dobie (mg/dl)	29,9 (18,8-42,8)	38,2 (25,8-54,7)	28,3 (17,5-42,7)	0,043
Stężenie CRP w 2 dobie (mg/dl)	69,3 (45,0 – 95,0)	79,3 (60,3 – 108,6)	65,8 (44,0 – 93,8)	0,086
Stężenie CRP w 3 dobie (mg/dl)	105,1 (62,0 –145,8)	113,3 (62,0 –153,8)	98,5 (62,3 – 142,6)	0,286
Liczba leukocytów w 1 dobie (G/L)	12,9 (10,8 – 15,2)	12,5 (10,8 – 15,2)	12,9 (10,8 – 14,9)	0,342
Liczba leukocytów w 2 dobie (G/L)	14,0 (12,1 – 16,7)	15,0 (12,7 – 19,4)	14,0 (12,0 – 16,0)	0,117
Liczba leukocytów w 3 dobie (G/L)	10,7 (8,2 – 12,9)	11,5 (10,7 – 14,7)	10,3 (8,1 – 12,5)	0,037
Stężenie hemoglobiny w 1 dobie (g/dl)	10,7 (10,0 – 11,4)	10,5 (9,7 – 11,3)	10,8 (10,1 – 11,4)	0,239
Stężenie hemoglobiny w 2 dobie (g/dl)	10,2 (9,4 – 10,7)	9,6 (9,1 – 10,7)	10,2 (9,6 – 10,7)	0,074
Stężenie hemoglobiny w 3 dobie (g/dl)	9,7 (8,9 – 10,4)	10,0 (8,9 – 10,5)	9,6 (8,9 – 10,4)	0,315

4.2. Stężenie biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek: NGAL i cystatyny C

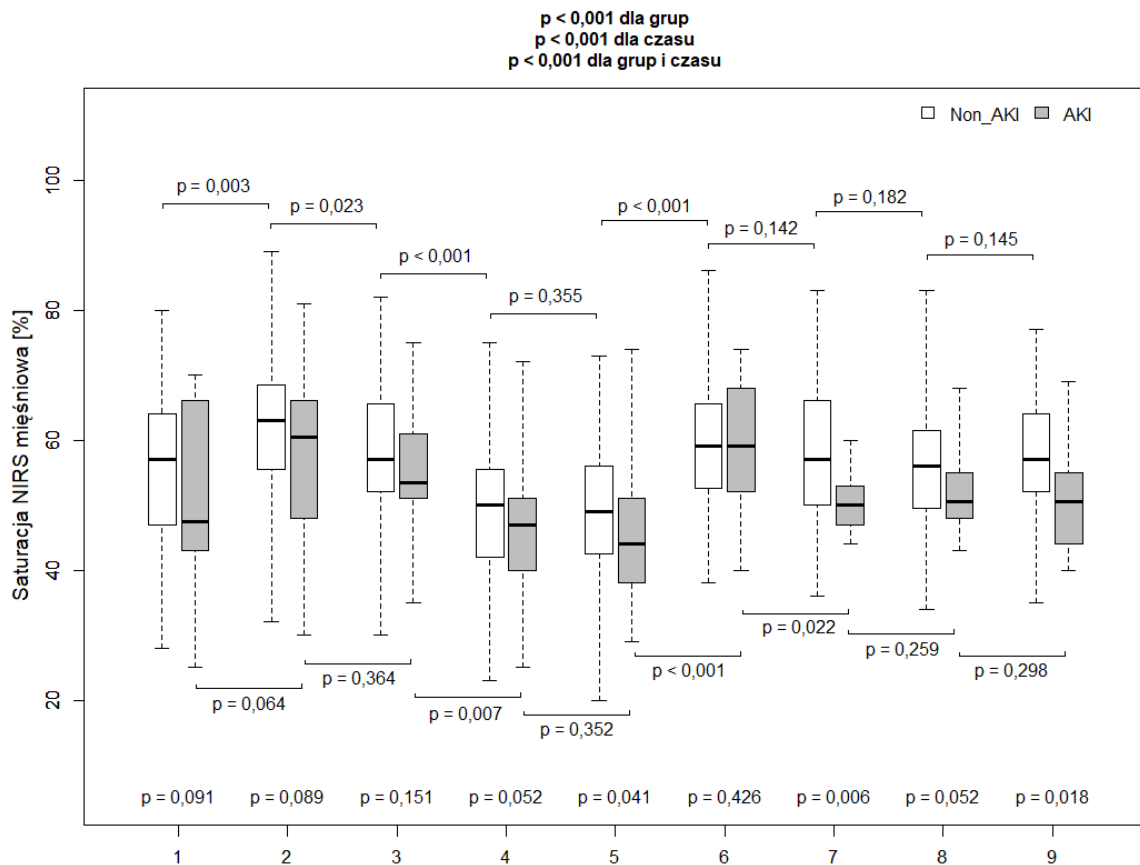
Stężenia NGAL i cystatyny C po operacji były znamienne statystycznie wyższe u chorych z CS-AKI. Stężenie NGAL przed operacją było także znamienne wyższe w grupie AKI. Stężenia NGAL i cystatyny C przedstawiono w Tabeli 5. Wzrost stężenia NGAL był nieznacznie większy w grupie AKI w porównaniu do grupy Non-AKI, ale obserwowana różnica nie osiągnęła progu znamienności statystycznej.

Tabela 5. Stężenia badanych biomarkerów: NGAL i cystatyny C

	Badana grupa n = 114	AKI n = 18	Non-AKI n = 96	p
Stężenie NGAL przed zabiegiem (ng/ml)	69,1 (51,0 – 99,2)	123,5 (78,5 – 163,3)	62,5 (50,8 – 86,5)	0,001
Stężenie NGAL (ng/ml) 3 godz. po zabiegu	77,0 (54,8 – 113,3)	156,5 (94,0 – 181,0)	74,0 (53,8 – 101,3)	0,004
Wzrost stężenia NGAL (ng/ml)	12,2 (-2,0 - 36,3)	24,5 (0,5 – 40,8)	6,5 (-3,0 – 20,3)	0,061
Stężenie cystatyny C (mg/l) następnego dnia po zabiegu	0,90 (0,75 – 1,22)	1,56 (1,41 – 1,94)	0,84 (0,72 – 1,07)	0,001

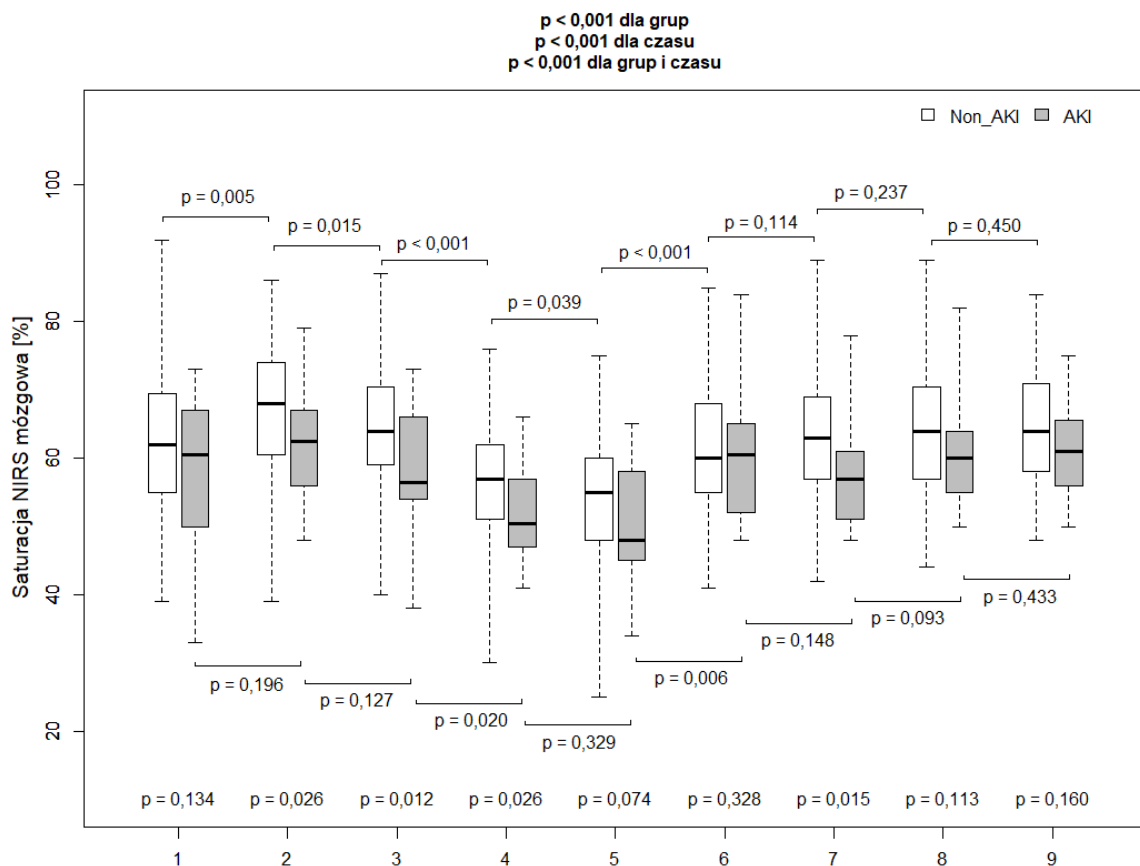
4.3. Parametry monitorowane podczas operacji

Saturacja tkankowa w mięśniach kłębu mierzona w dziewięciu punktach czasowych w trakcie operacji różniła się istotnie pomiędzy grupami, przy czym wyższe wartości obserwowano w grupie Non-AKI. Zaobserwowano jej istotne zmiany w czasie. Wykazano także znamienne wpływy obu czynników - czasu i grupy analizowanych łącznie. Najniższe wartości saturacji w mięśniu odnotowano w czasie 20 i 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty, czyli podczas KPU. Istotnie statystyczne różnice pomiędzy grupami AKI i Non-AKI zaobserwowano w punktach czasowych: (5) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę; (7) 20 minut po zakończeniu KPU i (9) 60 minut po zakończeniu KPU. Wartości saturacji tkankowej w mięśniach kłębu przedstawiono na Rycinie 2.



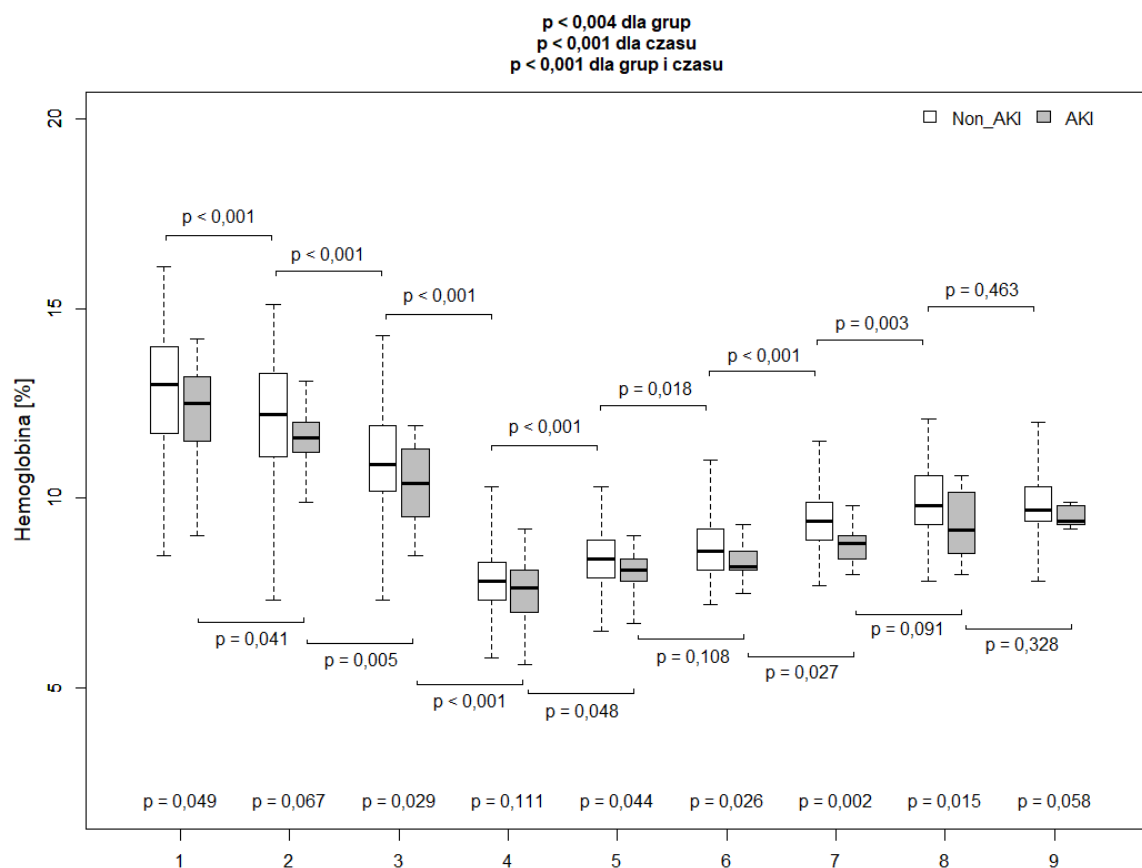
Rycina 2. Saturacja tkankowa w mięśniach kłębu kciuka w poszczególnych punktach czasowych. Wartości p pod wykresem odnoszą się do otrzymanych w analizie post-hoc różnic pomiędzy grupami w poszczególnych punktach czasowych, na wykresie – do danych pomiędzy poszczególnymi punktami czasowymi w danej grupie: (1) przed znieczuleniem; (2) po indukcji znieczulenia; (3) po otwarciu mostka; (4) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę; (5) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę; (6) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego z aorty; (7) 20 minut po zakończeniu KPU; (8) 40 minut po zakończeniu KPU; (9) 60 minut po zakończeniu KPU.

Saturacja mózgowa mierzona w dziewięciu punktach czasowych w trakcie operacji różniła się istotnie pomiędzy grupami, przy czym wyższe wartości obserwowano w grupie Non-AKI. Zaobserwowano jej istotne zmiany w czasie. Wykazano również istotny wpływ obu czynników - czasu i grupy analizowanych łącznie. Podobnie, jak w przypadku saturacji mięśniowej najniższe wartości saturacji mózgowej odnotowano w czasie 20 i 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty. Istotnie statystyczne różnice pomiędzy grupami AKI i Non-AKI zaobserwowano w punktach (2) po indukcji znieczulenia; (3) po otwarciu mostka; (4) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę i (7) 20 minut po zakończeniu KPU. Wartości saturacji mózgowej przedstawiono na Rycinie 3.



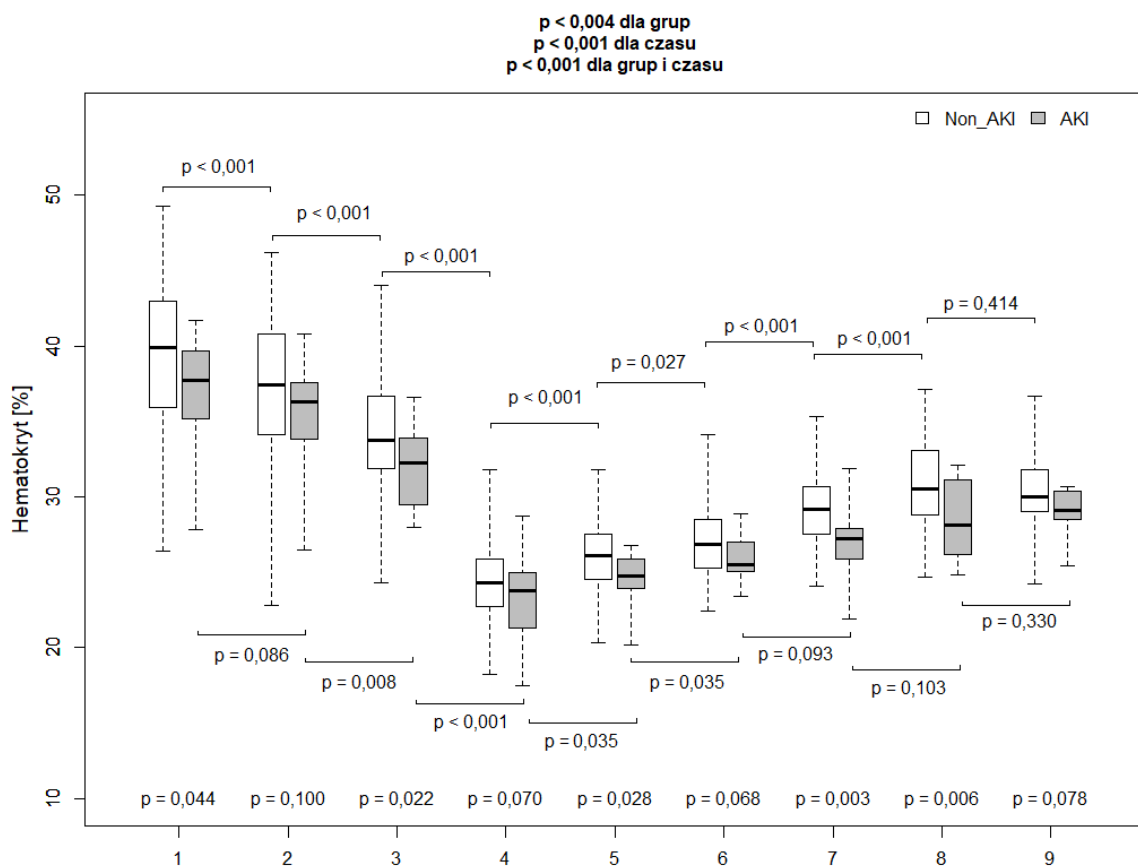
Rycina 3. Saturacja mózgowa w poszczególnych punktach czasowych. Wartości p pod wykresem odnoszą się do otrzymanych w analizie post-hoc różnic pomiędzy grupami w poszczególnych punktach czasowych, na wykresie – do danych pomiędzy poszczególnymi punktami czasowymi w danej grupie: (1) przed znieczuleniem; (2) po indukcji znieczulenia; (3) po otwarciu mostka; (4) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę; (5) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę; (6) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego z aorty; (7) 20 minut po zakończeniu KPU; (8) 40 minut po zakończeniu KPU; (9) 60 minut po zakończeniu KPU.

Stężenie hemoglobiny różniło się istotnie pomiędzy grupami, przy czym wyższe wartości obserwowano w grupie Non-AKI. Zaobserwowano istotne zmiany stężenia hemoglobiny w czasie. Wykazano również istotny wpływ obu czynników - czasu i grupy analizowanych łącznie. Najniższe wartości stężenia hemoglobiny odnotowano w czasie 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty. Istotnie statystyczne różnice pomiędzy grupami AKI i Non-AKI zaobserwowano w punktach czasowych: (1) przed indukcją znieczulenia, (3) po otwarciu mostka, (5) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę, (6) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego z aorty, (7) 20 minut po zakończeniu KPU oraz (8) 40 minut po KPU. Wartości stężenia hemoglobiny przedstawiono na Rycinie 4.



Rycina 4. Stężenie hemoglobiny w poszczególnych punktach czasowych. Wartości p pod wykresem odnoszą się do otrzymanych w analizie post-hoc różnic pomiędzy grupami w poszczególnych punktach czasowych, na wykresie – do danych pomiędzy poszczególnymi punktami czasowymi w danej grupie: (1) przed znieczuleniem; (2) po indukcji znieczulenia; (3) po otwarciu mostka; (4) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę; (5) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę; (6) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego z aorty; (7) 20 minut po zakończeniu KPU; (8) 40 minut po zakończeniu KPU; (9) 60 minut po zakończeniu KPU.

Hematokryt różnił się istotnie pomiędzy grupami, przy czym wyższe wartości obserwowano w grupie Non-AKI. Zaobserwowano istotne zmiany hematokrytu w czasie. Wykazano również istotny wpływ obu czynników - czasu i grupy analizowanych łącznie. Najniższe wartości hematokrytu odnotowano w czasie 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty. Istotnie statystyczne różnice pomiędzy grupami AKI i Non-AKI zaobserwowano w punktach czasowych: (1) przed indukcją znieczulenia, (3) po otwarciu mostka, (5) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę, (7) 20 minut po zakończeniu KPU i (8) 40 minut po KPU. Wartości hematokrytu przedstawiono na Rycinie 5.



Rycina 5. Hematokryt w poszczególnych punktach czasowych. Wartości p pod wykresem odnoszą się do otrzymanych w analizie post-hoc różnic pomiędzy grupami w poszczególnych punktach czasowych, na wykresie – do danych pomiędzy poszczególnymi punktami czasowymi w danej grupie: (1) przed znieczuleniem; (2) po indukcji znieczulenia; (3) po otwarciu mostka; (4) 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę; (5) 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę; (6) 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego z aorty; (7) 20 minut po zakończeniu KPU; (8) 40 minut po zakończeniu KPU; (9) 60 minut po zakończeniu KPU.

W poszczególnych punktach czasowych podczas operacji nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami w zakresie średniego ciśnienia tętniczego – dane te przedstawia Tabela 6.

Tabela 6. Średnie ciśnienie tętnicze (MAP) podczas operacji [mmHg]

	Badana grupa n = 114	AKI n = 18	Non_AKI n = 96	p
<i>Przed KPU</i>				
MAP przed znieczuleniem	105 (92 - 113)	106 (92 - 116)	104 (91 - 113)	0,243
MAP po indukcji znieczulenia	80 (72 - 94)	75 (72 - 83)	83 (69 - 95)	0,126
MAP po otwarciu mostka	80 (73 - 89)	80 (74 - 87)	79 (73 - 89)	0,497
<i>W czasie KPU</i>				
MAP 20' po zaklemowaniu aorty	74 (65 - 83)	74 (66 - 80)	74 (65 - 83)	0,455
MAP 40' po zaklemowaniu aorty	81 (74 - 89)	81 (78 - 88)	81 (70 - 90)	0,162
MAP 20' po zdjęciu zacisku z aorty	65 (59 - 74)	63 (59 - 75)	65 (59 - 74)	0,408
<i>Po KPU</i>				
MAP 20' po KPU	70 (65 - 79)	69 (65 - 72)	70 (65 - 80)	0,210
MAP 40' po KPU	74 (67 - 84)	72 (66 - 82)	75 (68 - 84)	0,297
MAP 60' po KPU	75 (69 - 81)	74 (68 - 80)	75 (69 - 81)	0,333

Ośrodkowe ciśnienie żyłne było znamienne wyższe w grupie AKI jedynie w punkcie czasowym (2) po indukcji znieczulenia (Tabela 7).

Tabela 7. Ośrodkowe ciśnienie żyłne (OCŻ) podczas operacji [mmHg]

	Badana grupa n = 114	AKI n = 18	Non_AKI n = 96	p
<i>Przed KPU</i>				
OCŻ przed znieczuleniem	10 (7 - 12)	8 (5 - 13)	10 (7 - 12)	0,188
OCŻ po indukcji znieczulenia	10 (7 - 12)	11 (9 - 14)	10 (7 - 11)	0,027
OCŻ po otwarciu mostka	9 (6 - 11)	8 (5 - 11)	9 (6 - 11)	0,229
<i>Po KPU</i>				
OCŻ 20 minut po KPU	12 (10 - 14)	11 (10 - 16)	12 (10 - 14)	0,268
OCŻ 40 minut po KPU	13 (11 - 16)	12 (11 - 15)	13 (11 - 16)	0,279
OCŻ 60 minut po KPU	14 (11 - 16)	13 (9 - 20)	14 (11 - 16)	0,415

W poszczególnych punktach czasowych podczas operacji nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami w zakresie saturacji hemoglobiny tlenem we krwi tętniczej (Tabela 8).

Tabela 8. Saturacja hemoglobiny tlenem we krwi tętniczej podczas operacji [%]

	Badana grupa n = 114	AKI n = 18	Non_AKI n = 96	p
<i>Przed KPU</i>				
Sat O ₂ przed znieczuleniem	94 (93 - 96)	93 (93 - 95)	94 (93 - 96)	0,087
Sat O ₂ po indukcji znieczulenia	97 (97 - 98)	97 (97 - 98)	97 (97 - 98)	0,150
Sat O ₂ po otwarciu mostka	97 (96 - 98)	97 (97 - 98)	97 (96 - 98)	0,385
<i>W czasie KPU</i>				
Sat O ₂ 20' po zaklemowaniu aorty	97 (97 - 98)	97 (97 - 98)	97 (97 - 98)	0,456
Sat O ₂ 40' po zaklemowaniu aorty	97 (97 - 97)	97 (96 - 97)	97 (97 - 97)	0,354
Sat O ₂ 20' po zdjęciu zacisku z aorty	97 (97 - 98)	97 (97 - 97)	97 (97 - 98)	0,180
<i>Po KPU</i>				
Sat O ₂ 20' po KPU	96 (95 - 97)	96 (95 - 97)	97 (95 - 97)	0,085
Sat O ₂ 40' min po KPU	97 (95 - 97)	96 (95 - 97)	97 (95 - 97)	0,244
Sat O ₂ 60' po KPU	97 (96 - 97)	96 (94 - 97)	97 (96 - 98)	0,121

W poszczególnych punktach czasowych podczas operacji nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami w zakresie prężności tlenu we krwi tętniczej (Tabela 9), pH krwi tętniczej (Tabela 10), a także w zakresie prężności dwutlenku węgla we krwi tętniczej (Tabela 11).

Tabela 9. Prężność tlenu we krwi tętniczej podczas operacji [mmHg]

	Badana grupa n = 114	AKI n = 18	Non_AKI n = 96	p
<i>Przed KPU</i>				
pO ₂ przed znieczuleniem	79 (72 - 93)	76 (72 - 80)	81 (72 - 93)	0,085
pO ₂ po indukcji znieczulenia	231 (166 - 292)	220 (144 - 277)	235 (167 - 303)	0,216
pO ₂ po otwarciu mostka	201 (153 - 263)	199 (182 - 264)	202 (147 - 263)	0,253
<i>W czasie KPU</i>				
pO ₂ 20' po zaklemowaniu aorty	200 (168 - 247)	212 (175 - 271)	224 (186 - 267)	0,362
pO ₂ 40' po zaklemowaniu aorty	188 (158 - 208)	183 (164 - 194)	188 (157 - 212)	0,259
pO ₂ 20' po zdjęciu zacisku z aorty	224 (185 - 271)	223 (167 - 271)	222 (186 - 268)	0,481
<i>Po KPU</i>				
pO ₂ 20' po KPU	144 (99 - 206)	123 (96 - 183)	147 (113 - 207)	0,168
pO ₂ 40' po KPU	151 (101 - 190)	154 (101 - 197)	151 (101 - 190)	0,405
pO ₂ 60' po KPU	137 (96 - 176)	148 (89 - 203)	134 (97 - 174)	0,361

Tabela 10. pH krwi tętniczej w poszczególnych punktach czasowych

	Badana grupa n = 114	AKI n = 18	Non_AKI n = 96	p
<i>Przed KPU</i>				
pH przed znieczuleniem	7.43 (7.41 - 7.45)	7.43 (7.41 - 7.45)	7.43 (7.42 - 7.45)	0,302
pH po indukcji znieczulenia	7.40 (7.38 - 7.43)	7.41 (7.38 - 7.44)	7.41 (7.38 - 7.43)	0,381
pH po otwarciu mostka	7.40 (7.38 - 7.43)	7.40 (7.36 - 7.43)	7.40 (7.38 - 7.43)	0,322
<i>W czasie KPU</i>				
pH 20' po zaklemowaniu aorty	7.36 (7.33 - 7.41)	7.36 (7.32 - 7.39)	7.36 (7.33 - 7.41)	0,444
pH 40' po zaklemowaniu aorty	7.38 (7.35 - 7.41)	7.38 (7.36 - 7.39)	7.38 (7.35 - 7.41)	0,323
pH 20' po zdjęciu zacisku z aorty	7.39 (7.35 - 7.43)	7.36 (7.34 - 7.39)	7.38 (7.35 - 7.43)	0,052
<i>Po KPU</i>				
pH 20' po KPU	7.36 (7.32 - 7.38)	7.37 (7.34 - 7.38)	7.35 (7.32 - 7.39)	0,260
pH 40' po KPU	7.36 (7.33 - 7.39)	7.36 (7.32 - 7.37)	7.36 (7.33 - 7.39)	0,290
pH 60' po KPU	7.38 (7.34 - 7.41)	7.37 (7.34 - 7.39)	7.38 (7.35 - 7.42)	0,094

Tabela 11. Prężność dwutlenku węgla we krwi tętniczej podczas operacji [mmHg]

	Badana grupa n = 114	AKI n = 18	Non_AKI n = 96	p
<i>Przed KPU</i>				
pCO ₂ przed znieczuleniem	37,2 (34,0 – 39,2)	35,8 (32,5 – 37,2)	37,5 (34,5 - 39,3)	0,073
pCO ₂ po indukcji znieczulenia	38,8 (35,5 – 41,6)	38,8 (35,5 – 40,8)	38,9 (35,6 – 41,8)	0,389
pCO ₂ po otwarciu mostka	36,9 (34,1 – 41,0)	38,2 (34,9 – 39,9)	36,7 (34,0- 41,6)	0,484
<i>W czasie KPU</i>				
pCO ₂ 20' po zaklemowaniu aorty	39,5 (36,9 – 42,1)	37,5 (36,6 – 40,6)	39,8 (36,9 – 42,4)	0,125
pCO ₂ 40' po zaklemowaniu aorty	37,9 (36,5 – 39,8)	37,3 (35,5 – 39,5)	38,0 (36,6- 39,5)	0,201
pCO ₂ 20' po zdjęciu zacisku z aorty	36,2 (33,1 – 38,7)	37,0 (34,7 – 39,9)	36,2 (33,1 – 38,6)	0,220
<i>Po KPU</i>				
pCO ₂ 20' po KPU	38,6 (35,0 – 41,8)	37,7 (35,3 – 41,3)	38,9 (34,9 – 41,9)	0,260
pCO ₂ 40' po KPU	38,8 (36,0 – 42,3)	38,3 (36,8 – 42,0)	39,0 (35,5 – 42,5)	0,461
pCO ₂ 60' po KPU	38,1 (34,4 – 41,8)	40,0 (37,5 – 44,4)	37,2 (34,3 – 41,5)	0,108

W poszczególnych punktach czasowych podczas operacji nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami w zakresie temperatury centralnej mierzonej w przelyku i temperatury obwodowej (Tabela 12).

Tabela 12. Temperatura w przełyku i temperatura obwodowa podczas operacji [° C]

	Badana grupa n = 114	AKI n = 18	Non_AKI n = 96	p
<i>Przed KPU</i>				
Temperatura obwodowa przed znieczuleniem	29,8 (27,5 – 32,2)	28,9 (27,7 – 31,3)	29,9 (27,4 – 32,3)	0,276
Temperatura w przełyku po indukcji znieczulenia	36,0 (35,6 – 36,2)	35,7 (35,5 – 36,0)	36,0 (35,6 – 36,3)	0,050
Temperatura obwodowa po indukcji znieczulenia	33,8 (31,9 – 34,8)	33,9 (31,7 – 34,4)	33,7 (32,0 – 34,8)	0,413
Temperatura w przełyku po otwarciu mostka	35,6 (35,1 – 36,0)	35,4 (35,0 – 35,9)	35,6 (35,1 – 36,0)	0,106
Temperatura obwodowa po otwarciu mostka	33,9 (32,8 – 34,8)	33,7 (32,7 – 34,5)	34,0 (32,9 – 34,8)	0,176
<i>W czasie KPU</i>				
Temperatura w przełyku 20' po zaklewowaniu aorty	32,2 (31,6 – 32,4)	32,1 (31,9 – 32,3)	32,2 (31,6 – 32,4)	0,375
Temperatura obwodowa 20' po zaklewowaniu aorty	31,6 (30,7 – 32,3)	31,5 (30,6 – 32,2)	31,7 (30,8 – 32,3)	0,284
Temperatura w przełyku 40' po zaklewowaniu aorty	32,2 (31,7 – 32,4)	32,1 (32,0 – 32,3)	32,2 (31,8 – 32,4)	0,291
Temperatura obwodowa 40' po zaklewowaniu aorty	31,2 (30,2 – 31,9)	31,0 (30,1 – 31,7)	31,4 (30,4 – 32,0)	0,067
Temperatura w przełyku 20' po zdjęciu zacisku z aorty	36,6 (36,2 – 36,8)	36,6 (36,1 – 36,9)	36,6 (36,2 – 36,8)	0,481
Temperatura obwodowa 20' po zdjęciu zacisku z aorty	35,1 (33,9 – 36,2)	34,6 (34,0 – 36,2)	35,2 (34,0 – 36,1)	0,292
<i>Po KPU</i>				
Temperatura w przełyku 20' po KPU	36,1 (35,9 – 36,3)	36,1 (35,9 – 36,4)	36,1 (35,9 – 36,3)	0,401
Temperatura obwodowa 20' po KPU	34,9 (33,6 – 35,7)	35,0 (34,4 – 35,7)	34,9 (33,6 – 35,7)	0,464
Temperatura w przełyku 40' po KPU	35,7 (35,5 – 36,0)	35,8 (35,6 – 36,0)	35,7 (35,5 – 36,0)	0,141
Temperatura obwodowa 40' po KPU	34,5 (33,1 – 35,3)	34,6 (33,6 – 35,2)	34,5 (33,1 – 35,4)	0,401
Temperatura obwodowa 60' po KPU	33,9 (31,5 – 34,9)	34,0 (31,0 – 34,3)	33,9 (32,0 – 34,9)	0,281
Temperatura w przełyku 60' po KPU	35,6 (35,3 – 35,9)	35,7 (35,4 – 36,0)	35,6 (35,3 – 35,9)	0,322

W poszczególnych punktach czasowych podczas operacji nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami w zakresie BIS (Tabela 13).

Tabela 13. Indeks bispektralny (BIS) podczas operacji

	Badana grupa n = 114	AKI n = 18	Non_AKI n = 96	p
<i>Przed KPU</i>				
BIS przed znieczuleniem	97,0 (95,0 – 98,0)	97,3 (95,0 – 98,0)	97,0 (95,0 – 98,0)	0,135
BIS po indukcji znieczulenia	45,5 (40,0 – 54,8)	46,5 (44,5 – 50,8)	45,0 (39,0 – 55,0)	0,198
BIS po otwarciu mostka	39,5 (34,0 – 43,8)	39,0 (34,0 – 44,0)	39,0 (33,0 – 43,0)	0,484
<i>W czasie KPU</i>				
BIS 20' po zaklemowaniu aorty	43,0 (39,5 – 47,0)	44,5 (39,3 – 52,8)	46,0 (40,0 – 53,0)	0,380
BIS 40' po zaklemowaniu aorty	44,0 (40,0 – 50,0)	43,0 (39,8 – 53,5)	43,5 (40,0 – 50,0)	0,456
BIS 20' po zdjęciu zacisku z aorty	46,0 (40,0 – 53,0)	46,5 (40,8 – 52,8)	45,5 (40,0 – 53,0)	0,400
<i>Po KPU</i>				
BIS 20' po KPU	40,0 (36,5 – 45,0)	38,0 (34,8 – 50,3)	40,0 (37,0 – 45,0)	0,432
BIS 40' po KPU	42,0 (37,0 – 46,0)	45,0 (37,0 – 47,3)	41,5 (37,0 – 45,0)	0,171
BIS 60' po KPU	42,0 (37,0 – 46,0)	43,5 (41,3 – 47,8)	42,0 (37,0 – 46,0)	0,108

Podczas krążenia pozaustrojowego nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami w zakresie zindeksowanej wartości przepływu krwi. Stwierdzono, że wskaźnik transportu tlenu (DO_2/BSA) był znamienne niższy w grupie AKI 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego z aorty, natomiast nie odnotowano znamienych różnic w zakresie wskaźnika zużycia tlenu (VO_2/BSA). Zindeksowany przepływ krwi w krążeniu pozaustrojowym, wskaźnik transportu tlenu i wskaźnik zużycia tlenu w poszczególnych punktach czasowych przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14. Zindeksowany przepływ krwi w krążeniu pozaustrojowym, wskaźnik transportu tlenu i wskaźnik zużycia tlenu podczas krążenia pozaustrojowego

	Badana grupa n = 114	AKI n = 18	Non_AKI n = 96	p
<i>Przepływ KPU/BSA</i>				
Przepływ KPU /BSA 20' po zaklemowaniu aorty	2,6 (2,4 – 2,8)	2,7 (2,5 – 3,0)	2,6 (2,4 – 2,8)	0,080
Przepływ KPU /BSA 40' po zaklemowaniu aorty	2,5 (2,4 – 2,7)	2,5 (2,4 – 2,7)	2,5 (2,4 – 2,7)	0,299
Przepływ KPU /BSA 20' po zdjęciu zacisku z aorty	2,5 (2,4 – 2,7)	2,5 (2,4 – 2,7)	2,5 (2,4 – 2,7)	0,423
<i>DO₂/BSA</i>				
DO ₂ /BSA 20' po zaklemowaniu aorty	260 (243 - 284)	266 (224 - 282)	260 (245 - 283)	0,181
DO ₂ /BSA 40' po zaklemowaniu aorty	272 (252 - 290)	258 (239 - 283)	274 (254 - 290)	0,065
DO ₂ /BSA 20' po zdjęciu zacisku z aorty	277 (252 - 306)	265 (245 - 276)	277 (253 - 307)	0,043
<i>VO₂/BSA</i>				
VO ₂ /BSA 20' po zaklemowaniu aorty	94 (66 - 143)	79 (68 - 104)	103 (65 - 141)	0,229
VO ₂ /BSA 40' po zaklemowaniu aorty	105 (69 - 143)	76 (68 - 117)	109 (70 - 143)	0,218
VO ₂ /BSA 20' po zdjęciu zacisku z aorty	114 (73 - 162)	81 (70 - 129)	118 (74 - 156)	0,244

4.4. Korelacje pomiędzy saturacją mózgową, saturacją tkankową w mięśniach kłębu, stężeniem hemoglobiny, hematokrytem, stężeniem NGAL we krwi oraz stężeniem cystatyny C a stężeniem kreatyniny w surowicy i jego zmianami

Poza wymienionymi poniżej, korelacje pomiędzy saturacją mózgową, saturacją tkankową w mięśniach kłębu, stężeniem hemoglobiny, hematokrytem, stężeniem NGAL we krwi oraz stężeniem cystatyny C a zmianą stężenia kreatyniny w surowicy w większości były nieistotne statystycznie. Istotne statystycznie korelacje stwierdzono:

- Pomiedzy stężeniem kreatyniny w surowicy przed operacją, a także zmianami stężenia kreatyniny w poszczególnych dobach po operacji a stężeniami badanych biomarkerów AKI, z tym, że tylko w odniesieniu do stężenia cystatyny C korelacja ta była znacząca (współczynnik korelacji liniowej r wynosił ponad 0,5) – szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 15.
- Pomiedzy niektórymi parametrami NIRS, stężeniem hemoglobiny i hematokrytem a zmianami stężenia kreatyniny, przy czym najwięcej istotnych korelacji wykazano w odniesieniu do zmiany stężenia kreatyniny w pierwszej dobie, a także w okresie po KPU. Wymienione korelacje, mimo że istotne statystycznie, były słabe (współczynnik korelacji liniowej r wynosił poniżej 0,5). Szczegółowe dane dotyczące wymienionych korelacji przedstawiono w Tabeli 15 i 16.

Tabela 15. Korelacje pomiędzy stężeniem NGAL, cystatyny C we krwi a parametrami NIRS, stężeniem hemoglobiny i hematokrytem

	Stężenie NGAL przed zabiegiem		Stężenie NGAL 3 godz. po zabiegu		Stężenie cystatyny C po zabiegu	
	R	p	r	p	r	p
Stężenie kreatyniny przed operacją	0,441	0,001	0,392	0,001	0,510	0,001
Δ stężenia kreatyniny 1-0*	0,088	0,354	0,082	0,384	0,618	0,001
Δ stężenia kreatyniny 2-0*	0,148	0,116	0,136	0,148	0,574	0,001
Δ stężenia kreatyniny 3-0*	0,129	0,171	0,137	0,145	0,442	0,001
<i>Korelacja przed KPU</i>						
NIRS mięśniowy przed indukcją znieczulenia	-0,249	0,008	-0,170	0,075	-0,279	0,006
NIRS mózgowy przed indukcją znieczulenia	-0,205	0,031	-0,146	0,126	-0,262	0,010
Stężenie hemoglobiny przed indukcją znieczulenia	-0,213	0,029	-0,266	0,006	-0,421	0,001
Hematokryt przed indukcją znieczulenia	-0,224	0,023	-0,289	0,003	-0,443	0,001
NIRS mięśniowy po indukcji znieczulenia	-0,396	0,001	-0,314	0,001	-0,295	0,004

NIRS mózgowy po indukcji znieczulenia	-0,190	0,046	-0,195	0,040	-0,186	0,069
Stężenie hemoglobiny po indukcji znieczulenia	-0,221	0,019	-0,263	0,005	-0,383	0,001
Hematokryt po indukcji znieczulenia	-0,241	0,011	-0,285	0,003	-0,373	0,001
NIRS mięśniowy po otwarciu mostka	-0,455	0,001	-0,388	0,001	-0,298	0,003
NIRS mózgowy po otwarciu mostka	-0,261	0,006	-0,243	0,010	-0,321	0,001
Stężenie hemoglobiny po otwarciu mostka	-0,155	0,105	-0,239	0,012	-0,289	0,004
Hematokryt po otwarciu mostka	-0,190	0,052	-0,273	0,005	-0,349	0,001

Korelacja w czasie KPU

NIRS mięśniowy 20' po zakle-mowaniu aorty	-0,366	0,001	-0,318	0,001	-0,155	0,131
NIRS mózgowy 20' po zakle-mowaniu aorty	-0,207	0,029	-0,177	0,062	-0,094	0,358
Stężenie hemoglobiny 20' po zakle-mowaniu aorty	-0,104	0,271	-0,124	0,188	-0,137	0,178
Hematokryt 20' po zakle-mowaniu aorty	0,104	0,278	-0,126	0,188	-0,136	0,186
NIRS mięśniowy 40' po zakle-mowaniu aorty	-0,343	0,001	-0,307	0,001	-0,219	0,041
NIRS mózgowy 40' po zakle-mowaniu aorty	-0,117	0,218	-0,100	0,296	-0,053	0,605
Stężenie hemoglobiny 40' po zakle-mowaniu aorty	-0,068	0,474	-0,105	0,268	-0,144	0,158
Hematokryt 40' po zakle-mowaniu aorty	-0,084	0,386	-0,119	0,217	-0,154	0,138
NIRS mięśniowy 20' po zdjęciu zacisku z aorty	-0,199	0,036	-0,166	0,081	-0,141	0,170
NIRS mózgowy 20' po zdjęciu zacisku z aorty	-0,121	0,203	-0,105	0,269	-0,135	0,732
Stężenie hemoglobiny 20' po zdjęciu zacisku z aorty	0,018	0,846	-0,093	0,326	-0,182	0,072
Hematokryt 20' po zdjęciu zaci-sku z aorty	0,142	0,142	-0,021	0,828	-0,055	0,594

Korelacja po KPU

NIRS mięśniowy 20' po KPU	-0,283	0,003	-0,269	0,005	-0,232	0,025
NIRS mózgowy 20' po KPU	-0,123	0,203	-0,131	0,174	-0,129	0,213
Stężenie hemoglobiny 20' po KPU	-0,027	0,780	-0,126	0,191	-0,222	0,030
Hematokryt 20' po KPU	-0,022	0,986	-0,092	0,353	-0,175	0,097
NIRS mięśniowy 40' po KPU	-0,302	0,002	-0,293	0,003	-0,135	0,190
NIRS mózgowy 40' po KPU	-0,129	0,197	-0,149	0,136	-0,149	0,161
Stężenie hemoglobiny 40' po KPU	-0,269	0,007	-0,225	0,025	-0,358	0,001
Hematokryt 40' po KPU	-0,285	0,007	-0,250	0,018	-0,370	0,001
NIRS mięśniowy 60' po KPU	-0,201	0,083	-0,181	0,117	-0,266	0,030
NIRS mózgowy 60' po KPU	-0,160	0,163	-0,165	0,152	-0,105	0,394
Stężenie hemoglobiny 60' po KPU	-0,361	0,001	-0,229	0,480	-0,231	0,064
Hematokryt 60' po KPU	-0,421	0,001	-0,334	0,006	-0,344	0,008

Tabela 16. Korelacje pomiędzy zmianami stężenia kreatyniny w surowicy a parametrami NIRS, stężeniem hemoglobiny i hematokrytem

	<i>Zmiany stężenia kreatyniny</i>					
	Δ stężenia kreatyniny 1-0*		Δ stężenia kreatyniny 2-0*		Δ stężenia kreatyniny 3-0*	
	R	p	r	p	R	p
<i>Korelacja przed KPU</i>						
NIRS mięśniowy przed znieczuleniem	-0,047	0,629	0,002	0,980	0,041	0,670
NIRS mózgowy przed znieczuleniem	-0,019	0,840	-0,020	0,838	-0,020	0,838
Hemoglobina przed znieczuleniem	-0,257	0,009	-0,141	0,155	-0,073	0,461
Hematokryt przed znieczuleniem	-0,288	0,003	-0,151	0,132	-0,074	0,464
NIRS mięśniowy po indukcji znieczulenia	-0,127	0,187	-0,061	0,527	-0,075	0,436
NIRS mózgowy po indukcji znieczulenia	-0,023	0,813	-0,046	0,637	-0,053	0,588
Stężenie hemoglobiny po indukcji znieczulenia	-0,290	0,002	-0,135	0,159	-0,065	0,501
Hematokryt po indukcji znieczulenia	-0,259	0,007	-0,120	0,217	-0,053	0,588
NIRS mięśniowy po otwarciu mostka	-0,075	0,438	-0,018	0,856	-0,064	0,512
NIRS mózgowy po otwarciu mostka	-0,109	0,258	-0,048	0,618	-0,024	0,806
Stężenie hemoglobiny po otwarciu mostka	-0,235	0,014	-0,126	0,194	-0,087	0,371
Hematokryt po otwarciu mostka	-0,216	0,028	-0,127	0,200	-0,085	0,391
<i>Korelacja w czasie KPU</i>						
NIRS mięśniowy 20' po zaklewowaniu aorty	-0,036	0,706	-0,026	0,784	0,004	0,966
NIRS mózgowy 20' po zaklewowaniu aorty	0,030	0,756	-0,035	0,712	0,017	0,857
Stężenie hemoglobiny 20' po zaklewowaniu aorty	-0,273	0,004	-0,179	0,060	-0,188	0,047
Hematokryt 20' po zaklewowaniu aorty	-0,292	0,001	-0,183	0,057	-0,188	0,050
NIRS mięśniowy 40' po zaklewowaniu aorty	-0,076	0,427	-0,110	0,279	-0,219	0,041
NIRS mózgowy 40' po zaklewowaniu aorty	0,082	0,393	-0,026	0,786	0,055	0,566
Stężenie hemoglobiny 40' po zaklewowaniu aorty	-0,250	0,008	-0,156	0,102	-0,154	0,107
Hematokryt 40' po zaklewowaniu aorty	-0,267	0,005	-0,156	0,109	-0,147	0,131
NIRS mięśniowy 20' po zdjęciu zacisku z aorty	-0,002	0,987	0,048	0,618	0,061	0,527
NIRS mózgowy 20' po zdjęciu zacisku z aorty	0,109	0,253	0,071	0,461	0,096	0,314
Stężenie hemoglobiny 20' po zdjęciu zacisku z aorty	0,217	0,020	-0,095	0,327	-0,101	0,887
Hematokryt 20' po zdjęciu zacisku z aorty	-0,274	0,004	-0,082	0,398	-0,001	0,991

Korelacja po KPU

NIRS mięśniowy 20' po KPU	-0,105	0,284	-0,108	0,272	-0,077	0,435
NIRS mózgowy 20' po KPU	-0,046	0,640	-0,065	0,501	-0,016	0,866
Stężenie hemoglobiny 20' po KPU	-0,378	0,001	-0,284	0,003	-0,274	0,009
Hematokryt 20' po KPU	-0,341	0,001	-0,251	0,010	-0,250	0,011
NIRS mięśniowy 40' po KPU	-0,093	0,364	-0,110	0,279	-0,090	0,378
NIRS mózgowy 40' po KPU	-0,009	0,932	-0,017	0,869	0,014	0,886
Stężenie hemoglobiny 40' po KPU	-0,343	0,001	-0,293	0,004	-0,189	0,064
Hematokryt 40' po KPU	-0,395	0,001	-0,314	0,003	-0,217	0,042
NIRS mięśniowy 60' po KPU	-0,193	0,094	-0,166	0,151	-0,109	0,348
NIRS mózgowy 60' po KPU	0,051	0,662	0,069	0,549	0,069	0,551
Stężenie hemoglobiny 60' po KPU	-0,208	0,075	-0,160	0,174	-0,091	0,443
Hematokryt 60' po KPU	-0,189	0,132	-0,159	0,207	-0,085	0,501

* Δ stężenia kreatyniny 1-0 – zmiany (w %) pomiędzy stężeniem kreatyniny w pierwszej dobie po zabiegu a stężeniem kreatyniny przed zabiegiem; Δ stężenia kreatyniny 2-0 – zmiany (w %) pomiędzy stężeniem kreatyniny w drugiej dobie po zabiegu a stężeniem kreatyniny przed zabiegiem; Δ stężenia kreatyniny 3-0 – zmiany (w %) pomiędzy stężeniem kreatyniny w trzeciej dobie po zabiegu a stężeniem kreatyniny przed zabiegiem

4.5. Wartości graniczne badanych parametrów wskazujące na zwiększone ryzyko CS-AKI

Przy użyciu analizy ROC dokonano wyznaczenia wartości odcięcia dla saturacji mózgowej i mięśniowej, stężenia hemoglobiny, hematokrytu, a także dla stężenia NGAL we krwi i cystatyny C. Wartości odcięcia o akceptowalnej mocy (wartość AUC około 70% i więcej) stwierdzono dla: stężenia NGAL we krwi (zarówno dla pomiarów wykonanych 3 godziny przed zabiegiem, jak i po zabiegu), dla saturacji mózgowej i mięśniowej mierzonych 20 minut po KPU, jak również dla stężenia hemoglobiny i hematokrytu mierzonych 20 i 40 minut po KPU. Natomiast największą wartość AUC odnotowano w tej analizie dla stężenia cystatyny C. Wartość graniczna stężenia cystatyny C w badanej grupie wynosiła 1,23 mg/L: AUC 91.4% (95% przedział ufności - *confidence interval* [CI] 82.0 – 100.0). Wartości odcięcia dla parametrów NIRS, stężenia hemoglobiny, hematokrytu, stężenia NGAL we krwi oraz stężenia cystatyny C dla przewidywania CS-AKI (w oparciu o analizę ROC) przedstawiono w Tabeli 17.

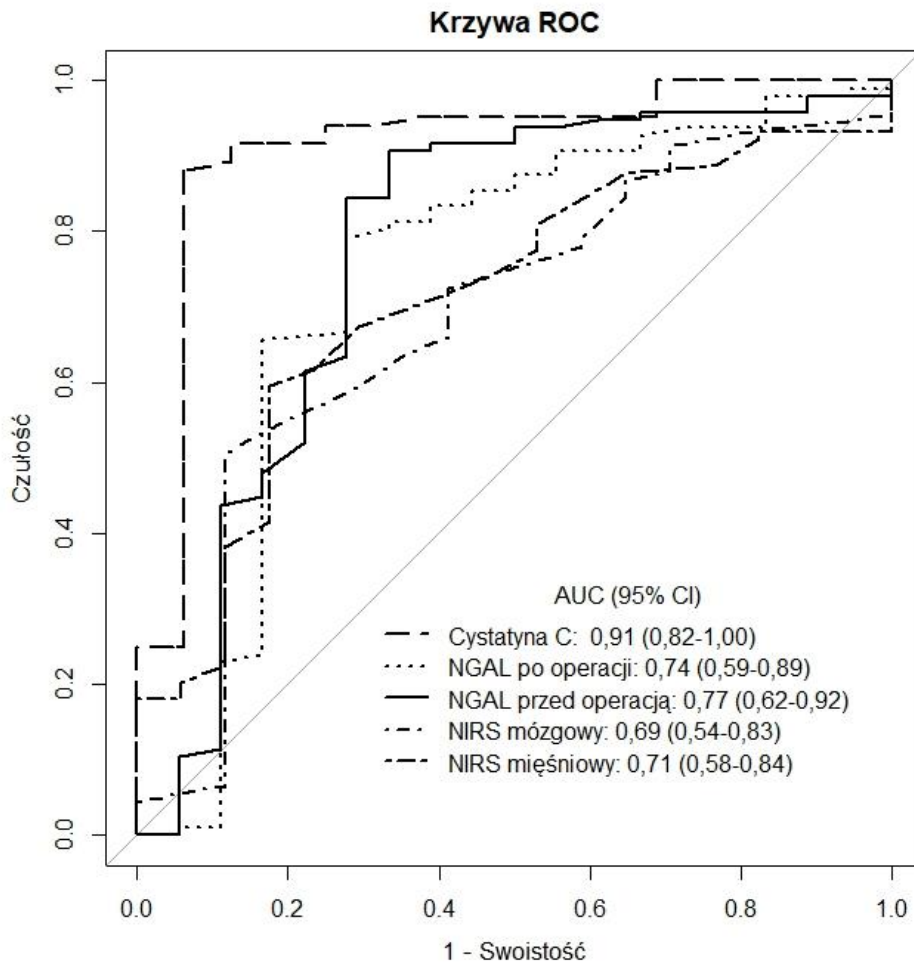
Tabela 17. Wartości odcięcia dla parametrów NIRS, stężenia hemoglobiny, hematokrytu, stężenia NGAL we krwi i stężenia cystatyny dla przewidywania CS-AKI (w oparciu o analizę ROC)

Parametr	Wartość odcięcia	AUC (95% CI)	Czułość	Swoistość	PPV	NPV
Stężenie NGAL przed operacją	91,5 (ng/ml)	73,9 (58,5 – 89,3)	0,79	0,72	0,94	0,39
Stężenie NGAL 3h po operacji	140,5 (ng/ml)	77,1 (62,4 – 91,9)	0,91	0,67	0,94	0,57
Stężenie cystatyny C po operacji	1,23 (mg/L)	91,4 (82,0 – 100,0)	0,88	0,94	0,99	0,60
NIRS mięśniowy przed znieczuleniem	48,5 (%)	60,0 (43,9 – 76,0)	0,72	0,56	0,89	0,28
NIRS mięśniowy po indukcji znieczulenia	50,5 (%)	60,1 (44,8 – 75,4)	0,85	0,39	0,88	0,33
NIRS mięśniowy po otwarciu mostka	54,5 (%)	57,7 (41,8 – 73,6)	0,66	0,56	0,88	0,24
NIRS mięśniowy 20' po zaklemowaniu aorty	51,5 (%)	62,1 (47,8 – 76,4)	0,45	0,89	0,95	0,24
NIRS mięśniowy 40' po zaklemowaniu aorty	45,5 (%)	63,0 (47,8 – 78,1)	0,67	0,61	0,90	0,27
NIRS mięśniowy 20' po zdjęciu zacisku z aorty	70,5 (%)	51,4 (36,1 – 66,7)	0,18	0,94	0,94	0,18
NIRS mięśniowy 20' po KPU	54,5 (%)	71,1 (58,1-84,0)	0,60	0,82	0,95	0,28
NIRS mięśniowy 40' po KPU	55,5 (%)	62,3 (49,1 – 75,6)	0,51	0,78	0,91	0,26
NIRS mięśniowy 60' po KPU	51,5 (%)	68,6 (55,0 – 82,2)	0,77	0,67	0,92	0,35
NIRS mózgowy przed znieczuleniem	52,5 (%)	58,3 (43,4 – 73,1)	0,85	0,33	0,87	0,30
NIRS mózgowy po indukcji znieczulenia	70,5 (%)	66,6 (54,3 – 78,9)	0,42	0,89	0,95	0,23
NIRS mózgowy po otwarciu mostka	57,5 (%)	68,8 (55,2 – 82,5)	0,80	0,56	0,90	0,36
NIRS mózgowy 20' po zaklemowaniu aorty	52,5 (%)	66,6 (52,6 – 80,7)	0,69	0,67	0,91	0,29
NIRS mózgowy 40' po zaklemowaniu aorty	48,5 (%)	60,8 (45,1 – 76,5)	0,73	0,67	0,89	0,29

Parametr	Wartość odcięcia	AUC (95% CI)	Czułość	Swoistość	PPV	NPV
NIRS mózgowy 20'' po zdjęciu zacisku z aorty	77,0 (%)	46,7 (32,0 – 61,3)	0,96	0,11	0,85	0,33
NIRS mózgowy 20' po KPU	62,5 (%)	71,6 (54,2 – 82,9)	0,51	0,88	0,96	0,25
NIRS mózgowy 40' po KPU	62,5 (%)	59,1 (44,0 – 74,3)	0,55	0,72	0,90	0,26
NIRS mózgowy 60' po KPU	66,5 (%)	59,1 (41,6-76,6)	0,42	0,83	0,93	0,21
Stężenie hemoglobiny przed zabiegiem	13,4 (g/dl)	67,6 (54,6 – 80,7)	0,60	0,78	0,93	0,28
Stężenie hemoglobiny przed znieczuleniem (%)	13,7 (g/dl)	62,5 (50,3 – 74,7)	0,34	0,94	0,97	0,23
Stężenie hemoglobiny po indukcji znieczulenia	12,1 (g/dl)	61,5 (49,0 – 73,9)	0,54	0,76	0,93	0,23
Stężenie hemoglobiny po otwarciu mostka	10,6 (g/dl)	66,4 (54,0 – 78,8)	0,67	0,67	0,91	0,29
Stężenie hemoglobiny 20' po zaklemowaniu aorty	8,2 (g/dl)	59,1 (44,1 – 74,1)	0,30	0,89	0,93	0,20
Stężenie hemoglobiny 40' po zaklemowaniu aorty	8,4 (g/dl)	62,7 (49,0 – 76,4)	0,53	0,72	0,91	0,23
Stężenie hemoglobiny 20' po zdjęciu zacisku z aorty	9,0 (g/dl)	64,5 (53,3 – 75,8)	0,37	0,94	0,97	0,22
Stężenie hemoglobiny 20' po KPU	9,1 (g/dl)	73,5 (61,3 – 85,7)	0,70	0,76	0,94	0,32
Stężenie hemoglobiny 40' po KPU	9,1 (g/dl)	70,2 (54,7 – 83,8)	0,81	0,50	0,89	0,35
Stężenie hemoglobiny 60' po KPU	9,5 (g/dl)	65,0 (47,5 – 82,5)	0,70	0,64	0,92	0,27
Hematokryt przed zabiegiem	38,7 (%)	65,3 (50,9 – 79,7)	0,64	0,67	0,91	0,27

Parametr	Wartość odcięcia	AUC (95% CI)	Czułość	Swoistość	PPV	NPV
Hematokryt przed znieczuleniem	40,4 (%)	65,9 (54,1 – 77,8)	0,48	0,88	0,95	0,24
Hematokryt po indukcji znieczulenia	37,0 (%)	60,3 (46,9 – 73,8)	0,54	0,73	0,93	0,20
Hematokryt po otwarciu mostka	32,5 (%)	68,0 (55,3 – 80,7)	0,70	0,69	0,93	0,30
Hematokryt 20' po zakle-mowaniu aorty	24,2 (%)	61,6 (45,6 – 77,6)	0,54	0,69	0,91	0,20
Hematokryt 40' po zakle-mowaniu aorty	26,0 (%)	67,3 (54,0 – 80,6)	0,55	0,81	0,94	0,24
Hematokryt 20' po zdjęciu zacisku z aorty	26,7 (%)	61,7 (47,6 – 75,8)	0,53	0,75	0,92	0,22
Hematokryt 20' po KPU	28,6 (%)	74,2 (61,2 – 87,1)	0,65	0,87	0,97	0,30
Hematokryt 40' po KPU	27,5 (%)	73,1 (57,9 – 88,3)	0,91	0,50	0,91	0,50
Hematokryt 60' po KPU	29,3 (%)	64,2 (44,7 – 83,7)	0,73	0,60	0,91	0,29

Rycina 6 prezentuje graficznie analizę ROC dla następujących parametrów: stężenie cystatyny C, stężenie NGAL we krwi przed i po operacji, oraz saturacji mózgowej i mięśniowej o największej wartości AUC (20 minut po zakończeniu KPU).



Rycina. 6. Analiza ROC z prezentacją pól AUC (95% CI) dla następujących parametrów: stężenia cystatyny C, stężenia NGAL przed i po zabiegu, saturacji mózgowej i mięśniowej 20 minut po zakończeniu KPU.

4.6. Zależność wystąpienia CS-AKI od poszczególnych parametrów

W oparciu o jednoczynnikową analizę regresji logistycznej, dokonano oceny zależności wystąpienia CS-AKI od poszczególnych parametrów z uwzględnieniem ustalonych dla nich wartości odcięcia w analizie ROC. Wyniki tej analizy przedstawiono w Tabeli 18.

Tabela. 18. Obliczona na podstawie jednoczynnikowej analizy regresji logistycznej zależność wystąpienia CS-AKI od stężenia NGAL we krwi, stężenia cystatyny C, parametrów NIRS, stężenia hemoglobiny i hematokrytu w oparciu o wartości odcięcia z analizy ROC

Parametr	Wartość odcięcia	OR (95% CI)	p
Stężenie NGAL przed operacją	≥91,5 ng/ml	9,88 (3,15 – 30,98)	0,001
Stężenie NGAL 3h po operacji	≥140,5 ng/ml	19,33 (5,84 – 63,96)	0,001
Stężenie cystatyny C po operacji	≥1,23 mg/L	111 (13,2 – 933,33)	0,001
NIRS mięśniowy przed znieczuleniem	≤48,5 %	3,17 (1,13 – 8,93)	0,031
NIRS mięśniowy po indukcji znieczulenia	≤50,5 %	3,55 (1,17 – 10,71)	0,043
NIRS mięśniowy po otwarciu mostka	≤54,5 %	2,42 (0,87 – 6,75)	0,111
NIRS mięśniowy 20' po zaklemowaniu aorty	≤51,5 %	6,43 (1,41 – 29,6)	0,008
NIRS mięśniowy 40' po zaklemowaniu aorty	≤45,5 %	3,25 (1,14 – 9,22)	0,032
NIRS mięśniowy 20' po zdjęciu zacisku z aorty	≤70,5 %	3,85 (0,48 – 30,98)	0,297
NIRS mięśniowy 20' po KPU	≤54,5 %	6,87 (1,84 – 25,64)	0,003
NIRS mięśniowy 40' po KPU	≤55,5 %	3,68 (1,11 – 12,15)	0,036
NIRS mięśniowy 60' po KPU	≤51,5 %	6,53 (1,72 – 24,8)	0,005
NIRS mózgowy przed znieczuleniem	≤52,5 %	2,79 (0,90 – 8,65)	0,093
NIRS mózgowy po indukcji znieczulenia	≤70,5 %	5,89 (1,28 – 27,11)	0,015
NIRS mózgowy po otwarciu mostka	≤57,5 %	5,14 (1,78 – 14,88)	0,003
NIRS mózgowy 20' po zaklemowaniu aorty	≤52,5 %	4,41 (1,51 – 12,92)	0,007
NIRS mózgowy 40' po zaklemowaniu aorty	≤48,5 %	3,40 (1,21 – 9,59)	0,025
NIRS mózgowy 20' po zdjęciu zacisku z aorty	≤77,0 %	2,78 (0,47 – 16,47)	0,250
NIRS mózgowy 20' po KPU	≤62,5 %	7,67 (1,66 – 35,46)	0,003
NIRS mózgowy 40' po KPU	≤62,5 %	3,23 (1,06 – 9,89)	0,040
NIRS mózgowy 60' po KPU	≤66,5 %	3,55 (0,72 – 17,53)	0,120
Stężenie hemoglobiny przed operacją	≤13,4 g/dl	4,27 (1,30 – 13,97)	0,019
Stężenie hemoglobiny przed znieczuleniem	≤13,7 g/dl	8,80 (1,12 – 69,49)	0,020

Parametr	Wartość odcięcia	OR (95% CI)	p
Stężenie hemoglobiny po indukcji znieczulenia	≤12,1 g/dl	3,78 (1,15 – 12,45)	0,033
Stężenie hemoglobiny po otwarciu mostka	≤10,6 g/dl	4,00 (1,37 – 11,7)	0,015
Stężenie hemoglobiny 20' po zaklemowaniu aorty	≤8,2 g/ dl	3,39 (0,73 – 15,75)	0,147
Stężenie hemoglobiny 40' po zaklemowaniu aorty	≤8,4 g/ dl	2,90 (0,96 – 8,78)	0,072
Stężenie hemoglobiny 20' po zdjęciu zacisku z aorty	≤9,0 g/ dl	9,80 (1,25 – 76,9)	0,011
Stężenie hemoglobiny 20' po KPU	≤9,1 g/ dl	7,70 (2,30 – 25,77)	0,001
Stężenie hemoglobiny 40' po KPU	≤9,1 g/ dl	4,40 (1,42 – 13,61)	0,020
Stężenie hemoglobiny 60' po KPU	≤9,5 g/dl	4,05 (1,06 – 15,49)	0,043
Hematokryt przed zabiegiem	≤38,7 %	3,03 (1,01 – 9,21)	0,020
Hematokryt przed indukcją	≤40,4 %	6,52 (1,40 – 30,47)	0,011
Hematokryt po indukcji znieczulenia	≤37,0 %	3,20 (0,95 – 10,78)	0,093
Hematokryt po otwarciu mostka	≤32,5 %	5,25 (1,66 – 16,6)	0,004
Hematokryt 20' po zaklemowaniu aorty	≤24,2 %	2,56 (0,82 – 7,94)	0,112
Hematokryt 40' po zaklemowaniu aorty	≤26,0 %	5,28 (1,41 – 19,81)	0,013
Hematokryt 20' po zdjęciu zacisku z aorty	≤26,7 %	3,42 (1,03 – 11,39)	0,056
Hematokryt 20' po KPU	≤28,6 %	11,95 (2,53 – 56,4)	0,001
Hematokryt 40' po KPU	≤27,5 %	9,57 (2,59 – 35,31)	0,001
Hematokryt 60' po KPU	≤29,3 %	4,00 (0,99 – 16,18)	0,065

Wyniki analizy regresji logistycznej uwzględniającej dwuczynnikowy model obejmujący saturację mózgową i mięśniową oraz stężenie hemoglobiny i hematokryt przedstawiono w Tabeli 19. Przeprowadzona analiza dowodzi niezależnego od stężenia hemoglobiny i hematokrytu wpływu saturacji mózgowej i mięśniowej, z uwzględnionymi w analizie ROC wartościami odcięcia, w następujących punktach czasowych: 20 i 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę oraz 20 i 40 minut po KPU. Ponadto, na niezależne przewidywanie CS-AKI pozwala wartość saturacji mózgowej po otwarciu mostka i wartość saturacji mięśniowej po indukcji znieczulenia oraz 60 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

Tabela 19. Analiza regresji logistycznej uwzględniająca dwuczynnikowy model obejmujący saturację mózgową i mięśniową oraz stężenie hemoglobiny i hematokryt (z zastosowaniem wyznaczonych w analizie ROC punktów odcięcia dla tych parametrów, mierzonych w tym samym punkcie czasowym)

Parametr	OR (95% CI)	p
NIRS mięśniowy i stężenie hemoglobiny		
NIRS mięśniowy przed znieczuleniem ≤ 48,5 %	2,41 (0,82 – 7,09)	0,110
Stężenie hemoglobiny przed znieczuleniem ≤ 13,7 g/dl	6,96 (0,85 – 56,5)	0,069
NIRS mięśniowy po indukcji znieczulenia ≤ 50,5 %	3,81 (1,17 – 12,3)	0,026
Stężenie hemoglobiny po indukcji znieczulenia ≤ 12,1 g/dl	3,27 (0,96 – 11,1)	0,058
NIRS mięśniowy po otwarciu mostka ≤ 54,5 %	1,92 (0,65 – 5,69)	0,239
Stężenie hemoglobiny po otwarciu mostka ≤ 10,6 g/dl	3,54 (1,17 – 10,8)	0,025
NIRS mięśniowy 20' po zaklewowaniu aorty ≤ 51,5 %	6,41 (1,38 – 29,8)	0,018
Stężenie hemoglobiny 20' po zaklewowaniu aorty ≤ 8,15 g/dl	3,23 (0,67 – 15,5)	0,142
NIRS mięśniowy 40' po zaklewowaniu aorty ≤ 45,5 %	3,05 (1,05 – 8,86)	0,040
Stężenie hemoglobiny 40' po zaklewowaniu aorty ≤ 8,4 g/dl	2,845 (0,92 – 8,85)	0,070
NIRS mięśniowy 20' po zdjęciu zacisku z aorty ≤ 70,5 %	4,64 (0,54 – 36,7)	0,164
Stężenie hemoglobiny 20' po zdjęciu zacisku z aorty ≤ 9,0 g/dl	10,4 (1,31 – 82,2)	0,026
NIRS mięśniowy 20' po KPU ≤ 54,5 %	6,80 (1,70 – 27,1)	0,007
Stężenie hemoglobiny 20' po KPU ≤ 9,1 g/dl	7,60 (2,13 – 27,1)	0,002
NIRS mięśniowy 40' po KPU ≤ 55,5 %	2,53 (0,70 – 9,09)	0,045
Stężenie hemoglobiny 40' po KPU ≤ 9,1 g/dl	3,90 (1,18 – 12,9)	0,026
NIRS mięśniowy 60' po KPU ≤ 51,5 %	9,14 (1,56 – 53,5)	0,014
Stężenie hemoglobiny 60' po KPU ≤ 9,5 g/dl	3,06 (0,57 – 16,4)	0,193
NIRS mózgowy i stężenie hemoglobiny		
NIRS mózgowy przed znieczuleniem ≤ 52,5 %	2,23 (0,68 – 7,23)	0,184
	8,03 (1,00 – 64,1)	0,049

Parametr	OR (95% CI)	p
Stężenie hemoglobiny przed znieczuleniem ≤ 13,7 g/dl		
NIRS mózgowy po indukcji znieczulenia ≤ 70,5 %	4,49 (0,94 – 21,3)	0,058
Stężenie hemoglobiny po indukcji znieczulenia ≤ 12,1 g/dl	3,20 (0,94 – 10,8)	0,062
NIRS mózgowy po otwarciu mostka ≤ 57,5 %	4,00 (1,29 – 12,4)	0,017
Stężenie hemoglobiny po otwarciu mostka ≤ 10,6 g/dl	2,85 (0,90 – 8,96)	0,074
NIRS mózgowy 20' po zaklewowaniu aorty ≤ 52,5 %	4,78 (1,60 – 14,3)	0,005
Stężenie hemoglobiny 20' po zaklewowaniu aorty ≤ 8,2 g/dl	3,78 (0,78 – 18,3)	0,099
NIRS mózgowy 40' po zaklewowaniu aorty ≤ 48,5 %	3,30 (1,14 – 9,54)	0,028
Stężenie hemoglobiny 40' po zaklewowaniu aorty ≤ 8,4 g/dl	2,97 (0,95 – 9,25)	0,060
NIRS mózgowy 20' po zdjęciu zacisku z aorty ≤ 77,0 %	2,31 (0,89 – 2,78)	0,384
Stężenie hemoglobiny 20' po zdjęciu zacisku z aorty ≤ 9,0 g/dl	9,55 (1,21 – 75,2)	0,032
NIRS mózgowy 20' po KPU ≤ 62,5 %	9,53 (1,91 – 47,5)	0,006
Stężenie hemoglobiny 20' po KPU ≤ 9,1 g/dl	9,001 (2,50 – 32,5)	0,001
NIRS mózgowy 40' po KPU ≤ 62,5 %	4,55 (1,27 – 16,3)	0,020
Stężenie hemoglobiny 40' po KPU ≤ 9,1 g/dl	4,65 (1,38 – 15,7)	0,013
NIRS mózgowy 60' po KPU ≤ 66,5 %	4,00 (0,44 – 36,3)	0,218
Stężenie hemoglobiny 60' po KPU ≤ 9,5 g/dl	3,73 (0,77– 18,1)	0,103
NIRS mięśniowy i poziom hematokrytu		
NIRS mięśniowy przed znieczuleniem ≤ 48,5 %	3,16 (0,99 – 10,1)	0,053
Hematokryt przed znieczuleniem ≤ 40,5 %	5,10 (1,05 – 24,7)	0,043
NIRS mięśniowy po indukcji znieczulenia ≤ 50,5 %	3,69 (1,08 – 12,6)	0,037
Hematokryt po indukcji znieczulenia ≤ 37,0 %	2,78 (0,80 – 9,68)	0,108
NIRS mięśniowy po otwarciu mostka ≤ 54,5%	1,87 (0,59 – 5,91)	0,285
Hematokryt po otwarciu mostka ≤ 32,5 %	4,58 (1,40 – 14,9)	0,012
NIRS mięśniowy 20' po zaklewowaniu aorty ≤ 51,5 %	12,0 (1,51 – 95,9)	0,019
Hematokryt 20' po zaklewowaniu aorty ≤ 24,2 %	2,65 (0,81 – 8,59)	0,106
NIRS mięśniowy 40' po zaklewowaniu aorty ≤ 45,5 %	4,41 (1,35- 14,5)	0,014
Hematokryt 40' po zaklewowaniu aorty ≤ 26,0 %	5,37 (1,38 – 20,9)	0,015
NIRS mięśniowy 20' po zdjęciu zacisku z aorty ≤ 70,5 %	3,33 (0,40 – 27,6)	0,263
Hematokryt 20' po zdjęciu zacisku z aorty ≤ 26,7 %	3,27 (0,97 – 11,0)	0,056
NIRS mięśniowy 20' po KPU ≤ 54,5 %	25,7 (3,00 – 219,2)	0,003
Hematokryt 20' po KPU ≤ 28,6 %	15,4 (2,97 – 79,9)	0,001
NIRS mięśniowy 40' po KPU ≤ 55,5 %	4,14 (1,55 – 21,3)	0,009
Hematokryt 40' po KPU ≤ 27,5 %	6,08 (1,56 – 23,6)	0,009
NIRS mięśniowy 60' po KPU ≤ 51,5 %	8,35 (1,42 – 49,3)	0,019
Hematokryt 60' po KPU ≤ 29,3 %	3,32 (0,61 – 18,0)	0,164

Parametr	OR (95% CI)	p
NIRS mózgowy i hematokryt		
NIRS mózgowy przed znieczuleniem $\leq 52,5$ % Hematokryt przed znieczuleniem $\leq 40,5$ %	2,33 (0,69 – 7,91) 5,76 (1,21 – 27,5)	0,173 0,028
NIRS mózgowy po indukcji znieczulenia $\leq 70,5$ % Hematokryt po indukcji znieczulenia $\leq 37,0$ %	3,85 (0,80 – 18,5) 2,63 (0,76 – 9,13)	0,093 0,128
NIRS mózgowy po otwarciu mostka $\leq 57,5$ % Hematokryt po otwarciu mostka $\leq 32,5$ %	3,70 (1,11 – 12,3) 3,62 (1,06 – 12,3)	0,032 0,040
NIRS mózgowy 20' po zaklemowaniu aorty $\leq 52,5$ % Hematokryt 20' po zaklemowaniu aorty $\leq 24,2$ %	4,91 (1,54 – 15,7) 2,43 (0,75 – 7,89)	0,007 0,140
NIRS mózgowy 40' po zaklemowaniu aorty $\leq 48,5$ % Hematokryt 40' po zaklemowaniu aorty $\leq 26,0$ %	4,95 (1,54 – 15,9) 5,39 (1,38 – 21,1)	0,007 0,016
NIRS mózgowy 20' po zdjęciu zacisku z aorty $\leq 77,0$ % Hematokryt 20' po zdjęciu zacisku z aorty $\leq 26,7$ %	1,02 (0,36 – 13,00) 3,14 (0,93 – 10,6)	0,390 0,066
NIRS mózgowy 20' po KPU $\leq 62,5$ % Hematokryt 20' po KPU $\leq 28,6$ %	6,50 (1,30 – 32,6) 11,5 (2,35 – 56,2)	0,023 0,003
NIRS mózgowy 40' po KPU $\leq 62,5$ % Hematokryt 40' po KPU $\leq 27,5$ %	3,71 (1,03 – 14,38) 8,54 (2,18 – 33,5)	0,037 0,002
NIRS mózgowy 60' po KPU $\leq 66,5$ % Hematokryt 60' po KPU $\leq 29,3$ %	4,53 (0,49 – 42,0) 4,73 (0,95 – 23,6)	0,184 0,058

Uwzględniając podane wyżej uwagi dotyczące mocy poszczególnych wartości odcięcia (zależnych od wyliczonych dla nich wielkości AUC), należy zaznaczyć, że wśród wszystkich parametrów NIRS punktem czasowym dla którego uzyskano wartości odcięcia o największej, a zarazem akceptowalnej sile predykcyjnej, jest punkt czasowy 20 minut po KPU, dla którego również wykazano w analizie regresji logistycznej istotną statystycznie wartość, niezależną od stężenia hemoglobiny i hematokrytu. Dlatego, uwzględniając powyższe rozważania, w następnym kroku dokonano oceny wartości prognostycznej łącznej analizy wskaźników NIRS mierzonych 20 minut po KPU oraz stężenia NGAL i stężenia cystatyny C. Wyniki tej analizy prezentuje Tabela 20.

Tabela 20. Analiza regresji logistycznej uwzględniająca łącznie parametry saturacji mózgowej i mięśniowej mierzone 20 minut po KPU oraz stężenia NGAL i cystatyny C (z zastosowaniem wyznaczonych w analizie ROC punktów odcięcia dla tych parametrów) w przewidywaniu CS-AKI

Parametr	OR (95% CI)	p
Stężenie NGAL przed operacją $\geq 91,5$ ng/ml i NIRS mięśniowy 20' po KPU $\leq 54,5\%$	12,7 (3,88 – 41,59)	0,001
Stężenie NGAL przed operacją $\geq 91,5$ ng/ml i NIRS mózgowy 20' po KPU $\leq 62,5\%$	17,45 (5,16 – 59,06)	0,001
Stężenie NGAL 3h po operacji $\geq 140,5$ ng/ml i NIRS mięśniowy 20' po KPU $\leq 54,5\%$	30,36 (7,54 – 122,16)	0,001
Stężenie NGAL 3h po operacji $\geq 140,5$ ng/ml i NIRS mózgowy 20' po KPU $\leq 62,5\%$	39,88 (9,71 – 163,67)	0,001
Stężenie cystatyny C po operacji $\geq 1,23$ mg/L i NIRS mięśniowy 20' po KPU $\leq 54,5\%$	58,5 (12,32 – 276,84)	0,001
Stężenie cystatyny C po operacji $\geq 1,23$ mg/L i NIRS mózgowy 20' po KPU $\leq 62,5\%$	123,5 (20,49- 744,46)	0,001

4.7. PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH WYNIKÓW PRACY

1. Wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy saturacją mózgową a wskaźnikami ostrego uszkodzenia nerek przed indukcją znieczulenia (ze stężeniem NGAL przed i 3 godziny po zabiegu oraz stężeniem cystatyny), po indukcji znieczulenia (ze stężeniem NIRS przed i 3 godziny po zabiegu), a także po otwarciu mostka (ze stężeniem NGAL w obu pomiarach i stężeniem cystatyny C). W odniesieniu do saturacji mózgowej a wskaźnikami ostrego uszkodzenia nerek istotną korelację zanotowano przed indukcją znieczulenia (ze stężeniem NGAL w obu pomiarach oraz ze stężeniem cystatyny C), po indukcji znieczulenia (ze stężeniem NGAL w obu pomiarach), po otwarciu mostka (ze stężeniem NGAL oraz stężeniem cystatyny C), po zaklemowaniu aorty (ze stężeniem NGAL), 40 minut po zaklemowaniu aorty (ze stężeniem NGAL oraz stężeniem cystatyny C), 20 minut po zdjęciu zacisku z aorty (ze stężeniem NGAL przed zabiegiem), 20 minut po zakończeniu KPU (ze stężeniem NGAL w obu pomiarach oraz stężeniem cystatyny C), 40 minut po KPU (ze stężeniem NGAL). Korelacje te jednak, mimo że istotne statystycznie, były słabe (współczynnik korelacji liniowej r wynosił poniżej 0,5).
2. Chorzy z CS-AKI cechowali się granicznie statystycznie wyższym ryzykiem w skali EuroScore oraz stopniem zaawansowania niewydolności krążenia w skali NYHA, wyższymi wartościami stężenia kreatyniny, niższymi wartościami stężenia hemoglobiny i hematokrytem przed operacją (choć mediany tych parametrów mieściły się w granicach normy).
3. CS - AKI rozwinęło się granicznie statystycznie częściej u pacjentów poddawanych zabiegom więcej niż jednej zastawki serca. Chorzy ci dodatkowo cechowali się istotnie dłuższym czasem zaklemowania aorty i mniejszą objętością *primingu*. W okresie pooperacyjnym chorzy z CS-AKI cechowali się dłuższym czasem do ekstubacji, jak również mniej ujemnym bilansem płynowym i więcej z nich wymagało podawania amin katecholowych oraz furosemidu. Chorych tych cechowało także istotnie wyższe stężenie CRP w pierwszej dobie po operacji i wyższa liczba leukocytów w trzeciej dobie po operacji.
4. Stężenia NGAL we krwi, zarówno przed jak i po operacji, a także stężenie cystatyny C były istotnie statystycznie wyższe u chorych z CS-AKI.

- 5.** Odnosząc się do parametrów mierzonych w dziewięciu punktach czasowych w trakcie zabiegu, istotne statystycznie zmiany w zakresie grup i czasu odnotowano w odniesieniu do saturacji mózgowej, saturacji mięśniowej, stężenia hemoglobiny i hematokrytu, podczas gdy w odniesieniu do innych parametrów istotnych różnic nie stwierdzono. Parametry te były najniższe w czasie 20 i 40 minut po założeniu zacisku na aortę.
- 6.** W analizie ROC dokonano wyznaczenia wartości granicznych pozwalających na wyłonienie chorych z CS-AKI dla stężenia NGAL, stężenia cystatyny C, stężenia hemoglobiny, hematokrytu, a także saturacji mózgowej i mięśniowej. Akceptowalne AUC (co najmniej 70%) uzyskano dla stężenia NGAL, stężenia cystatyny C, saturacji mózgowej i mięśniowej mierzonych 20 minut po KPU, jak również dla stężenia hemoglobiny i hematokrytu mierzonych 20 i 40 minut po KPU. Jednoczynnikowa analiza regresji logistycznej, dokonana przy użyciu tych wartości odcięcia, potwierdziła istotną zależność wystąpienia CS-AKI przy ich użyciu. Wszystkie powyższe parametry z ocenionymi wartościami odcięcia istotnie przewidywały CS-AKI w jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej.
- 7.** W związku z tym, że obniżone stężenie hemoglobiny i hematokryt mogą sprzyjać niedotlenieniu tkanek, w niniejszej pracy dokonano dwuczynnikowej analizy regresji logistycznej z uwzględnieniem tych parametrów a parametrami saturacji mózgowej i mięśniowej, dowodząc niezależnego od hemoglobiny lub hematokrytu znaczenia saturacji mózgowej i mięśniowej, mierzonych 20 minut po KPU w przewidywaniu CS-AKI.
- 8.** Łączna analiza saturacji mózgowej i mięśniowej mierzonych 20 minut po zakończeniu KPU oraz stężenia NGAL we krwi i stężenia cystatyny C dowiodła możliwości lepszego wyłonienia chorych zagrożonych CS-AKI na podstawie wymienionych parametrów.

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Najważniejszą obserwacją poczynioną w niniejszej pracy jest ta, iż pomiar oksymetrii mózgowej i mięśniowej przy użyciu nieinwazyjnej metody NIRS może pozwolić na przewidywanie rozwoju CS-AKI u chorych poddawanych planowym operacjom kardiochirurgicznym przeprowadzonym z użyciem krążenia pozaustrojowego. Należy podkreślić, że pomiar NIRS wydaje się mieć szczególne znaczenie we wczesnym okresie po zakończeniu krążenia pozaustrojowego, gdyż z przeprowadzonego badania wynika, że obniżenie saturacji mózgowej poniżej 62,5%, a także saturacji mięśniowej poniżej 54,5% po 20 minutach od zakończenia KPU wskazuje na podwyższone ryzyko rozwoju CS-AKI. Dodatkowo, stwierdzenie wzrostu stężeń we krwi biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek - NGAL oraz cystatyny C, u pacjentów z obniżonymi wartościami saturacji mózgowej i mięśniowej, kilkakrotnie zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju CS-AKI. W dostępnej literaturze nie znaleziono prac, w których poddano by połączonej analizie parametry NIRS i biomarkery ostrego uszkodzenia nerek, można więc stwierdzić, że zaproponowana modyfikacja połączenia badań laboratoryjnych i monitorowania śródoperacyjnego jest nowatorską metodą zwiększającą możliwości przewidywania CS-AKI.

5.1. Charakterystyka badanych grup

5.1.1. Parametry przedoperacyjne

Spośród parametrów laboratoryjnych, rutynowo mierzonych w codziennej praktyce klinicznej, u chorych, u których doszło do rozwoju CS-AKI stwierdzono niższe stężenie hemoglobiny i hematokryt, chociaż mediany tych parametrów mieściły się w granicach normy.

Niedokrwistość przed zabiegiem jest znanym czynnikiem ryzyka powikłań po operacjach kardiochirurgicznych, co wykazano między innymi w wieloośrodkowym badaniu obejmującym 3500 chorych z 7 akademickich ośrodków [156]. Przeprowadzona w niniejszej pracy analiza wpływu parametrów morfologii krwi na ryzyko CS-AKI wykazała, że przedoperacyjne stężenie hemoglobiny poniżej 13,4 g/dl oraz hematokryt poniżej 38,7% wiążą się z ponad 4-krotnym wzrostem ryzyka CS-AKI, chociaż moc diagnostyczna tych wartości nie była duża – pola pod krzywą (AUC ROC) dla obu parametrów nie przekroczyły 70% (Tabela 17). Z drugiej jednak strony fakt, iż wskazane wartości graniczne mieszczą się w granicach normy, sugeruje potrzebę uważnej oceny tych parametrów u chorych przygotowywanych do operacji kardiochirurgicznej z użyciem KPU i rozważenia dodatkowego przygotowania chorych w tym zakresie.

Przygotowanie to mogłoby obejmować pomiar stężenia saturacji transferyny u pacjentów z granicznym stężeniem hemoglobiny i uzupełnienie ewentualnego niedoboru żelaza.

Porównanie grup w zakresie danych charakteryzujących stan kliniczny pacjentów, wykazało znamienne wpływy wieku, a także graniczną statystycznie różnicę w zakresie ryzyka obliczonego w skali EuroSCORE (Tabela 1), co potwierdza wcześniejsze dane z piśmiennictwa [11, 45, 46]. Należy zauważyć, że z niniejszego badania wykluczono chorych, u których wyższe ryzyko operacyjne byłoby związane z istotną dysfunkcją skurczową lewej komory serca oraz z istotnym pogorszeniem funkcji nerek. Wyłączenie takich pacjentów mogło być odpowiedzialne za stosunkowo niską częstość występowania CS-AKI w badanej grupie chorych. Jednak, jak wskazują dane z piśmiennictwa, CS-AKI może wystąpić także u pacjentów z prawidłową funkcją skurczową lewej komory i niezaburzoną funkcją nerek przed operacją [157, 158]. Uzasadnienie dla wyłączenia z badania pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 30% i eGFR poniżej 30 ml/min stanowi stosowany w Klinice Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej UCK protokół, według którego u pacjentów, spełniających wymienione powyżej warunki w okresie okołoperacyjnym często podłączany jest wlew lewosymendanu. Ochronny wpływ tego leku na nerki, obserwowany u pacjentów kardiochirurgicznych, mógłby stanowić dodatkowy czynnik utrudniający interpretację wyników badania.

W niniejszej pracy chorzy, którzy rozwinęli CS-AKI cechowali się wyższym stężeniem kreatyniny przed zabiegiem (Tabela 1). Obserwacja, że podwyższone stężenie kreatyniny przed operacją może być związane z wyższym ryzykiem CS-AKI potwierdza doniesienia wcześniejszych autorów [11, 45, 46]. Wynika to ze znacznie zmniejszonej rezerwy czynnościowej nerek u pacjentów z wyższym stężeniem kreatyniny, a co za tym idzie zwiększenia wrażliwości na czynniki uszkadzające przez nerki posiadające mniejszą ilość czynnych nefronów. Wyniki niniejszej pracy potwierdzają również dane z piśmiennictwa, dotyczące wpływu stężenia hemoglobiny na wystąpienie uszkodzenia nerek po operacji [156]. Zaobserwowane różnice pomiędzy grupami AKI i Non-AKI w zakresie stężeń hemoglobiny i kreatyniny przed operacją mogą sugerować, że szczególnie u chorych z niższym stężeniem hemoglobiny i wyższym stężeniem kreatyniny przed operacją z użyciem KPU, rozszerzenie monitorowania o oksymetrię tkankową, a także podejmowanie interwencji ukierunkowanych na podniesienie saturacji tkankowej, mogłoby przyczynić się do zmniejszenia ryzyka CS-AKI, jednak rozstrzygnięcie tego zagadnienia wymagałoby dalszych badań.

W przedstawionej pracy zaobserwowano kilka dodatkowych cech wyróżniających pacjentów, u których doszło do rozwoju CS-AKI. Powikłanie to granicznie częściej rozwijało się u chorych poddawanych operacjom na dwóch zastawkach (mitralnej i aortalnej) oraz na trzech

zastawkach serca. Obserwacja, że chorzy, u których doszło do rozwoju CS-AKI wymagali dłuższego czasu terapii respiratorem, a podwyższone parametry reakcji zapalnej (CRP i liczba krwinek białych) mogły być związane z wyższym ryzykiem infekcji, są zgodne z danymi z piśmiennictwa [45, 46].

5.1.2. Dane dotyczące operacji i okresu pooperacyjnego

Jak wynika z dokonanej analizy diurezy w okresie śród i pooperacyjnym, u jednego z pacjentów zaobserwowano oligurię spełniającą kryterium AKI, a u wszystkich pozostałych AKI rozpoznano na podstawie wzrostu stężenia kreatyniny.

Poczyniona w niniejszej pracy obserwacja, że AKI rozwija się rzadziej u pacjentów poddanych wyłącznie operacji zastawki aortalnej (Tabela 3) może wynikać ze specyfiki pacjentów poddawanych tej procedurze, obejmującej najczęściej prawidłową kurczliwość lewej komory przed operacją, rzadziej występujące zaburzenia hemodynamiczne w okresie pooperacyjnym, a także krótszy czas założenia zacisku poprzecznego aorty w porównaniu do operacji więcej niż jednej zastawki i do operacji zastawki mitralnej [159].

Znamiennie statystycznie mniejsza objętość roztworu wypełniającego obwód KPU przed podłączeniem pacjenta (*primingu*) w grupie AKI jest trudna do interpretacji, a w dostępnym piśmiennictwie brak jest prac oceniających zależność występowania CS-AKI od objętości *primingu*. Interpretacja tej obserwacji w przedstawionym badaniu mogłaby być łatwiejsza, gdyby analizie poddano objętość *primingu* zindeksowaną do wagi pacjenta lub powierzchni ciała.

Zarówno znamiennie statystycznie dłuższy czas założenia zacisku poprzecznego na aortę, jak i nieznamienne dłuższy czas trwania KPU w grupie AKI może być interpretowany jako czynnik sprzyjający jej rozwojowi, zarówno przez aktywację reakcji zapalnej stymulowanej krążeniem pozaustrojowym [35], jak i dłużej utrzymującymi się zaburzeniami perfuzji narządowej, w tym także nerkowej, jakie obserwowano podczas krążenia pozaustrojowego [32-34]. Badana grupa była prawdopodobnie zbyt mała, by wykazać znamienne statystycznie wpływ innych znanych czynników sprzyjających rozwojowi CS-AKI związanych z procedurą operacyjną, do których należeć może między innymi czas KPU [26].

U jednej osoby z grupy AKI konieczne było zastosowanie leczenia nerkozastępczego. U tego pacjenta poza diagnostycznym wzrostem stężenia kreatyniny dodatkowo obserwowano oligurię. Na Oddziale Pooperacyjnym Kliniki Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej UCK

od wielu lat stosowany jest protokół postępowania obejmujący wczesne rozpoczęcie terapii nerkozastępczej w przypadku pojawienia się oligurii poniżej 0,5 ml/kg/godz. trwającej dłużej niż 6 godzin, odpornej na farmakoterapię i optymalizację wypełnienia łożyska naczyniowego oraz parametrów hemodynamicznych. Przyjęcie na Oddziale Pooperacyjnym Kliniki Kardiologii UCK takiego protokołu postępowania wynikało z przywiązywania dużej wagi do gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej we wczesnym okresie po operacji serca. Utrata kontroli nad eliminacją wody i jonów wodorowych przez nerki oraz regulacją gospodarki jonowej u pacjenta z oligurią we wczesnym okresie pooperacyjnym może wywierać niekorzystny wpływ na stan kliniczny i rokowanie [160].

5.2. Stężenie biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek: NGAL i cystatyny C

Znaczenie pomiaru stężeń biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek wybranych do analizy w niniejszej pracy – lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilii (NGAL) oraz cystatyny C, w rozwoju CS-AKI było przedmiotem wielu badań [53, 54, 60-65, 71-78, 86-89, 161, 162]. Rola obu biomarkerów jest szczególnie istotna, gdyż w odróżnieniu od stężenia kreatyniny, pozwala na wczesne wyłonienie chorych zagrożonych CS-AKI [61, 62]. Poza tym, wzrost stężenia NGAL zarówno w moczu, jak i we krwi, pozwala na przewidywanie nawet subklinicznych postaci okołoperacyjnego uszkodzenia nerek, czyli takich, w których kryteria rozpoznania AKI w oparciu o pomiar stężenia kreatyniny nie zostałyby spełnione [53]. Jak wynika z badań, nawet takie subkliniczne uszkodzenie nerek, manifestujące się wzrostem stężenia NGAL, ale nieprowadzące do wystarczającego dla rozpoznania AKI wzrostu stężenia kreatyniny, jest związane z gorszym rokowaniem odległym [53]. Wzrost stężenia NGAL okazał się przydatnym czynnikiem także w przewidywaniu CS-AKI u pacjentów z prawidłową funkcją nerek przed operacją [95, 60]. Obserwacje poczynione w niniejszym badaniu są zgodne z wynikami cytowanych prac. W dokonanych analizach stężenie NGAL we krwi oznaczone 3 godziny po operacji, wynoszące powyżej 140,5 ng/ml, wskazywało na kilkunastokrotnie częstsze występowanie CS-AKI. Dodatnia wartość predykcyjna (PPV) wynosząca 0,94 przy negatywnej wartości predykcyjnej 0,57 i AUC około 77% wskazują na znaczenie stężenia NGAL oznaczonego 3 godziny po operacji dla identyfikacji pacjentów zagrożonych ostrym uszkodzeniem nerek. Tak wczesne uchwycenie pacjentów zagrożonych rozwojem CS-AKI może umożliwić podjęcie działań ukierunkowanych na zmniejszenie tego ryzyka. Należy zwrócić dodatkowo

uwagę, że otrzymane w niniejszej pracy wartości graniczne dla mierzonego 3 godziny po operacji stężenia NGAL we krwi są zbliżone do wartości podawanych w piśmiennictwie przez innych autorów [95, 162]. W pracy Kalisnik i wsp. wartość ta wynosi 155 [95], a w pracy Bulluck i wsp. 135 ng/ml [162]. Co ciekawe, opisywane w literaturze wartości graniczne stężenia NGAL w moczu cechowały się większą rozbieżnością, wynosząc od 82,6 do 213 ng/ml [54, 65, 161]. Może to przemawiać na korzyść wybranej w niniejszej pracy metody oznaczania stężenia tego biomarkera we krwi, a nie w moczu.

Dane z piśmiennictwa wskazują [93], że u pacjentów kardiochirurgicznych stężenia NGAL i cystatyny C osiągają najwyższe wartości w różnym czasie po operacji. Stężenie NGAL osiąga największą czułość i swoistość, jeśli oznaczenia wykonywane są w okresie od 3 do 6 godzin po zabiegu, podczas gdy czułość i swoistość cystatyny C są wyższe, jeśli pomiary wykonywane są później. Wang i wsp. na podstawie badania obejmującego ponad 600 pacjentów wykazali, że oznaczenie stężenia cystatyny C po 10 godzinach od operacji miało istotną wartość dla przewidywania CS-AKI [64]. Obserwacje tych autorów uwzględniono podczas planowania metodyki niniejszej pracy, w której stężenie NGAL oznaczano 3 godziny po operacji, a stężenie cystatyny C następnego dnia po zabiegu. Zaobserwowana w niniejszej pracy wysoka moc diagnostyczna obu parametrów, a szczególnie cystatyny C, stanowi pośrednio potwierdzenie cytowanej pozycji piśmiennictwa. Zarówno bardzo wysoki, wynoszący 111 iloraz szans (OR), jak i najwyższa spośród wszystkich analizowanych parametrów, wynosząca 0,92 wartość pola pod krzywą ROC wskazują na największą czułość stężenia cystatyny C dla przewidywania CS-AKI. Niestety parametr ten jest obciążony istotną wadą polegającą na tym, że jest on dostępny najpóźniej po operacji, pozostawiając najmniej czasu na ewentualną interwencję ukierunkowaną na ochronę nerek. Z punktu widzenia możliwości takiej interwencji potencjalnie większe znaczenie może posiadać pomiar saturacji mózgowej lub mięśniowej, który, chociaż mniej czuły i specyficzny, pozwala na podjęcie czynności ukierunkowanych na ochronę nerek w czasie działania jednego z ważnych czynników uszkadzających, jakim jest niewystarczający, w stosunku do zapotrzebowania, transport tlenu.

Za szczególnie interesujący należy uznać wynik niniejszej pracy, dotyczący stężenia NGAL oznaczanego przed operacją. O ile większość prac w piśmiennictwie dowodzi roli prognostycznej wzrostu stężenia NGAL po zabiegu, to tylko nieliczni autorzy badali je przed operacją [61, 162]. W niniejszej pracy stężenie NGAL przed operacją przekraczające 91,5 ng/ml wskazywało na niemal dziesięciokrotnie wyższe ryzyko rozwoju CS-AKI. Znaczenie związku

podwyższonego stężenia NGAL przed operacją z rozwojem CS-AKI jest trudne do interpretacji. Uzasadnione może być przypuszczenie, że u pacjentów z niższym rzutem minutowym serca dochodzi do subklinicznego uszkodzenia nerek, które wskutek tego są bardziej podatne na okołoperacyjne zaburzenia perfuzji i uszkodzenie wynikające z wywołanej operacją z użyciem KPU aktywacji reakcji zapalnej i zmniejszonego transportu tlenu do rdzenia nerki. Patofizjologia takiego subklinicznego uszkodzenia mogłaby przypominać uszkodzenie nerek rozwijające się u pacjentów z zespołem sercowo-nerkowym [47]. Nerki poddane takiemu subklinicznemu uszkodzeniu już przed operacją, mogą być bardziej podatne na występujące w trakcie operacji pogorszenie perfuzji, obniżenie transportu tlenu i aktywację reakcji zapalnej [29, 30].

Ciekawą obserwacją poczynioną w niniejszej pracy jest stwierdzenie granicznej różnicy w zakresie wzrostu stężenia NGAL pomiędzy grupami AKI i Non-AKI: u chorych z AKI ten wzrost był bardziej wyrażony, co sugeruje, że także ten parametr mógłby być wykorzystany do oceny ryzyka CS-AKI. Ze względu jednak na brak znamienności statystycznej interpretacja obserwowanej różnicy musi być ostrożna, a jej znaczenie wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach.

Wcześniejsze badania wskazują, że istotną rolę dla poprawy identyfikacji chorych zagrożonych rozwojem CS-AKI może odgrywać łączna ocena kilku parametrów [63, 94, 163, 164]. Wyniki niniejszej pracy pokazują, że połączenie pomiaru saturacji tkankowej mierzonej 20 min po zakończeniu KPU z oceną stężenia NGAL lub cystatyny C, zwiększa prawdopodobieństwo wskazania chorych zagrożonych rozwojem CS-AKI. Połączona analiza saturacji tkankowej ze stężeniem NGAL przed zabiegiem, z uwzględnieniem oszacowanych wartości granicznych, kilkunastokrotnie zwiększa szansę wyłonienia chorych, u których dojdzie do rozwoju CS-AKI. Łączna analiza saturacji tkankowej i NGAL mierzonego 3 godziny po zabiegu zwiększa tę szansę ponad trzydziestokrotnie, a z cystatyną C - kilkudziesięciokrotnie. Najbardziej, bo ponad stukrotnie zwiększa szansę na wykrycie chorych zagrożonych CS-AKI połączona analiza saturacji mózgowej i cystatyny C.

Należy zaznaczyć, że wykorzystane w niniejszym badaniu biomarkery nie są pozbawione pewnych ograniczeń, co zostało omówione we wstępie. Wiele spośród czynników występujących w badanej grupie, takich jak podaż steroidów, cukrzyca, niedoczynność i nadczynność tarczycy, związana z operacją aktywacja reakcji zapalnej, było obecnych u pacjentów objętych badaniem. Szczegółowa analiza ich wpływu na stężenie NGAL i cystatyny C wykracza jednak poza zaplanowany zakres badania i powinna być uwzględniona w dalszych badaniach poświęconych temu zagadnieniu.

5.3. Parametry monitorowane podczas operacji

5.3.1. Oksymetria mięśniowa i mózgowa

Pomiar saturacji tkankowej jest stosunkowo nową, obiecującą, nieinwazyjną metodą monitorowania. Ponieważ niewystarczająca perfuzja tkankowa i wynikająca z niej hipoksja jest ważnym mechanizmem rozwoju CS-AKI, pomiar saturacji tkankowej może mieć szczególne znaczenie w przewidywaniu rozwoju uszkodzenia nerek po operacjach kardiochirurgicznych.

Dane z piśmiennictwa, w większości dotyczące oksymetrii mózgowej, sugerują, że chorzy, u których po operacjach kardiochirurgicznych dochodzi do rozwoju CS-AKI, mają niższe wartości tego parametru. Balci i wsp. badając niewielką grupę pacjentów z prawidłową funkcją nerek przed operacją pomostowania tętnic wieńcowych, zaobserwowali, że saturacja mózgowa była istotnie statystycznie niższa u osób, u których doszło do rozwoju CS-AKI [165]. Wyniki niniejszej pracy potwierdzają opisane przez Balci obserwacje. Analiza Kruskala-Wallisa (analiza dla grup i czasu) wykazała istotne różnice pomiędzy grupami AKI i non-AKI zarówno w zakresie saturacji mózgowej, jak i mięśniowej. Znamienność różnic pomiędzy grupami w zakresie saturacji mózgowej i mięśniowej w poszczególnych punktach czasowych nie w pełni pokrywała się, jednak obserwowane różnice wskazują na możliwość osiągnięcia podobnych wyników dla obu pomiarów przy powiększeniu liczebności grup. Aby potwierdzić to przypuszczenie potrzebne byłoby jednak przeprowadzenie badania na większej grupie chorych.

W niniejszej pracy po raz pierwszy obliczono wartości graniczne NIRS, poniżej których ryzyko CS-AKI istotnie wzrasta. Ważne jest, że na podstawie przeprowadzonych analiz udało się stwierdzić, że wartości oksygenacji zarówno mózgowej, jak i mięśniowej, mierzonych 20 minut (odpowiednio 52,5 i 51,5%) oraz 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę (48,5 i 45,5%), jak również 20 minut (odpowiednio 62,5 i 54,5%) i 40 minut po zakończeniu KPU (62,6 i 55,5%) mają istotną, niezależną od stężenia hemoglobiny i od hematokrytu, wartość dla przewidywania rozwoju CS-AKI. Wiadomo, że podczas kaniulacji aorty i podczas zakładania na nią zacisku poprzecznego, do krążenia może zostać uwolniony materiał zatorowy, którego obecność w krążeniu nerkowym pogłębia zarówno zmiany niedokrwienne, jak i aktywuje miejscową reakcję zapalną [166]. Przedstawione w niniejszej pracy obserwacje są zgodne z dostępnymi danymi z piśmiennictwa, z których wynika, że podczas KPU założenie zacisku poprzecznego na aortę wiąże się z redukcją rezerwy tlenowej w mięśniach [167]. Pomimo, że przepływ krwi tętniczej w mózgu i mięśniach wzrasta dość szybko po zdjęciu zacisku poprzecznego z aorty, jednak utlenowanie tkanek, choć wyższe niż podczas gdy założony jest zacisk

aorty, nadal pozostaje obniżone w stosunku do poziomu przed jego założeniem. Dlatego szczególnie uważna obserwacja saturacji tkankowej w tym okresie, jak wskazują wyniki niniejszej pracy, a także podejmowanie interwencji w celu jej podniesienia, mogą mieć istotne znaczenie kliniczne. Najniższe wartości saturacji mózgowej i mięśniowej w punktach czasowych 20 i 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę wskazują, że stosowany w Klinice Kardiologii i Chirurgii Naczyniowej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego protokół prowadzenia krążenia pozaustrojowego, zakładający przepływ krwi wynoszący $2,4 \text{ l/min/m}^2$ może nie być optymalny. Przyjęcie nieco wyższych wartości przepływu krwi w krążeniu pozaustrojowym mogłoby zapewnić wyższe wartości saturacji mózgowej i mięśniowej, a także zmniejszyć ryzyko uszkodzenia nerek. Potwierdzenie tej hipotezy wymagałoby jednak przeprowadzenia badania porównującego saturację mózgową i mięśniową w grupach o dotychczas stosowanym i zwiększonym przepływie krwi w krążeniu pozaustrojowym, a także funkcję nerek w takich grupach. Nowoczesne protokoły krążenia pozaustrojowego zakładające miareczkowanie przepływu krwi w zależności od saturacji krwi żyłnej (*target-control CPB*) zmniejszają ryzyko hipoksji narządowej podczas KPU [168, 169], jednak w przypadku zaburzeń dystrybucji przepływu krwi w narządach podczas KPU saturacja żylna może być prawidłowa lub podwyższona, co nie wyklucza niewystarczającej oksygenacji narządów. Dlatego oparcie protokołu regulacji przepływu krwi w KPU o monitorowanie saturacji tkankowej mogłoby umożliwić bardziej precyzyjne dostosowanie przepływu w krążeniu pozaustrojowym do potrzeb metabolizmu tlenowego mózgu i innych narządów, co stanowi przedmiot badań wielu autorów [136, 165, 170 - 174]. Dotyczące tego zagadnienia dane z piśmiennictwa nie są spójne i autorowi nie są znane zalecenia, jakie postępowanie należałoby zastosować w przypadku istotnego obniżenia saturacji tkankowej [37, 165, 170-173]. Przydatność pomiaru oksymetrii mózgowej metodą NIRS w monitorowaniu autoregulacji przepływu mózgowego oraz indywidualizacji ciśnienia tętniczego krwi w prewencji niedostateczności perfuzji nerkowej i rozwoju CS-AKI została wykazana w badaniu przeprowadzonym przez Hori i wsp. [170] oraz Ono i wsp. [174]. Podobnie Murkin i wsp. podają, że postępowanie ukierunkowane na utrzymanie prawidłowego utlenowania mózgu podczas operacji kardiologicznych istotnie zmniejsza ryzyko uszkodzenia innych narządów [136]. Jednak nie wszyscy autorzy potwierdzali skuteczność takiego postępowania. Holmgaard i wsp. nie rekomendują zwiększania ciśnienia tętniczego krwi za pomocą leków wazokonstrykcyjnych w odpowiedzi na obserwowaną desaturację mózgową [173]. Podobnie, Rogers i wsp. [37] nie potwierdzili zasadności opartego na monitorowaniu NIRS algorytmu u dorosłych pacjentów poddawanych operacjom kardiologicznym. Większość ekspertów jest zgodna, że

ze względu na kliniczne znaczenie zapobiegania niewystarczającemu zaopatrzeniu narządów w tlen, istnieje potrzeba dalszych badań w tym zakresie.

Przeprowadzona w niniejszej pracy analiza regresji logistycznej wykazała, że spośród parametrów NIRS największą moc diagnostyczną, istotną w przewidywaniu CS-AKI w, posiadały wartości odcięcia saturacji mózgowej i saturacji mięśniowej mierzonej 20 minut po zakończeniu KPU, wynoszące odpowiednio 62,5% i 54,5%, podczas gdy dla pozostałych punktów czasowych moc diagnostyczna była niższa. Wynika z tego, że dla przewidywania CS-AKI najważniejsza wydaje się być obserwacja saturacji tkankowej we wczesnym okresie po zakończeniu KPU.

Wyniki analizy regresji logistycznej uwzględniającej łącznie saturację mózgową lub mięśniową po KPU oraz stężenia NGAL przed operacją, wskazywały na ponad dwunastokrotne zwiększenie ryzyka CS-AKI u pacjentów, u których stężenie NGAL przed operacją wynosiło ponad 91,5 ng/ml i saturacja mięśniowa 20 minut po KPU była niższa niż 54,5%. Ryzyko to było natomiast ponad siedemnastokrotnie zwiększone, jeśli przy podanej wartości stężenia NGAL saturacja mózgową w tym punkcie czasowym była niższa niż 62,5%. Otrzymane wyniki pozwalają na zaproponowanie algorytmu postępowania, obejmującego utrzymywanie saturacji mózgowej powyżej 62,5% lub mięśniowej powyżej 54,5% po zakończeniu krążenia pozaustrojowego u pacjentów, u których stężenie NGAL przed operacją było wyższe niż 91,5 ng/ml. Jest to możliwe do przeprowadzenia, ponieważ oznaczenie stężenia NGAL wykonywano aparatem należącym do metod *point-of-care*, przedstawiającym wynik już po kilku minutach.

Patofizjologiczne uzasadnienie obserwowanej różnicy pomiędzy grupami w zakresie saturacji mózgowej i mięśniowej 20 minut po zakończeniu KPU może być związane z możliwością osiągnięcia wystarczającego dla zaspokojenia potrzeb metabolicznych ustroju, rzutu minutowego serca we wczesnym okresie po zakończeniu krążenia pozaustrojowego. Można przypuszczać, że u pacjentów, u których szybko dochodziło do przywrócenia prawidłowego rzutu minutowego serca po zakończeniu KPU, obserwowano wyższą saturację mózgową i mięśniową, co było związane z niższym ryzykiem rozwoju CS-AKI. Aby potwierdzić ten przypuszczalny związek, należałoby uzupełnić badanie o pomiar rzutu minutowego serca. Ze względu na inwazyjność wprowadzania cewnika do tętnicy płucnej, zrezygnowano jednak z pomiarów hemodynamicznych w oparciu o cewnik Swana-Ganza, jeśli nie były obecne kliniczne wskazania do jego założenia. Interesująca jest także obserwacja, że już przed krążeniem pozaustrojowym saturacja mięśniowa przed znieczuleniem i po indukcji znieczulenia wykazywała trend w kierunku niższych wartości w grupie AKI (Rycina 2), a saturacja mózgową była

znamiennie niższa w tej grupie po indukcji znieczulenia i po sternotomii (Rycina 3). Wyjaśnienie obserwowanych trendów i różnic może polegać na mniejszej rezerwie hemodynamicznej w grupie AKI już przed operacją, jednak, ze względu na brak znamienności statystycznej różnic w zakresie saturacji mięśniowej i brak pomiarów hemodynamicznych, może mieć ono jedynie charakter spekulatywny.

Wyniki prezentowanej pracy, dotyczące pomiaru NIRS, wydają się mieć istotne znaczenie kliniczne, gdyż pokazują rolę bezpośredniego monitorowania tego parametru podczas operacji kardiochirurgicznych, co może umożliwić zastosowanie działań ukierunkowanych na zmniejszenie ryzyka CS-AKI.

5.3.2. Stężenie hemoglobiny i hematokryt

Wcześniejsze badania wykazały, że niskie stężenie hemoglobiny podczas operacji kardiochirurgicznej przyczynia się do pogorszenia utlenowania tkanek ocenianego metodą NIRS, a także do zwiększenia ryzyka rozwoju CS-AKI [143, 165].

Zmiany hematokrytu i stężenia hemoglobiny w czasie, a także ich najniższe wartości podczas krążenia pozaustrojowego są konsekwencją protokołu krążenia pozaustrojowego stosowanego w Klinice Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku, który zakłada, że podczas KPU stężenie hemoglobiny powinno być utrzymywane w zakresie 6-9 g/dl, a hematokryt powyżej 24%. Pomimo, że wytyczne EACTS/EACTA/EBCB w tym zakresie opublikowano dopiero w roku 2019 [175], dane, w oparciu o które zostały one przygotowane przedstawiane były wcześniej na konferencjach organizowanych przez wymienione towarzystwa. Niższe stężenie hemoglobiny podczas krążenia pozaustrojowego pozwala na ograniczenie uszkodzenia krwinek czerwonych przez stosowane w aparacie do krążenia pozaustrojowego pompy rolkowe [176]. Jest ono konsekwencją rozcieńczenia krwi przez roztwór tzw. *primingu*, wypełniający kaniule zestawu do krążenia pozaustrojowego, zbiornik kardiomotyjny i oksygenator, a także przez rozwór kardioplegii.

W grupie AKI obserwowano niższe stężenie hemoglobiny i niższy hematokryt w porównaniu do grupy Non-AKI. Brak różnic w zakresie objętości podanego roztworu kardioplegii, a także znamiennej mniejsza objętość *primingu* w grupie AKI wskazują, że musiała istnieć inna przyczyna niższego stężenia hemoglobiny w grupie AKI. Przyczyną tą, poza niższym wyjściowym hematokrytem i stężeniem hemoglobiny w punkcie czasowym przed indukcją znieczulenia, mogła być większa utrata krwi w grupie AKI, jednak parametr ten nie był analizowany, ze względu na trudności techniczne związane z dokładnym jej oszacowaniem.

Biorąc pod uwagę możliwy wpływ hematokrytu i stężenia hemoglobiny na saturację tkankową, w niniejszej pracy dodatkowo sprawdzono, czy różnice w zakresie NIRS mogą być zależne od stężenia hemoglobiny i/lub hematokrytu w każdym z dziewięciu punktów czasowych (Tabela 19). Ponieważ liczba pacjentów, u których rozpoznano CS-AKI w badanej grupie wyniosła 18, maksymalna liczba zmiennych którą można włączyć do wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej wynosi 2 [155]. W związku z tym, że obniżone stężenie hemoglobiny i hematokryt może sprzyjać niedotlenieniu tkanek, dokonano takiej analizy odnośnie tych parametrów oraz saturacji mózgowej i mięśniowej. Jak wykazała dwuczynnikowa analiza regresji logistycznej, uwzględniająca wartości NIRS i stężenia hemoglobiny lub hematokryt w poszczególnych punktach czasowych, ustalone w pracy wartości graniczne dla saturacji mózgowej i mięśniowej mierzone 20 minut po KPU, czyli o największej mocy prognostycznej przewidywania CS-AKI, były niezależnym od mierzonego w tych samych punktach czasowych stężenia hemoglobiny i hematokrytu czynnikiem predykcyjnym wystąpienia uszkodzenia nerek (Tabela 19).

Przeprowadzona analiza dowodzi więc niezależnego od stężenia hemoglobiny i hematokrytu wpływu niskich wartości saturacji mózgowej i mięśniowej, podczas i po krążeniu pozaustrojowym, a także saturacji mózgowej po otwarciu mostka i saturacji mięśniowej po indukcji znieczulenia na rozwój CS-AKI. Może to wynikać ze znaczenia innych, poza stężeniem hemoglobiny, czynników wpływających na saturację tkankową, do których należą rzut minutowy serca, ciśnienie tętnicze, zużycie tlenu w tkankach i dystrybucja przepływu krwi [177, 178].

5.3.3. Średnie ciśnienie tętnicze

Obniżenie ciśnienia tętniczego poniżej zakresu autoregulacji przepływu nerkowego może wywierać niekorzystny wpływ na transport tlenu do tkanek, powodując między innymi niedotlenienie nerek, sprzyjające rozwojowi CS-AKI. Choć zakres autoregulacji przepływu nerkowego może być różny od zakresu autoregulacji przepływu mózgowego, autorzy wcześniejszych prac zaobserwowali, że do uszkodzenia nerek dochodzi najczęściej wówczas, gdy epizody obniżenia ciśnienia tętniczego krwi są na tyle istotne, że przekraczają zakres autoregulacji przepływu mózgowego [124, 179]. Ono i wsp. [179] w pracy obejmującej grupę ponad 400 chorych poddawanych operacjom kardiochirurgicznym stwierdzili, że redukcja średniego ciśnienia tętniczego poniżej zakresu autoregulacji przepływu mózgowego stanowi czynnik ryzyka rozwoju CS-AKI. Natomiast w niedawno opublikowanej pracy, badający to zagadnienie

Holmgaard i wsp. [173] nie znaleźli jednoznacznego związku pomiędzy tymi parametrami, z tą jednak różnicą, że w cytowanej pracy autorzy nie notowali tak istotnych spadków średniego ciśnienia tętniczego, jak w pracy Ono i wsp. Podobnie, w niniejszym badaniu, mimo istniejących różnic w zakresie oksigenacji tkankowej, wartość MAP nie różniła się w sposób znamieny statystycznie pomiędzy grupami, choć, podobnie jak w pracy Holmgaarda [173], nie obserwowano istotnego obniżenia średniego ciśnienia tętniczego u badanych chorych. Aktualne wytyczne sugerują podawanie leków naczyniorozszerzających, jeśli pomimo adekwatnej anestezji i analgezji średnie ciśnienie tętnicze podczas KPU przekracza 80 mmHg, a leków obkurczających naczynia, jeśli jest ono niższe niż 50 mmHg [175]. Przytoczone wytyczne sugerują dostosowanie przepływu podczas KPU do parametrów gospodarki tlenem, jednak nie precyzują jaką granicę wartości NIRS należy przyjąć za docelową [175].

5.3.4. Ośrodkowe ciśnienie żyłne

Wyższe ośrodkowe ciśnienie żyłne obserwowane w grupie AKI po indukcji znieczulenia może wynikać z mniejszej rezerwy czynnościowej układu krążenia u chorych w tej grupie, co po podaniu do indukcji znieczulenia posiadającego właściwości kardiodepresyjne propofolu mogło spowodować ujawnienie się gorszej wydolności prawej komory lub obu komór serca. Ze względu na krótki odstęp czasu pomiędzy pomiarem przed indukcją znieczulenia i po indukcji znieczulenia, wydaje się mało prawdopodobne, aby za wyższe wartości ośrodkowego ciśnienia żylnego w grupie AKI odpowiadała istotnie większa objętość przetoczonych pomiędzy oboma punktami czasowymi roztworów krystaloidów. Przeanalizowanie tych objętości umożliwiłoby dokładniejszą interpretację obserwowanej różnicy, jednak w protokole badawczym nie przewidziano ich rejestrowania. Ze względu na brak dokładnych obliczeń hemodynamicznych w oparciu o pomiar rzutu minutowego serca, z którego zrezygnowano z powodów przedstawionych wcześniej, interpretacja znamiennej różnicy w zakresie ośrodkowego ciśnienia żylnego po indukcji znieczulenia może mieć jedynie charakter spekulatywny. Brak różnic pomiędzy grupami w zakresie ośrodkowego ciśnienia żylnego po zakończeniu krążenia pozaustrojowego sugeruje, że grupy nie różniły się istotnie w zakresie wypełnienia łożyska naczyniowego, co mogłoby mieć wpływ na hemodynamikę i perfuzję nerek. Bardziej wartościowa od ośrodkowego ciśnienia żylnego mogłaby być ocena odpowiedzi na płynoterapię na podstawie dynamicznych metod oceny adekwatności wypełnienia łożyska naczyniowego, takich jak zmienność objętości wyrzutowej, jednak brak ciągłego pomiaru rzutu serca w protokole badawczym uniemożliwił włączenie takich parametrów do analizy.

5.3.5. Saturacja hemoglobiny tlenem i prężność tlenu we krwi tętniczej

Zarówno saturację hemoglobiny jak i prężność tlenu we krwi tętniczej włączono do analizy, w celu wykluczenia wpływu oksygenacji krwi tętniczej na różnice w zakresie saturacji tkankowej pomiędzy grupami. Brak znamiennych różnic pomiędzy grupami dotyczących wymienionych parametrów pozwala w zasadzie wykluczyć wpływ różnic pomiędzy grupami w zakresie wymiany gazowej w płucach na wartości saturacji mózgowej i mięśniowej, jednak obserwowany przed indukcją znieczulenia trend w kierunku niższej saturacji i prężności tlenu, a także niższej prężności dwutlenku węgla we krwi tętniczej w grupie AKI nakazuje ostrożność podczas interpretacji różnic saturacji mózgowej i mięśniowej w tym punkcie czasowym.

5.3.6. Parametry uzupełniające, mogące mieć wpływ na interpretację pomiarów saturacji tkankowej

Wartość pH krwi, jako czynnika odpowiedzialnego za przesunięcie krzywej dysocjacji hemoglobiny, ma wpływ na łatwość oddawania przez nią tlenu w tkankach. Obserwowane różnice pomiędzy grupami w zakresie pH w punktach czasowych 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty i 60 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego nie osiągnęły progu znamienności statystycznej, prawdopodobnie nie wymagają więc interpretacji jako czynniki mogące mieć wpływ na saturację tkankową. Podczas hipotermii interpretowano nieskorygowane temperaturowo wyniki badań równowagi kwasowo-zasadowej i prężności gazów (alfa-stat), co jest zgodne z aktualnie obowiązującymi zaleceniami [175].

Temperatura głęboka jest parametrem powiązaniem z metabolizmem, a zatem także zużyciem tlenu w tkankach. Obniżenie temperatury głębokiej o 1 °C powoduje zmniejszenie zużycia tlenu o około 6-7%. Temperatura głęboka mierzona u badanych pacjentów w przełyku nie różniła się pomiędzy grupami w sposób znamienny. Jedynie po indukcji znieczulenia omawiana różnica zbliżyła się do progu znamienności statystycznej, jednak wobec braku różnic w pozostałych punktach czasowych wydaje się mało prawdopodobne by miało to wpływ na różnice w zakresie saturacji tkankowej. Nie obserwowano także znamiennych różnic w zakresie mierzonej na opuszcze palca u ręki temperatury obwodowej. Jej obniżenie jest zwykle klinicznie interpretowane jako objaw gorszej perfuzji, w wyniku mniejszego rzutu minutowego serca, zaburzeń dystrybucji przepływu krwi lub stymulacji współczulnej. Brak różnic pomiędzy grupami w zakresie tej temperatury pozwala pominąć w dyskusji jej potencjalny wpływ na różnice

w zakresie saturacji tkankowej. Podobnie, brak różnic w zakresie wartości BIS sugeruje jedną głębokość znieczulenia w obu grupach i pozwala wykluczyć wpływ głębokości znieczulenia na różnice w zakresie saturacji tkankowej.

5.3.7. Zindeksowany przepływ krwi w krążeniu pozaustrojowym, wskaźnik transportu tlenu i wskaźnik zużycia tlenu podczas krążenia pozaustrojowego

Według danych z piśmiennictwa, ważnym czynnikiem mogącym sprzyjać rozwojowi CS-AKI, jest hemodilucja stosowana w czasie KPU. Choć zagadnienie to zostało poruszone podczas omawiania stężenia hemoglobiny, jednak jednym z najważniejszych parametrów determinujących ryzyko uszkodzenia nerek jest transport tlenu (DO_2 – *oxygen delivery*) [86, 180-189]. W jednym z retrospektywnych badań, obejmującym grupę ponad 19 tysięcy pacjentów poddawanych operacji kardiochirurgicznej, zaobserwowano, że granicą, poniżej której istotnie wzrasta ryzyko CS-AKI jest wartość tego parametru wynosząca 270 ml/min/m² [190]. Ranucci i wsp., w celu zapobieżenia nawet niewielkiemu uszkodzeniu nerek zaproponowali utrzymywanie transportu tlenu na poziomie co najmniej 280 ml/min/m² [184]. Wyniki niniejszego badania pozostają w zgodzie z doniesieniami z piśmiennictwa – pacjenci z grupy AKI cechowali się mniejszymi wartościami transportu tlenu, przy czym różnice te były bliskie osiągnięcia znamienności statystycznej 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę i istotnie statystycznie 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego z aorty. Należy dodatkowo zwrócić uwagę, że w niniejszym badaniu obniżony transport tlenu utrzymywał się dość długo u chorych z AKI, co również potwierdza dane z piśmiennictwa, mówiące że wyższe ryzyko CS-AKI jest powiązane z obniżonym transportem tlenu [123]. Różnice w zakresie transportu tlenu przy braku różnic w zakresie przepływu krwi sugerują, że głównym czynnikiem za nie odpowiedzialnym jest stężenie hemoglobiny. Przemawia to za zasadnością proponowanego, bardziej elastycznego podejścia do ustalania przepływu krwi w krążeniu pozaustrojowym, polegającego na zwiększeniu przepływu krwi w przypadku zauważenia obniżonego stężenia hemoglobiny [175]. Jak wynika z badań retrospektywnych, u pacjentów, u których doszło do rozwoju CS-AKI, przepływ krwi podczas KPU był niższy w porównaniu do pacjentów bez AKI [183, 186]. We wcześniejszych badaniach, opublikowanych przed rokiem 1991 nie obserwowano jednak tej zależności [185].

W okresie gromadzenia danych do niniejszego badania, w Klinice Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku korzystano już z mo-

nitora perfuzji, umożliwiającego wyliczenie DO_2 , VO_2 oraz monitorowanie saturacji żylniej, jednak nie korzystano jeszcze z algorytmu dostosowania przepływu w KPU do saturacji żylniej lub w oparciu o DO_2 lub VO_2 . Wymienione parametry traktowane były jedynie jako pomocne w podejmowaniu decyzji o optymalizacji przepływu w KPU. W niedawno opublikowanym badaniu retrospektywnym zaobserwowano, że dostosowanie przepływu w celu utrzymania StO_2 powyżej 75% powoduje zmniejszenie częstości występowania AKI pierwszego stopnia [187]. Obecnie uważa się, że podczas KPU obniżone wartości wysycenia hemoglobiny tlenem w mieszanej krwi żylniej, transportu tlenu, saturacji tkankowej, a także wysoki współczynnik ekstrakcji tlenu (O_2ER) są, obok wysokiego stężenia mleczanu, markerami nieadekwatnej perfuzji narządów, która jest związana z gorszym rokowaniem [175]. W tym kontekście wskazanie w niniejszym badaniu wartości granicznych saturacji mózgowej i mięśniowej podczas i po KPU, związanych z ryzykiem CS-AKI wydaje się mieć istotne znaczenie.

5.3.8. Dane dotyczące okresu pooperacyjnego

Znamiennie mniej ujemny bilans płynowy w pierwszej i trend w kierunku istotnie bardziej dodatniego bilansu w drugiej dobie po operacji mogły bezpośrednio wynikać z ostrego uszkodzenia nerek. Jest jednak także prawdopodobne, że przynajmniej u części chorych z grupy AKI, uszkodzenie nerek mogło być związane z większym nasileniem reakcji zapalnej wywołanej operacją z użyciem krążenia pozaustrojowego. Za udziałem reakcji zapalnej w patofizjologii AKI w badanej grupie przemawia także wyższe stężenie CRP w pierwszej dobie, oraz wyższa leukocytoza w trzeciej dobie po operacji. Reakcja zapalna wywołana operacją z użyciem krążenia pozaustrojowego jest zależna od wielu czynników, do których należy czas jego trwania i czas założenia zacisku poprzecznego na aortę, przetaczanie preparatów krwi, rozległość urazu operacyjnego, wiek pacjenta i choroby współistniejące, a także czynniki genetyczne [189]. Większe nasilenie reakcji zapalnej w odpowiedzi na operację z użyciem krążenia pozaustrojowego powoduje zwiększenie przepuszczalności śródbłonek, co może prowadzić nie tylko do retencji wody w ustroju, ale także do pogorszenia wymiany gazowej w płucach i wyższego ryzyka niewydolności krążenia [191]. Dokładne omówienie skomplikowanej patofizjologii zespołu dysfunkcji wielonarządowej po operacji kardiochirurgicznej wykracza jednak poza zakres niniejszego opracowania [44, 192, 193]. Dłuższy czas wspomaganie oddychania respiratorem, znamiennie wyższe dawki katecholamin w drugiej dobie po operacji oraz mniej ujemny bilans płynowy w pierwszej dobie po operacji przemawiają, że w grupie AKI gorsza była także funkcja innych narządów. Bardzo trudna wydaje się odpowiedź na pytanie, czy było

ono skutkiem wspólnej przyczyny, jaką mogło być większe nasilenie reakcji zapalnej, czy też pogorszenie funkcji jednego narządu pociągnęło za sobą uszkodzenie innych. Prawdopodobnie u części chorych wspólną przyczyną mogą być nasilona odpowiedź zapalna, podczas gdy u innych przyczyną niewydolności nerek mogła być gorsza funkcja układu krążenia lub gorsza funkcja układu oddechowego. Wzajemna zależność funkcji narządów u pacjentów na oddziale intensywnej terapii, a także po operacjach kardiochirurgicznych określana jest jako *organ cross-talk* i stanowi niezwykle skomplikowany proces oddziaływań zwrotnych [194].

Znamienne różnice pomiędzy grupami w zakresie dawek furosemidu w 1, 2 i 3 dobie, diurezy w 1 dobie po operacji, a także stężenie kreatyniny i BUN w 1, 2 i 3 dobie po operacji są oczywistymi konsekwencjami ostrego uszkodzenia nerek i zdaniem autora nie wymagają dalszej interpretacji.

5.4. Korelacje pomiędzy saturacją mózgową, saturacją tkankową w mięśniach kłębu, stężeniem hemoglobiny, hematokrytem, stężeniem NGAL we krwi oraz stężeniem cystatyny C a stężeniem kreatyniny w surowicy i jego zmianami

Stwierdzenie w badanej grupie chorych istotnej i silnej korelacji pomiędzy stężeniem kreatyniny w surowicy przed operacją, a także jego zwiększeniem po operacji i stężeniem cystatyny C (Tabela 15), potwierdza znaną zależność, że przedoperacyjne zaburzenie funkcji nerek jest czynnikiem zwiększającym ich narażenie na czynniki uszkodzające, mogące pojawić się w okresie okołoperacyjnym [64, 62, 61, 95, 93].

Zaobserwowane korelacje pomiędzy saturacją tkankową w poszczególnych punktach czasowych oraz stężeniem hemoglobiny i hematokrytem a zmianami stężenia kreatyniny, choć słabe (współczynnik korelacji liniowej $r < 0,5$) wydają się w pełni zgodne ze współczesnym rozumieniem patofizjologii ostrego uszkodzenia nerek po operacjach kardiochirurgicznych. Zewnętrzna warstwa rdzenia nerek, w której w warunkach fizjologicznych prężność tlenu należy do najniższych wśród narządów organizmu człowieka, jest także najbardziej narażona na zmniejszenie transportu tlenu związane ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny lub rzutu minutowego serca. Saturacja tkankowa kory mózgu i mięśni jest także zależna od obu wymienionych parametrów, więc zaobserwowana korelacja nie jest zaskoczeniem dla doświadczonego

klinicyści. Niski współczynnik korelacji wskazuje jednak na istotne znaczenie także innych czynników mogących mieć wpływ na uszkodzenie nerek, do których należą: zaburzenie przepływu krwi przez nerki np. wskutek miażdżycy, działania endogennych substancji wazoaktywnych: wazopresyny i katecholamin, a także związanych z aktywacją reakcji zapalnej zaburzeń dystrybucji przepływu nerkowego oraz niepulsacyjnego, a zatem niefizjologicznego przepływu krwi podczas krążenia pozaustrojowego. Pomimo powszechności stosowania przepływu niepulsacyjnego podczas KPU, którego zwolennicy wskazują na mniejsze uszkodzenie krwinek, z punktu widzenia CS-AKI pulsacyjny przepływ podczas KPU może być korzystniejszy [195]. Ze względu na stanowisko kardiochirurgów Kliniki Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej UCK w Gdańsku oraz brak wystarczających podstaw do sformułowania rekomendacji dotyczących stosowania przepływu pulsacyjnego podczas KPU, u wszystkich pacjentów objętych badaniem stosowano przepływ niepulsacyjny. Aktualne wytyczne sugerują rozważenie przepływu pulsacyjnego podczas KPU (klasa IIa), jako postępowania pozwalającego na zmniejszenie ryzyka pooperacyjnych powikłań nerkowych u pacjentów wysokiego ryzyka [175].

5.5. Ograniczenia pracy

Przeprowadzona praca posiada szereg ograniczeń. Należy do nich niewielka liczebność badanej grupy oraz fakt, że badaniem objęci są pacjenci pochodzący z jednego ośrodka klinicznego, włączeni przez jednego badacza. W związku z tym niemożliwe było przeprowadzenie analizy wieloczynnikowej poszczególnych parametrów w przewidywaniu rozwoju CS-AKI. Następnym ograniczeniem jest brak pomiaru parametrów NIRS w okresie pooperacyjnym. Pomimo, że metoda NIRS pozwala na ciągłe monitorowanie utlenowania tkanek, to zapisy z aparatu odbywały się w wybranych punktach czasowych. Nie pozwala to odpowiedzieć na pytanie, czy tylko krótkookresowy spadek utlenowania tkanek prowadzi do wzrostu ryzyka CS-AKI, czy też konieczne jest dłuższe utrzymywanie się obniżenia saturacji tkankowej. Należy zaznaczyć, że w celu osiągnięcia największej powtarzalności wyników zastosowanie NIRS dla oceny utlenowania tkanek wymaga dokładnej standaryzacji metodyki, łącznie z używanym sprzętem oraz lokalizacją czujników. W pracy nie przeprowadzono też długoterminowej obserwacji chorych, co mogłoby odpowiedzieć na pytanie o rokowanie odległe, zwłaszcza u pacjentów z obniżonymi wartościami NIRS i podwyższonymi stężeniami biomarkerów.

6. WNIOSKI

1. Wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy saturacją mózgową a wskaźnikami ostrego uszkodzenia nerek przed indukcją znieczulenia (ze stężeniem NGAL przed i 3 godziny po zabiegu oraz stężeniem cystatyny), po indukcji znieczulenia (ze stężeniem NIRS przed i 3 godziny po zabiegu), a także po otwarciu mostka (ze stężeniem NGAL w obu pomiarach i stężeniem cystatyny C). W odniesieniu do saturacji mózgowej a wskaźnikami ostrego uszkodzenia nerek istotną korelację zanotowano przed indukcją znieczulenia (ze stężeniem NGAL w obu pomiarach oraz ze stężeniem cystatyny C), po indukcji znieczulenia (ze stężeniem NGAL w obu pomiarach), po otwarciu mostka (ze stężeniem NGAL oraz stężeniem cystatyny C), po zaklewowaniu aorty (ze stężeniem NGAL), 40 minut po zaklewowaniu aorty (ze stężeniem NGAL oraz stężeniem cystatyny C), 20 minut po zdjęciu zacisku z aorty (ze stężeniem NGAL przed zabiegiem), 20 minut po zakończeniu KPU (ze stężeniem NGAL w obu pomiarach oraz stężeniem cystatyny C), 40 minut po KPU (ze stężeniem NGAL). Korelacje te jednak, mimo że istotne statystycznie, były słabe (współczynnik korelacji liniowej r wynosił poniżej 0,5).
2. Pomiar stężeń we krwi NGAL bezpośrednio przed i 3 godziny po operacji kardiochirurgicznej oraz cystatyny C w okresie 12 do 20 godzin po operacji pozwalają na przewidywanie wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek u dorosłych pacjentów poddawanych operacji kardiochirurgicznej z użyciem krążenia pozaustrojowego.
3. Śródoperacyjny pomiar saturacji tkankowej mózgu i mięśni pozwala na przewidywanie wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek u dorosłych pacjentów poddawanych operacji kardiochirurgicznej z użyciem krążenia pozaustrojowego.
4. Przedoperacyjne stężenie NGAL we krwi powyżej 91,5 ng/ml, pooperacyjne stężenie NGAL we krwi powyżej 140,5 ng/ml oraz pooperacyjne stężenie cystatyny C we krwi powyżej 1,23 mg/l wskazują na ryzyko rozwoju CS-AKI.
5. Śródoperacyjne wartości oksymetrii tkankowej mózgu poniżej 62,5% i mięśni poniżej 54,5% mierzone techniką NIRS 20 minut po zakończeniu KPU mogą wskazywać na ryzyko rozwoju CS-AKI.
6. Spośród badanych parametrów najwyższą wartość prognostyczną w przewidywaniu CS-AKI ma stężenie cystatyny C we krwi po operacji kardiochirurgicznej.

7. PIŚMIENICTWO

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, i wsp. Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. Acute renal failure- Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8: R204 – R212.
2. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, i wsp. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007, 11: R31.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney Int*. 2012; suppl. 2 (1): 1 – 138.
4. Hoste EA, Cruz DN, Davenport A, w sp. The epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs*. 2008; 31: 158 – 165.
5. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, i wsp. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 1597 – 1605.
6. Lagny MG, Jouret F, Koch JN, i wsp. Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification. *BMC Nephrology*. 2015; 16: 76.
7. Hobson CE, Yavas S, Segal M, i wsp. Acute Kidney Injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009; 119: 2444 – 2453.
8. Przybyłowski P, Malyszko J. Chronic kidney disease in prevalent orthotopic heart transplant recipients using a new CKD-EPI formula. *Ann Transplant*. 2010; 15: 32 – 35.
9. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, i wsp. Independent Association between Acute Renal Failure and Mortality following Cardiac Surgery. *Am J Med*. 1998; 104: 343 – 348.
10. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, i wsp. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 1970 – 1974.
11. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, i wsp. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation*. 2009; 119: 495 – 502.

12. Hoste EAJ, Vandenberghe W. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Best practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2017; 31: 299 – 303.
13. Mehta RH, Hafley GE, Gibson CM, i wsp. Influence of preoperative renal dysfunction on one-year bypass graft patency and two-year outcomes in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 136: 1149 – 1155.
14. Brown JR, Cochran RP, MacKenzie TA, i wsp. Long-term survival after cardiac surgery is predicted by estimated glomerular filtration rate. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86: 4 – 11.
15. Kangasniemi OP, Mahar MA, Rasinaho E, i wsp. Impact of estimated glomerular filtration rate on the 15-year outcome after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 33: 198 – 202.
16. Gaffney AM, Sladen RN. Acute kidney injury in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015; 28: 50 – 59.
17. Josephs SA, Thakar CV. Perioperative risk assessment, prevention, and treatment of acute kidney injury. *Int Anesthesiol Clin*. 2009; 47: 89 – 105.
18. Hu J, Chen R, Liu S, i wsp. Global incidence and outcomes of adult patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016; 30: 82 – 89.
19. Chertow GM, Burdick E, Honour M, i wsp. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 3365 – 3370.
20. Coleman MD, Shaefi S, Sladen RN. Preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011; 24: 70 – 76.
21. Ho AMH, Chan SKC. Renal dysfunction and CABG. *Curr Opin Pharmacol*. 2012; 12: 181 – 188.
22. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, i wsp. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *Ann Thorac Surg*. 2012; 93: 584 – 591.
23. Brown JR, Kramer RS, MacKenzie TA, i wsp. Determinants of acute kidney injury duration after cardiac surgery: an externally validated tool. *Ann Thorac Surg*. 2012; 93: 570 – 576.

24. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, i wsp. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. *JAMA*. 1992; 267: 2344 – 2348.
25. De Backer D, Dubois MJ, Schmatz D, i wsp. Microcirculatory alterations in cardiac surgery. Effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88: 1396 – 1403.
26. Kumar AB, Suneja M. Cardiopulmonary Bypass-associated Acute Kidney Injury. *Anesthesiology*. 2011; 114 (4): 964 – 970.
27. Hudson C, Hudson J, Swaminathan M, i wsp. Emerging concepts in acute kidney injury following cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008; 12: 320 – 330.
28. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute kidney injury. *Lancet* 2008; 372: 1863 – 1865.
29. Rozentryt P, Poloński L. Niewydolność serca w przewlekłej chorobie nerek. *Kardiologia po Dyplomie*. 2012; 11: 41 – 51.
30. Kumar AB, Suneja M, Bayman EO, i wsp. Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012; 26: 64 – 69.
31. De Backer D, Dubois MJ, Koch M, i wsp. Microcirculatory alterations in cardiac surgery: Effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88: 1396 – 1403.
32. Uusaro A, Ruokoen E, Takala J. Splanchnic oxygen transport after cardiac surgery: evidence for inadequate tissue perfusion after stabilization of hemodynamics. *Intensive Care Med*. 1996; 22: 26 – 33.
33. Maier S, Hasibeder WR, Hengl C, i wsp. Effects of phenylephrine on the sublingual microcirculation during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2009; 102: 485 – 491.
34. Elbers PWG, Ozdemir A, van Iterson M, i wsp. Microcirculatory imaging in cardiac anesthesia: ketanserin reduces blood pressure but not perfused capillary density. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009; 23: 95 – 101.

35. Wan S, LeClerc J-L, Vincent J-L. Inflammatory response to Cardiopulmonary Bypass, mechanism involved and possible therapeutic strategies. *CHEST*. 1997; 112: 676 – 692.
36. Kourliouros A, Valencia O, Phillips SD, i wsp. Low cardiopulmonary bypass perfusion temperatures are associated with acute kidney injury following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2010; 37: 704 – 709.
37. Rogers CA, Stoica S, Ellis L, i wsp.. Randomized trial of near-infrared spectroscopy for personalized optimization of cerebral tissue oxygenation during cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2017; 119: 384 – 393.
38. Stewart JA, Sarkela MOK, Salmi T, i wsp. Noninvasive neuromonitoring of hypothermic circulatory arrest in aortic surgery. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2019, doi: 10.1177/1457496919863942.
39. Hori D, Nomura Y, Ono M, i wsp. Optimal blood pressure during cardiopulmonary bypass defined by cerebral autoregulation monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 154: 1590 – 1598, e2.
40. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, i wsp. Lowest Hematocrit on Bypass and Averse Outcomes Associated With Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*. 2011; 71: 769 – 776.
41. Tsai AG, Cabrales P, Intaglietta M. Microvascular perfusion upon exchange transfusion with stored red blood cel in normovolemic anemic conditions. *Transfusion*. 2004; 44: 1626 – 1634.
42. Vermeulen IC, Hanssen SJ, Buurman WA, et al. Cardiovascular surgery and organ damage: time to reconsider the role of hemolysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 142(1): 1 – 11.
43. Gaffney AM, Sladen RN. Acute kidney injury in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015; 28: 50 – 59.
44. Kowalik MM, Lango R, Klajbor K, i wsp. Incidence- and mortality-related risk factors of acute kidney injury requiring hemofiltration treatment in patients undergoing cardiac surgery: a single-center 6-year experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011; 25: 619 – 624.

45. Barkhordari K, Yasserli AMF, Yousefshahi F, i wsp. Risk Factors for Acute Kidney Injury in Coronary Artery Bypass Graft Surgery Patients Based on the Acute Kidney Injury Network Criteria. *J The Univ Heart Ctr.* 2018; 13: 52 – 57.
46. Kang W, Wu X. Pre-, Intra-, and Post-Operative Factors for Kidney Injury of Patients Underwent Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 5841 – 5849.
47. Ronco C, Haapio M, House AA, i wsp. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1527 – 1539.
48. Sudnik U, Bachórzewska-Gajewska H, Dobrzycki S, i wsp. Przewlekła choroba nerek upacjenta kardiologicznego. Możliwości oceny funkcji nerek w codziennej praktyce lekarskiej. *Kardiologia Oparta na Faktach.* 2010; 3: 302 – 312.
49. Mishra J, Dent C, Tarobishi R, i wsp. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005; 365: 1231 – 1238.
50. Brown JR, Cochran RP, Dacey LJ, i wsp. Perioperative Increases in Serum Creatinine Are Predictive of Increased 90-Day Mortality After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation.* 2006; 114 (suppl I): I 409 – I 413.
51. Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guidelines Work Group. Diagnosis, evaluation and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013; 4 (17): 204.
52. Pęczek K., Nowicki M. Differential diagnosis of acute kidney injury. *Forum Nefrologiczne.* 2017; 10 (2): 91 – 99.
53. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, i wsp. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 1752 – 1761.
54. Wagener G, Jan M, Kim M, i wsp. Association between Increases in Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin and Acute Renal Dysfunction after Adult Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2006; 105: 485 – 491.

55. Bachorzewska-Gajewska H, Małyszko J, Sitniewska E, i wsp. Neutrophil-Gelatinase-Associated Lipocalin and Renal Function after Percutaneous Coronary Interventions. *Am J Nephrol.* 2006; 26: 287 – 292.
56. Bachorzewska-Gajewska H, Małyszko J, Sitniewska E, i wsp. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press Res.* 2007; 30: 408 – 415.
57. Bachorzewska-Gajewska H, Małyszko J, Sitniewska E, i wsp. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and cystatin C: are they good predictors of contrast nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine? *Int J Cardiol.* 2008; 127: 290 – 291.
58. Bachorzewska-Gajewska H, Małyszko J, Sitniewska E, i wsp. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 296.
59. Hazle MA, Gajarski RJ, Aiyagari R, i wsp. Urinary Biomarkers and Renal Near-Infrared Spectroscopy Predict ICU Outcomes Following Cardiac Surgery in Infants Under 6 Months of Age. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 146: 861 – 867.
60. Zhou F, Luo Q, Wang L, i wsp. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardio-Thor Surg.* 2016; 49: 746 – 755.
61. Heise D, Rentsch K, Brauer A, i wsp. Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, cystatin C, and α_1 -microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery. *Eur J Cardio-Thor Surg.* 2011; 39: 38 – 43.
62. Hoskova L, Franekova J, Malek I, i wsp. Comparison of Cystatin C and NGAL in Early Diagnosis of Acute Kidney Injury After Heart Transplantation. *Ann Transplant.* 2016; 21: 329 – 335.
63. Neyra JA, Hu M-C, Minhajuddin A, i wsp. Kidney Tubular Damage and Functional Biomarkers in Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery. *Kidney Int Rep.* 2019; 4: 1131 – 1142.

64. Wang X, Lin X, Xie B, i wsp. Early serum cystatin C-enhanced risk prediction for acute kidney injury post cardiac surgery: a prospective, observational, cohort Study. *Biomarkers*. DOI: 10.1080/1354750X.2019.168886566.
65. Liebetrau C, Dorr O, Baumgarten H, i wsp. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of cardiac surgery associated acute kidney injury. *Scand J Clinical and Laboratory Investigation*. 2013; 73: 392 – 399.
66. Mishra J, Mori K, Ma Q, i wsp. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol*. 2004; 24: 307 – 315.
67. Mishra J, Ma Q, Prada A, i wsp. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 2534 – 2543.
68. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, i wsp. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 407 – 413.
69. Iyngkaran P, Schneider H, Devarajan P, i wsp. Cardio-renal syndrome: new perspective in diagnostics. *Semin Nephrol*. 2012; 32: 3 – 17.
70. Mishra J, Ma Q, Prada A. i wsp. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 2534 – 2543.
71. Paragas N, Qiu A, Zhang Q. The NGAL reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat Med*. 2011; 17: 216 – 222.
72. Schmidt - Ott KM. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury - where do we stand today? *Nephrol. Dial. Transplant*. 2011; 26: 762 – 764.
73. Schmidt-Ott K. M., Mori K., Kalandadze A. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2007; 18: 407 – 413.
74. Cheng-Chia L, Chin-Hsiang C, Shao-Wei C, i wsp. Preoperative risk assessment improves biomarker detection for predicting acute kidney injury after cardiac surgery. *Plos One*. 2018; 13 (9): e0203447, 1 – 13.
75. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int*. 2007; 71: 967 – 970.

76. Ronco C, Kaushik M, Valle R, et al. Diagnosis and management of fluid overload in heart failure and cardio-renal syndrome: the „5B” approach. *Semin Nephrol.* 2012; 32: 129 – 141.
77. Aronson D, Edelman ER. Role of CABG in the management of obstructive coronary arterial disease in patients with diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol.* 2012; 12: 134 – 141.
78. Albert C, Alber A, Bellomo R, i wsp. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin-guided risk assessment for major adverse kidney events after open-heart surgery. *Biomark. Med.* 2018, 12 (9): 975 – 985.
79. Mishra J, Mori K, Ma Q, i wsp.: Neutrophil gelatinase-18. associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am. J Nephrol.* 2004; 24: 307 – 315.
80. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics.* 1997, 45: 17 – 23.
81. Hemdahl AL, Gabrielsen A, Shu C, i wsp. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006, 26: 136 – 142.
82. Chang CH, Yang CH, Yang HY, i wsp. Urinary biomarkers improve the diagnosis of intrinsic acute kidney injury in coronary care units. *Medicine.* 2015; 94:e1703; doi: 10.1097/MD.0000000000001703.
83. Wagener G, Jan M, Kim M, i wsp.: Association between 21. increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105: 485 – 491.
84. Wheeler D.S., Devarajan P., Ma Q. i wsp.: Serum neutro-22. phil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit. Care Med.* 2008; 36: 1297 – 1303.
85. Flo TH, Smith KD, Sato S, i wsp. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature.* 2004; 432: 917 – 921
85. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2007; 156: 203 – 212.

86. Bicik Z, Bahcebasi T, Kulaksizoglu S, i wsp. The efficacy of cystatin C assay in the prediction of glomerular filtration rate. Is it a more reliable marker for renal failure? *Clin Chem Lab Med.* 2005, 43: 855 – 861.
87. Westhuyzen J. Cystatin C: a promising marker and predictor of impaired renal function. *Ann Clin Lab Sci.* 2006, 36: 387 – 394.
88. Grubb A.O.: Cystatin C – properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem.* 2000; 35: 63 – 99.
89. Lisowska-Myjak B. Laboratoryjne wskaźniki ostrego uszkodzenia nerek oznaczane w moczu i w surowicy. *Forum Nefrologiczne.* 2010; 3: 71 – 81.
90. Piwowar A, Warwas M. Cystatyna C jako wskaźnik 10. przeszacowania kłębuszkowego nerek. *Postępy Hig Med Dośw.* 2001; 55: 687 – 695.
91. Chertow GM, Burdick E, Honour M, i wsp. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3365 – 3370.
92. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, i wsp. Cystatin C 14 as a marker of GFR – history, indications, and future research. *Clin Biochem.* 2005; 38: 1 – 8.
93. Ghonemy T, Amro GM. Plasma Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) and Plasma Cystatin C (Cys C) as Biomarker of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014; 25 (3): 582 – 588.
94. Herbert C, Patel M, Nugent A, i wsp. Serum Cystatin C as an Early Marker of Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin-positive Acute Kidney Injury Resulting from Cardiopulmonary Bypass in Infants with Congenital Heart Disease. *Congenit Heart Dis.* 2015; 10: E180 – E188.
95. Kalisnik JM, Hrovat E, Hrastovec A, i wsp. Creatinine, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, and Cystatin C in Determining Acute Kidney Injury After Heart Operations Using Cardiopulmonary Bypass. *Artif Organs.* 2017; 41: 481 – 489.
96. Khight EL, Verhave JC, Spiegelman D, i wsp. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004; 65: 1416 – 1421.

97. van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, i wsp. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol.* 2007; 212: 209 – 217.
98. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, i wsp. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers.* 2009; 14: 423 – 431.
99. Małyszko J. Zespół sercowo-nerkowy. *Forum Nefrologiczne.* 2011; 4: 81 – 90.
100. Du Y, Zappitelli M, Mian A, i wsp. Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 267 – 274.
101. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 2151 – 2157.
102. Al-Ismaili Z, Palijan A, Zappitelli M. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 29 – 40.
103. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, i wsp. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int.* 2015; 87: 62 – 73.
104. Gauer S, Sichler O, Obermüller N, i wsp. IL-18 is expressed in the intercalated cell of human kidney. *Kidney Int.* 2007; 72: 1081 – 1087.
105. Wu H, Craft MI, Wang P, i wsp. IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 2331 – 2341.
106. Homsy E, Janino P, de Faria JBL. Role of caspase on cell death, inflammation, and cell cycle in glycerol-induced acute renal failure. *Kidney Int.* 2006; 69: 1385 – 1392.
107. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, i wsp. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2006; 70: 199 – 203.
108. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Obama A, i wsp. Liver - type fatty acid-binding protein attenuates renal injury induced by unilateral ureteral obstruction. *Am J Pathol.* 2006; 169: 1107 – 1117.
109. Nori E, Doi K, Negishi K, i wsp. Urinary fatty acid-binding protein: an early predictive biomarker of kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009; 296: 669 – 679.
110. Yamamoto T, Nori E, Ono Y, i wsp. Renal L-type fatty acid-binding protein in an acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2894 – 2902.

111. Ferguson MA, Vaidya VS, Waikar SS, i wsp. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury. *Kidney Int.* 2010; 77: 708 – 714.
112. Portilla D, Dent C, Sugaya T, i wsp. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2008; 73: 465 – 472.
113. Doi K, Noiri E, Maeda-Mamiya R, i wsp.: Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new biomarker of sepsis complicated with acute kidney injury. *Crit Care ed.* 2010; 38: 2037 – 2042.
114. Nakamura T, Sugaya T, Node K, i wsp. Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in contrast medium-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47: 439 – 444.
115. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, i wsp. Urinary liver type fatty acid binding protein as a useful biomarker in chronic kidney disease. *Mol Cell Biochem.* 2006; 284: 175 – 182.
116. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, i wsp. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 2013; 17: R25; doi: 10.1186/cc12503.
117. Cummings JJ, Shaw AD, Shi J et al. Intraoperative prediction of cardiac surgery-associated acute kidney injury using urinary biomarkers of cell cycle arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157:1545-1553.
118. Dessing MC, Tamaro A, Pulskens WP, i wsp. The calcium-binding protein complex S100A8/A9 has a crucial role in controlling macrophage-mediated renal repair following ischaemia/reperfusion. *Kidney Int.* 2015; 87: 85 – 94.
119. Ebbing J, Seibert FS, Pagonas N, i wsp. Dynamic of urinary calprotectin after renal ischaemia. *PLOS One.* 2016; 11: e0146395; doi:10.1371/journal.pone.0146395.
120. Heller F, Frischmann S, Grünbaum M, i wsp. Urinary calprotectin and the distinction between prerenal and intrinsic acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 2347 – 2355.
121. Seiber FS, Pagonas N, Arndt R, i wsp. Calprotectin and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in differentiation of pre-renal and intrinsic acute kidney injury. *Acta Physiol.* 2013; 207: 700 – 708.

122. Chang CH, Yang CH, Yang HY, i wsp. Urinary biomarkers improve the diagnosis of intrinsic acute kidney injury in coronary care units. *Medicine*. 2015; 94:e1703; doi: 10.1097/MD.0000000000001703.
123. Rasmussen SR, Kandler K, Nielsen RV, i wsp. Duration of critically low oxygen delivery is associated with acute kidney injury after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019, 63: 1290 – 1297.
124. Brady KM, Mytar JO, Lee JK, i wsp. Monitoring Cerebral Blood Flow Pressure Autoregulation in Pediatric Patients During Cardiac Surgery. *Stroke*. 2010, 41: 1957 – 1962.
125. Ruf B, Bonelli V, Balling G, i wsp. Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case-control study. *Critical Care*. 2015, 19: 27. doi: 10.1186/s13054-015-0760-9.
126. Slater JP, Guarino T, Stack J, i wsp. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87: 36 – 44.
127. Olsson C, Thelin S. Regional cerebral saturation monitoring with near-infrared spectroscopy during selective antegrade cerebral perfusion: Diagnostic performance and relationship to postoperative stroke. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131: 371 – 379.
128. Moerman A, Bove T, Francois K, i wsp. The effect of blood pressure regulation during aortic coarctation repair on brain, kidney, and muscle oxygen saturation measured by near-infrared spectroscopy: a randomised, clinical study. *Anesth Analg*. 2013; 116: 760 – 766.
129. Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, i wsp. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology*. 2007; 107: 563 – 569.
130. Hirofumi O, Otone E, Hiroshi I, et al. The effectiveness of regional cerebral oxygen saturation monitoring using nearinfrared spectroscopy in carotid endarterectomy. *J Clin Neurosci*. 2003; 10: 79 – 83.
131. Carlin RE, McGraw DJ, Calimlim JR, i wsp. The use of near-infrared cerebral oximetry in awake carotid endarterectomy. *J Clin Anesth*. 1998; 10: 109 – 113.

132. Grubhofer G, Plochl W, Skolka M, i wsp. Comparing Doppler ultrasonography and cerebral oximetry as indicators for shunting in carotid endarterectomy. *Anesth Analg.* 2009; 91: 1339 – 1344.
133. Mille T, Tachimiri ME, Klersy C, i wsp. Near infrared spectroscopy monitoring during carotid endarterectomy: which threshold value is critical? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004; 27: 646 – 650.
134. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, i wsp. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg.* 2007; 104: 5158.
135. Edmonds HL Jr. Pro: all cardiac surgical patients should have intraoperative cerebral oxygenation monitoring. *Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006; 20: 445 – 449.
136. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, i wsp. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg.* 2007; 104: 51 – 58.
137. Naylor AR, Bell PR, Ruckley CV. Monitoring and cerebral protection during carotid endarterectomy. *Br J Surg.* 1992; 79: 735 – 741.
138. Denault A, Deschamps A, Murkin JM. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007; 11: 274 – 281.
139. Goldman S, Sutter F, Ferdinand F, i wsp. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *Heart Surg Forum.* 2004; 7: E376 – E381.
140. Serraino GF, Murphy GJ. Effects of cerebral near-infrared spectroscopy on the outcome of patients undergoing cardiac surgery: a systematic review of randomised trials. *BMJ Open.* 2017; 7: e016613, doi: 10.1136/bmjopen-2017-016613.
141. Owens GE, King K, Gurney JG, i wsp. Low renal oximetry correlates with acute kidney injury after infant cardiac surgery. *Pediatr Cardiol.* 2011; 32: 183 – 188.
142. Abu-Sultaneh S, Hehir DA, Murkowski K, i wsp. Changes in cerebral oxygen saturation correlate with S100B in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care.* 2014; 15: 219 – 228.

143. Suemori T, Skowno J, Horton S i wsp. Cerebral oxygen saturation and tissue hemoglobin concentration as predictive markers of early postoperative outcomes after pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth*. 2016; 26 (20): 182 – 189.
144. Heringlake M, Garbers C, Kabler J-H, i wsp. Preoperative Cerebral Oxygen Saturation and Clinical Outcomes in Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2011; 114: 58 – 69.
145. Schwarz G, Litscher G, Kleinert R, i wsp. Cerebral oximetry in dead subjects. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1996; 8: 189 – 193.
146. Yao FF, Tseng CA, Ho CA, i wsp. Cerebral oxygen desturations is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patient undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vase Anesth*. 2004; 18: 552 – 558.
147. Steppan J, Hogue CWJr. Cerebral and tissue oximetry. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014, 28: 429 – 439.
148. Ferrari M, Zanette E, Giannini I. Effects of carotid artery compression test on regional cerebral blood volume, hemoglobin oxygen saturation, and cytochrome c oxidase redox level in cerebrovascular patients. *Adv Exp Med Biol*. 1986; 200: 213 – 220.
149. Marimón GA, Dockery WK, Sheridan MJ, i wsp. Near-infrared spectroscopy cerebral and somatic (renal) oxygen saturation correlation to continuous venous oxygen saturation via intravenous oximetry catheter. *J Crit Care*. 2012; 27 (3): 314, e13 – e18.
150. Sung TY, Kang WS, Han SJ, i wsp. Does near-infrared spectroscopy provide an early warning of low haematocrit following the initiation of hypothermic cardiopulmonary bypass in cardiac surgery? *J Int Med Res*. 2011; 39(4): 1497 – 1503.
151. Calderon-Arnulphi M, Alaraj A, Slavin KV. Near infrared technology in neuroscience: past, present and future. *Neurol Res*. 2009; 31 (6): 605 – 614.
152. Pedrini L, Magnoni F, Sensi L, i wsp. Is Near-Infrared Spectroscopy a Reliable Method to Evaluate Clamping Ischemia during Carotid Surgery? *Stroke Res Treat*. 2012; 2012: 156975. doi: 10.1155/2012/156975.
153. Fischer GW, Torrillo TM, Weiner MM, i wsp. The use of cerebral oximetry as a monitor of the adequacy of cerebral perfusion in a patient undergoing shoulder surgery in the beach chair position. *Pain Pract*. 2009; 9: 304 – 307.

154. Murkin J, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth*. 2009; 103 (Suppl 1): i3 – 13.
155. Harrell FE. Regression modeling strategies, with applications to linear models, logistic regression and survival analysis. New York, NY: Springer-Verlag; 2001; str. 61
156. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS; RBC Investigators. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation*. 2008; 117: 478 – 484.
157. Brown JR, Cochran RP, Leavitt BJ, i wsp. Multivariable Prediction of Renal Insufficiency Developing After Cardiac Surgery. *Circulation*. 2007; 116 [Suppl I]: I 139 – I 143.
158. Brown JR, Cochran RP, MacKenzie TA, i wsp. Long-Term Survival After Cardiac Surgery is Predicted by Estimated Glomerular Filtration Rate. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86: 4 – 12.
159. Najjar M, Yerebakan H, Sorabella RA, i wsp. Acute Kidney Injury Following Surgical Aortic Valve Replacement. *J Card Surg*. 2015; 30 (8): 631 – 639.
160. Glassford NJ, Bellomo R. The Role of Oliguria and the Absence of Fluid Administration and Balance Information in Illness Severity Scores. *Korean J Crit Care Med*. 2017; 32 (2): 106 – 123.
161. Lee C-C, Chang C-H, Chen S-W, i wsp. Preoperative risk assessment improves biomarker detection for predicting acute kidney injury after cardiac surgery. *Plos One*. 2018, 13 (9): e0203447.
162. Bulluck H, Maiti R, Chakraborty B, i wsp. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin prior to cardiac surgery predicts acute kidney injury and mortality. *Heart*. 2018; 104: 313 – 317.
163. Kerr KF, Morenz ER, Roth J, i wsp. Developing Biomarker Panels to Predict Progression of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *Kidney Int Rep*. 2019, 4: 1677 – 1688.
164. McIlroy DR, Farkas D, Pickering JW, i wsp. Combining Novel Renal Injury Markers with Delta Serum Creatinine Early after Cardiac Surgery and Risk-Stratification for Serious Adverse Outcomes: An Exploratory Analysis. *J Cardiothor Vasc Anesthesia*. 2018, 2190 – 2200.

165. Balci C, Haftaci E, Kunt AT. Use of cerebral oxygen saturation and hemoglobin concentration to predict acute kidney injury after cardiac surgery. *J Int Med Res.* 2018, 46 (3): 1130 – 1137.
166. Ricksten SE, Bragadottir G, Redfors B. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury. *Crit Care.* 2013; 17(2): 221. doi: 10.1186/cc12530.
167. Biedrzycka A, Kowalik M, Pawlaczyk R, i wsp. Aortic cross-clamping phase of cardiopulmonary bypass is related to decreased microvascular reactivity after short-term ischaemia of the thenar muscle both under intravenous and volatile anaesthesia: a randomised trial. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 2016; 23: 770 – 778.
168. Stephen J, Shepherd, Rupert M, i wsp. Role of Central and Mixed Venous Oxygen Saturation Measurement in Perioperative Care. *Anesthesiology.* 2009; 111: 649 – 656.
169. Lindholm L, Hansdottir V, Lundqvist M, i wsp. The relationship between mixed venous and regional venous oxygen saturation during cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2002; 17: 133 – 139.
170. Hori D, Hogue C, Adachi H, i wsp. Perioperative optimal blood pressure as determined by ultrasound tagged near infrared spectroscopy and its association with postoperative acute kidney injury in cardiac surgery patients. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 2016; 22: 445 – 451.
171. Ono M, Arnaoutakis GJ, Fine DM, i wsp. Blood Pressure Excursions Below the Cerebral Autoregulation Threshold During Cardiac Surgery Are Associated With Acute Kidney Injury. *Crit Care Med.* 2013; 41 (2): 464 – 471.
172. Ortega-Loubon C, Fernandez-Molina M, Jorge-Monjas P, i wsp. Postoperative kidney oxygen saturation as a novel marker for acute kidney injury after adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019, 157: 2340 – 2351.
173. Holmgaard F, Vedel AG, Lange T, i wsp. Impact of 2 Distinct Levels of Mean Arterial Pressure on Near-Infrared Spectroscopy During Cardiac Surgery: Secondary Outcome From a Randomized Clinical Trial. *Anaesth Analg.* 2019; 128: 1081 – 1088.
174. Ono M, Brady K, Easley B, i wsp. Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major

morbidity and operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147 (D): doi:10.1016/j.jtcvs.2013.07.069.

175. Wahba A, Milojevic M, Boer C, i wsp. EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019, 00: 1 – 42; doi: 10.1093/ejcts/ezz267.

176. Valeri CR, MacGregor H, Ragno R, i wsp. Effects of centrifugal and roller pumps on survival of autologous red cells in cardiopulmonary bypass surgery. *Perfusion.* 2006; 21: 291 – 296.

177. Leach RM, Treacher DF. ABC of oxygen Oxygen transport. Tissue hypoxia. *BMJ.* 1998; 317: 1370 – 1373.

178. Ledingham McA. Factors influencing oxygen availability. *J Clin Path Suppl (Roy Coll Path)*, 1977; 11: 1 – 6. doi: 10.1136/jcp.s3-11.1.1.

179. Ono M, Arnaoutakis GJ, Fine DM, i wsp. Blood pressure excursion below the cerebral autoregulation threshold during cardiac surgery are associated with acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2013; 41 (2): 464 – 471.

180. Ranucci M, Pavesi M, Mazza E, i wsp. Risk factors for renal dysfunction after coronary surgery: the role of cardiopulmonary bypass technique. *Perfusion.* 1994; 9: 319 – 326.

181. Magruder JT, Crawford TC, Harness HL, i wsp. A pilot goal-directed perfusion initiative is associated with less acute kidney injury after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 153: 118 – 125.

182. Ranucci M, Romitto F, Isgro G, i wsp. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80: 2213 – 2220.

183 Kanji HD, Schulze CJ, Hervas-Malo M, i wsp. Difference between pre-operative and cardiopulmonary bypass mean arterial pressure is independently associated with early cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Cardiothorac Surg.* 2010; 5: 71.

184. Ranucci M, Aloisio T, Carboni G, i wsp. Acute kidney injury and Hemodilution during cardiopulmonary bypass: a changing scenario. *Ann Thorac Surg.* 2015; 100: 95 – 100.

185. Slogoff S, Reul GJ, Keats AS, i wsp. Role of perfusion pressure and flow in major organ dysfunction after cardio-pulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1990; 50: 911 – 918.
186. Magruder JT, Crawford TC, Harness HL, i wsp. A pilot goal-directed perfusion initiative is associated with less acute kidney injury after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 153: 118 – 125.
187. Svenmarker S, Hannuksela M, Haney M. A retrospective analysis of the mixed venous oxygen saturation as the target for systemic blood flow control during cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2018; 33: 453 – 462.
188. Newland RF, Baker RA, Woodman RJ, i wsp. Predictive capacity of oxygen delivery during cardiopulmonary bypass on acute kidney injury. *Ann Thorac Surg.* 2019; 108 (6): 1807 – 1814.
189. Kowalik M, Lango R. Genotype Assessment as a Tool for Improved Risk Prediction in Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2014; 28 (1): 163 – 168.
190. Mukaida H, Matsushita S, Kuwaki K, i wsp. Time-dose response of oxygen delivery during cardiopulmonary bypass predicts acute kidney injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018, 158: 492 – 499.
191. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DCH. The Systemic Inflammatory Response to Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2002; 97: 215 – 252.
192. Ranucci M, Johnson I, Willcox T, i wsp. Goal-directed perfusion to reduce acute kidney injury. A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 156: 1918 – 1927.
193. Kowalik MM, Lango R, Siondalski P, i wsp. Clinical, biochemical and genetic risk factors for 30-day and 5-year mortality in 518 adult patients subjected to cardiopulmonary bypass during cardiac surgery – the INFLACOR study. *Acta Biochimica Polonica.* 2018, 65 (2), 241 – 250.
194. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk HW, i wsp. Cardio-pulmonary-renal interactions: a multidisciplinary approach. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 2433 – 2448.
195. Nam MJ, Lim CH, Kim HJ, i wsp. A meta-analysis of renal function after adult cardiac surgery with pulsatile perfusion. *Artif Organs.* 2015; 39: 788 – 794.

8. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

WSTĘP. Ostre uszkodzenie nerek związane z operacją kardiochirurgiczną (*cardiac surgery-associated acute kidney injury - CS-AKI*) wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością wewnątrzszpitalną, gorszym rokowaniem odległym, a także wydłuża czas hospitalizacji i zwiększa koszty leczenia pacjentów kardiochirurgicznych. Uznaje się, że kluczowym dla właściwego postępowania ograniczającego występowanie CS-AKI jest jak najwcześniejsza identyfikacja chorych, u których ryzyko tego powikłania jest podwyższone, gdyż umożliwia to wczesne wdrożenie odpowiedniego postępowania. Powszechnie używane parametry, takie jak stężenie kreatyniny oraz diureza godzinowa mają swoje ograniczenia w diagnostyce CS-AKI, w związku z czym coraz częściej zwraca się uwagę na konieczność poszukiwania wczesnych, i jednocześnie czułych markerów, umożliwiających jak najszybszą identyfikację pacjentów zagrożonych rozwojem tego powikłania. W literaturze opisywanych jest wiele markerów, mogących służyć wczesnemu wykrywaniu zagrożenia CS-AKI. Do parametrów najlepiej jak dotąd przebadanych w tym zakresie i obiecujących z klinicznego punktu widzenia należą lipokalina związana z żelatyną neutrofilii (NGAL) oraz cystatyna C. Jako, że niedotlenienie jest jednym z ważnych czynników ryzyka uszkodzenia nerek, to również ocena utlenowania tkanek podczas operacji kardiochirurgicznej wydaje się być ważnym, aczkolwiek wciąż stosunkowo mało poznany kierunkiem badań w zakresie przewidywania CS-AKI. Nowoczesna, nieinwazyjna metoda pomiaru saturacji tkankowej w oparciu o technologię spektroskopii w bliskiej podczerwieni (*Near-Infrared Spectroscopy - NIRS*) jest w tym zakresie bardzo obiecująca, gdyż pozwala na monitorowanie utlenowania tkanek w czasie rzeczywistym, a co za tym idzie, umożliwia szybką reakcję lekarza ukierunkowaną na poprawę utlenowania narządów, co może zmniejszyć ryzyko ostrego uszkodzenia nerek.

CELAMI pracy było zbadanie korelacji pomiędzy parametrami oksygenacji mózgowej i mięśniowej a wskaźnikami ostrego uszkodzenia nerek u dorosłych pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym z użyciem krążenia pozaustrojowego (KPU), a także przydatności klinicznej wraz z próbą ustalenia wartości granicznych stężenia NGAL we krwi bezpośrednio przed i 3 godziny po operacji serca, stężenia cystatyny C we krwi po operacji, oraz saturacji tkankowej mózgu i mięśni w przewidywaniu wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek.

MATERIAŁ I METODY. Do badania włączano dorosłych pacjentów poddawanych planowym operacjom kardiochirurgicznym z użyciem KPU. , U wszystkich chorych oceniono następujące parametry: stężenie NGAL z próbek krwi pobranych bezpośrednio przed zabiegiem oraz 3 godziny po zakończeniu operacji, a także stężenie cystatyny C z próbek krwi pobieranych następnego dnia po operacji. Stężenie kreatyniny w surowicy oznaczano przed operacją, a także w pierwszej, drugiej, trzeciej dobie po operacji, oraz w 6 lub 7 dobie, w zależności od tego w której dobie pacjent był wypisywany ze szpitala. Oksymetria tkankowa mierzona była metodą NIRS za pomocą czujników umieszczonych na kłębie kciuka prawej ręki (saturacja mięśniowa), a także po lewej stronie czoła pacjenta (saturacja mózgowa). Wskazania monitora NIRS rejestrowano w następujących dziewięciu punktach czasowych: 1 – przed indukcją znieczulenia, 2 - po indukcji znieczulenia, 3 - po otwarciu mostka, 4 - 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę, 5 - 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę, 6 - 20 minut po zdjęciu zacisku poprzecznego z aorty, 7 - 20 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego , 8 - 40 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego, 9 - 60 minut po zakończeniu krążenia pozaustrojowego. CS-AKI rozpoznawano według kryteriów KDIGO; wszystkich pacjentów podzielono na dwie grupy: AKI oraz Non-AKI, w zależności od tego, czy wystąpiło u nich ostre uszkodzenie nerek po operacji.

WYNIKI. Do badania włączono 114 chorych , spośród których u 18 (16%) doszło do rozwoju CS-AKI. Chorzy z CS-AKI byli istotnie statystycznie starsi oraz cechowali się granicznie statystycznie wyższym ryzykiem operacyjnym w skali EUROScore. Porównanie parametrów laboratoryjnych grup AKI i Non-AKI przed zabiegiem wykazało, że grupa AKI charakteryzowała się wyższym stężeniem kreatyniny i niższym stężeniem hemoglobiny oraz hematokrytem przed operacją. Chorzy, którzy rozwinęli CS-AKI, cechowali się istotnie dłuższym czasem założenia zacisku poprzecznego na aortę , a w okresie pooperacyjnym obserwowano u nich dłuższy czas do ekstubacji. Chorych tych cechowało także istotnie wyższe stężenie CRP w pierwszej dobie i liczba leukocytów w trzeciej dobie po operacji .

Stężenia NGAL i cystatyny C były znamienne statystycznie wyższe u chorych z CS-AKI. Wartości te dla grup AKI i Non-AKI wynosiły odpowiednio: 123,5 (78,5 – 163,3) i 62,5 (50,8 – 86,5) ng/ml dla stężenia NGAL przed operacją ($p < 0,001$), 156,5 (94,0 – 181,0) i 74,0 (53,8 – 101,3) ng/ml dla stężenia NGAL 3 godziny po operacji ($p = 0,004$) oraz 1,56 (1,41 – 1,94) i 0,84 (0,72 – 1,07) mg/l dla stężenia cystatyny C ($p < 0,001$).

Saturacja tkankowa w mięśniach kłębu różniła się istotnie pomiędzy grupami, przy czym wyższe wartości obserwowano w grupie Non-AKI. Najniższe wartości saturacji w mięśniu odnotowano w czasie 20 i 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego aorty. Istotnie statystycznie niższe wartości w grupie AKI zaobserwowano 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę: , 20 minut po zakończeniu KPU i 60 minut po zakończeniu KPU.

Saturacja mózgowa mierzona w dziewięciu punktach czasowych w trakcie operacji różniła się istotnie pomiędzy grupami, przy czym wyższe wartości obserwowano w grupie Non-AKI. Podobnie, jak w przypadku saturacji mięśniowej, najniższe wartości saturacji mózgowej odnotowano w czasie 20 i 40 minut po założeniu zacisku poprzecznego z aorty. Istotnie statystycznie niższe wartości tego parametry w grupie AKI zaobserwowano: po indukcji znieczulenia, po otwarciu mostka:, 20 minut po założeniu zacisku poprzecznego na aortę i 20 minut po zakończeniu KPU .

Korelacje pomiędzy stężeniem kreatyniny w surowicy przed operacją i zmianami stężenia kreatyniny w poszczególnych dobach po operacji a stężeniami badanych biomarkerów (NGAL i cystatyny C) były istotne statystycznie, jednak wyłącznie w odniesieniu do stężenia cystatyny C korelacja ta była znacząca (współczynnik korelacji liniowej r wynosił ponad 0,5). Wykazana korelacja pomiędzy saturacją mózgową a wskaźnikami ostrego uszkodzenia nerek w niektórych punktach czasowych, choć istotna, to jednak była słaba (współczynnik korelacji liniowej r wynosił poniżej 0,5).

Przy użyciu analizy ROC wyznaczono wartości odcięcia dla saturacji mózgowej i mięśniowej, stężenia hemoglobiny, hematokrytu, a także dla stężenia NGAL we krwi i cystatyny C. Wartości odcięcia o akceptowalnej mocy stwierdzono dla: stężenia NGAL we krwi wynoszącego 91,5 ng/ml dla pomiarów wykonanych 3 godziny przed zabiegiem i 140,5 ng/ml dla pomiarów po zabiegu, dla saturacji mózgowej i mięśniowej mierzonych 20 minut po KPU (odpowiednio 62,5% i 54,5%), jak również dla oznaczanego 20 i 40 minut po KPU stężenia hemoglobiny (9,1 g/dl dla obu punktów czasowych) i hematokrytu (odpowiednio 28,6 i 27,5%). Natomiast największą wartość AUC odnotowano w tej analizie dla stężenia cystatyny C. Wartość graniczna stężenia cystatyny C w badanej grupie wynosiła 1,23 mg/L: AUC 91.4% (95% przedział ufności - 82.0 – 100.0).

Analiza regresji logistycznej potwierdziła istotną wartość prognostyczną wskazanych punktów odcięcia w przewidywaniu CS-AKI: dla stężenia NGAL przed operacją $\geq 91,5$ ng/ml iloraz szans wynosił 9,88 (3,15 – 30,98), $p < 0,001$. Dla stężenia NGAL oznaczanego 3 godziny po

operacji $\geq 140,5$ ng/ml iloraz szns wynosił 19,33 (5,84 – 63,96), $p < 0,001$, a dla cystatyny C $\geq 1,23$ mg/L wynosił 111 (13,2 – 933,33), $p < 0,001$). Istotną wartość prognostyczną wykazano również w odniesieniu do mierzonych 20 minut po KPU saturacji mięśniowej wynoszącej $\leq 54,5$ % i mózgowej $\leq 62,5$. Dodatkowo przeprowadzona analiza regresji logistycznej dowiodła, że znaczenie prognostyczne wymienionych wartości saturacji mięśniowej i mózgowej jest niezależne od stężenia hemoglobiny i hematokrytu.

WNIOSKI. Koleracja pomiędzy wskaźnikami saturacji mózgowej i mięśniowej a parametrami ostrego uszkodzenia nerek, choć istotna statystycznie w niektórych punktach czasowych, to jednak była słaba. Pomiar stężeń we krwi NGAL bezpośrednio przed i 3 godziny po operacji kardiochirurgicznej, cystatyny C w okresie 12 do 20 godzin po operacji, a także pomiar saturacji tkankowej w mózgu i w mięśniach kłębu podczas operacji pozwalają na przewidywanie wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek u dorosłych pacjentów poddawanych planowej operacji kardiochirurgicznej z użyciem krążenia pozaustrojowego. Przedoperacyjne stężenie NGAL we krwi powyżej 91,5 ng/ml, pooperacyjne stężenie NGAL we krwi powyżej 140,5 ng/ml oraz pooperacyjne stężenie cystatyny C we krwi powyżej 1,23 mg/l wskazują na ryzyko rozwoju CS-AKI. Śródoperacyjne wartości oksymetrii tkankowej mózgu poniżej 62,5% i mięśni poniżej 54,5% mierzone techniką NIRS 20 minut po zakończeniu KPU mogą wskazywać na ryzyko rozwoju CS-AKI. Spośród badanych parametrów najwyższą wartość prognostyczną w przewidywaniu CS-AKI miało stężenie cystatyny C we krwi po operacji kardiochirurgicznej.

9. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

INTRODUCTION. Cardiac surgery-associated acute kidney injury (CS-AKI) is associated with increased intra-hospital mortality, poorer long-term prognosis, as well as increased hospitalization time and treatment costs in cardiac surgery patients. It is well-known that the earliest possible identification of patients at increased risk of this complication is essential for the appropriate management of reducing CS-AKI occurrence, as it enables the early implementation of proper management. Commonly used parameters, such as creatinine concentration and hourly diuresis, have their limitations in diagnosing CS-AKI. Therefore, increasing attention is paid to early and, at the same time, sensitive markers enabling the quickest identification of patients at risk of developing this complication. There are many markers described in the literature that can serve the early detection of the CS-AKI threat. The promising parameters are the neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C. As hypoxia is one of the critical risk factors for kidney damage, the assessment of tissue oxygenation during cardiac surgery seems to be an important, albeit still relatively little known, research direction in the field of prediction of CS-AKI. The modern, non-invasive tissue saturation measurement based on Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) technology is auspicious in this issue. It allows for real-time monitoring of tissue oxygenation and enables quick medical response to improve organ oxygenation, reducing the risk of acute kidney damage.

THE OBJECTIVES of the study were to investigate the correlation between the parameters of cerebral and muscle oxygenation and the indicators of acute kidney injury in adult patients undergoing cardiac surgery with the use of cardiopulmonary bypass (CPB), as well as the clinical usefulness with an attempt to establish the cut-off values for NGAL concentration in the blood immediately before and 3 hours after cardiac surgery, blood cystatin C concentration after surgery, brain, and muscle tissue saturation during surgery to predict the occurrence of acute kidney injury.

MATERIAL AND METHODS. Adult patients undergoing elective cardiac surgery with the use of CPB were included in the study. The following parameters were assessed in all patients: NGAL concentration from blood samples taken immediately before surgery and 3 hours after the end of the surgery and cystatin C concentration from blood samples taken the next day after

surgery. Serum creatinine concentration was measured before the surgery and on the first, second, third day after the operation, as well as on day 6 or 7, depending on the day of the patient's discharge. Tissue oximetry was measured by the NIRS method using sensors placed on the right hand's thenar muscle (muscle saturation) and the left side of the patient's forehead (cerebral saturation). NIRS monitor indications were recorded at the following nine-time points: 1 - before induction of anesthesia, 2 - after induction of anesthesia, 3 - after opening the sternum, 4 - 20 minutes after inserting the transverse aorta clamp, 5 - 40 minutes after inserting the transverse aorta clamp, 6 - 20 minutes after removing the transverse clamp from the aorta, 7 - 20 minutes after the end of extracorporeal circulation, 8 - 40 minutes after the end of extracorporeal circulation, 9 - 60 minutes after the end of extracorporeal circulation. CS-AKI was diagnosed according to the KDIGO criteria; all patients were divided into AKI and Non-AKI, depending on whether they had acute kidney damage after surgery.

RESULTS. The study included 114 patients, of whom 18 (16%) developed CS-AKI. Patients with CS-AKI were statistically significantly older and had a statistically higher operational risk on the EUROScore scale. The comparison of the AKI and Non-AKI groups' laboratory parameters before the surgery showed that the AKI group was characterized by a higher concentration of creatinine and the lower concentration of hemoglobin and hematocrit before the surgery. Patients who developed CS-AKI had a significantly longer time to apply a transverse aortic clamp, and a longer time to extubation was observed in the postoperative period. These patients were also characterized by significantly higher CRP levels on the first day and the number of leukocytes on the third postoperative day.

NGAL and cystatin C levels were statistically significantly higher in patients with CS-AKI. These values for the AKI and Non-AKI groups were, respectively: 123.5 (78.5 - 163.3) and 62.5 (50.8 - 86.5) ng/ml for the concentration of NGAL before surgery ($p < 0.001$), 156.5 (94.0 - 181.0) and 74.0 (53.8 - 101.3) ng/ml for NGAL concentration 3 hours after surgery ($p = 0.004$) and 1.56 (1.41 - 1.94) and 0.84 (0.72 - 1.07) mg/l for cystatin C concentration ($p < 0.001$).

Tissue saturation in the thenar muscles differed significantly between the groups, with higher values observed in the Non-AKI group. The lowest values of saturation in the muscle were recorded within 20 and 40 minutes after inserting the transverse aortic clamp. Statistically significant lower values in the AKI group were observed 40 minutes after the transverse aortic clamp insertion, 20 minutes after the end of CPB, and 60 minutes after the end of CPB.

Cerebral saturation measured at the nine-time points during surgery differed significantly between the groups, with higher values observed in the Non-AKI group. As in muscle saturation, the lowest cerebral saturation values were recorded within 20 and 40 minutes after insertion of the transverse aortic clamp. Significantly statistically lower values of this parameter in the AKI group were observed: after induction of anesthesia, after opening the sternum, 20 minutes after inserting the transverse clamp for the aorta, and 20 minutes after the end of the CPB.

Correlations between serum creatinine concentration before surgery and changes in creatinine concentration on individual days after surgery and the studied biomarkers' concentrations (NGAL and cystatin C) were statistically significant. However, only concerning cystatin C concentration, this correlation was significant (the linear correlation coefficient r was over 0.5). The correlation between cerebral saturation and indices of acute kidney injury at some time points, although significant, was rather weak (the linear correlation coefficient r was below 0.5).

Using ROC analysis, cut-off values were determined for cerebral and muscle saturation, hemoglobin, hematocrit, and also for blood NGAL and cystatin C. Acceptable cut-off values were found for: blood NGAL 91.5 ng/ml for measurements performed 3 hours before the procedure and 140.5 ng/ml for measurements after the procedure, for brain and muscle saturation measured 20 minutes after CPB (62.5% and 54.5%, respectively), as well as for the concentration measured 20 and 40 minutes after KFU hemoglobin (9.1 g/dL for both time points) and hematocrit (28.6 and 27.5%, respectively). However, the highest AUC value was recorded in this analysis for the concentration of cystatin C. The limit value of the concentration of cystatin C in the study group was 1.23 mg / L: AUC 91.4% (95% confidence interval - 82.0 - 100.0).

Logistic regression analysis confirmed the significant predictive value of the indicated cut-off points in predicting CS-AKI: for preoperative NGAL concentration ≥ 91.5 ng/ml, the odds ratio was 9.88 (3.15 - 30.98), $p < 0.001$. For NGAL concentration, determined 3 hours after surgery, ≥ 140.5 ng/ml, the odds ratio was 19.33 (5.84 - 63.96), $p < 0.001$, and for cystatin C ≥ 1.23 mg/L it was 111 (13,2 - 933.33), $p < 0.001$. A significant prognostic value was also demonstrated concerning the measured 20 minutes after CPB of muscle saturation $\leq 54.5\%$ and cerebral ≤ 62.5 . Additionally, the logistic regression analysis proved that the above-mentioned prognostic values of the muscle and cerebral saturation are independent of hemoglobin and hematocrit levels.

CONCLUSIONS. The correlation between cerebral saturation and indices of acute kidney injury at some time points, although significant, was rather weak. Measurement of blood concentrations of NGAL immediately before and 3 hours after cardiac surgery, cystatin C within 12 to 20 hours after surgery, as well as the measurement of tissue saturation in the brain and the thenar muscles during the surgery, allow the prediction of acute kidney damage in adult patients undergoing elective surgery cardiac surgery with the use of CPB. Preoperative blood levels of NGAL above 91.5 ng/ml, postoperative blood levels of NGAL above 140.5 ng/ml, and postoperative blood levels of cystatin C above 1.23 mg / l indicate the risk of developing CS-AKI. Intraoperative brain tissue oximetry values below 62.5% and muscle oximetry below 54.5% measured by NIRS technique 20 minutes after completing CPB may indicate a risk of developing CS-AKI. Among the examined parameters, the highest prognostic value in predicting CS-AKI was found in cystatin C concentration in the blood after cardiac surgery.

10. ALFABETYCZNY WYKAZ ZASTOSOWANYCH SKRÓTÓW

AKI – *acute kidney injury* – ostre uszkodzenie nerek

- grupa AKI – chorzy, u których rozwinęło się AKI

- grupa Non-AKI – chorzy, u których nie rozwinęło się AKI

AKIN - *Acute Kidney Injury Network* – klasyfikacja AKI według kryteriów AKIN

AUC - *area under the curve*

BIS – *bispectral index* -indeks bispektralny

BSA – *body surface area* – powierzchnia ciała

BUN – blood urea nitrogen - azot mocznika

CRP – C-reactive protein – białko C reaktywne

CS-AKI - *cardiac surgery-associated acute kidney injury* -ostre uszkodzenie nerek związane z operacją kardiochirurgiczną

DO₂ / BSA - wskaźnik transportu tlenu zindeksowany do powierzchni ciała

EKG – elektrokardiografia

GFR - *glomerular filtration rate* - wskaźnik przesączania kłębuszkowego

- eGFR - *estimated GFR* - szacowana filtracja kłębuszkowa

IGFBP 7- *insulin-like growth factor-binding protein 7* - insulinopodobny czynnik wzrostu wiążący białko 7

IL-18 - interleukina 18

KDIGO - (*The Kidney Disease Improving Global Outcomes*) – klasyfikacja AKI według kryteriów KDIGO

KIM-1 - *kidney injury molecule-1* – cząsteczka 1 uszkodzenia nerek

KPU - krążenie pozaustrojowe

L-FABP - *liver fatty acid binding protein* - białko wiążące kwasy tłuszczowe występujące w wątrobie

MAP - *mean arterial pressure* - średnie ciśnienie tętnicze

NGAL - *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* - lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii

NIRS - *Near-Infrared Spectroscopy* - spektroskopia w bliskiej podczerwieni

NPV - *negative predictive value* - predykcja ujemna

OCŻ - ośrodkowe ciśnienie żyłne

pCO₂ - prężność dwutlenku węgla we krwi tętniczej

pO₂ - prężność tlenu we krwi tętniczej

PPV - *positive predictive value* - predykcja dodatnia

RIFLE – klasyfikacja AKI według kryteriów RIFLE: ryzyko (*R – risk*), uszkodzenie (*I – injury*), niewydolność (*F – failure*), utrata funkcji nerek (*L – loss of function*), krańcowa niewydolność nerek (*E – end stage renal disease*)

ROC - *Receiver Operating Characteristic*

Sat O₂- saturacja hemoglobiny tlenem we krwi tętniczej

VCO₂ / BSA - wskaźnik zużycia tlenu zindeksowany do powierzchni ciała

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Zestawienie kryteriów diagnostycznych w rozpoznaniu AKI

Tabela 2. Kliniczna i laboratoryjna charakterystyka chorych przed zabiegiem

Tabela 3. Dane dotyczące operacji kardiochirurgicznej

Tabela 4. Dane kliniczne i laboratoryjne w okresie pooperacyjnym

Tabela 5. Stężenia badanych biomarkerów: NGAL i cystatyny C

Tabela 6. Średnie ciśnienie tętnicze (MAP) podczas operacji [mmHg]

Tabela 7. Ośrodkowe ciśnienie żyłne (OCŻ) podczas operacji [mmHg]

Tabela 8. Saturacja hemoglobiny tlenem we krwi tętniczej podczas operacji [%]

Tabela 9. Prężność tlenu we krwi tętniczej podczas operacji [mmHg]

Tabela 10. pH krwi tętniczej w poszczególnych punktach czasowych

Tabela 11. Prężność dwutlenku węgla we krwi tętniczej podczas operacji [mmHg]

Tabela 12. Temperatura w przelyku i temperatura obwodowa podczas operacji [° C]

Tabela 13. Indeks bispektralny (BIS) podczas operacji

Tabela 14. Zindeksowany przepływ krwi w krążeniu pozaustrojowym, wskaźnik transportu tlenu i wskaźnik zużycia tlenu podczas krążenia pozaustrojowego

Tabela 15. Korelacje pomiędzy stężeniem NGAL, cystatyny C we krwi a parametrami NIRS, stężeniem hemoglobiny i hematokrytem

Tabela 16. Korelacje pomiędzy zmianami stężenia kreatyniny w surowicy a parametrami NIRS, stężeniem hemoglobiny i hematokrytem

Tabela 17. Wartości odcięcia dla parametrów NIRS, stężenia hemoglobiny, hematokrytu, stężenia NGAL we krwi i stężenia cystatyny dla przewidywania CS-AKI (w oparciu o analizę ROC)

Tabela 18. Obliczona na podstawie jednoczynnikowej analizy regresji logistycznej zależność wystąpienia CS-AKI od stężenia NGAL we krwi, stężenia cystatyny C, parametrów NIRS, stężenia hemoglobiny i hematokrytu w oparciu o wartości odcięcia z analizy ROC

Tabela 19. Analiza regresji logistycznej uwzględniająca dwuczynnikowy model obejmujący saturację mózgową i mięśniową oraz stężenie hemoglobiny i hematokryt (z zastosowaniem wyznaczonych w analizie ROC punktów odcięcia dla tych parametrów), mierzone w tym samym punkcie czasowym

Tabela 20. Analiza regresji logistycznej uwzględniająca łącznie parametry saturacji mózgowej i mięśniowej mierzone 20 minut po KPU oraz stężenia NGAL i cystatyny C (z zastosowaniem wyznaczonych w analizie ROC punktów odcięcia dla tych parametrów) w przewidywaniu CS-AKI

12. SPIS RYCIN

Rycina 1. Schemat procesu rekrutacji chorych do udziału w badaniu

Rycina 2. Saturacja tkankowa w mięśniach kłębu kciuka w poszczególnych punktach czasowych.

Rycina 3. Saturacja mózgowa w poszczególnych punktach czasowych.

Rycina 4. Stężenie hemoglobiny w poszczególnych punktach czasowych.

Rycina 5. Hematokryt w poszczególnych punktach czasowych.

Rycina 6. Analiza ROC z prezentacją pól AUC (95% CI) dla następujących parametrów: stężenia cystatyny C, stężenia NGAL przed i po zabiegu, saturacji mózgowej i mięśniowej 20 minut po zakończeniu KPU.