

Zagadnienie zespołu sercowo-nerkowego oraz wykorzystanie markerów ostrego uszkodzenia nerek w aspekcie pracy kardiochirurga

The issue of cardio-renal syndrome and utility of acute kidney injury markers' assessment in cardiac surgery practice



Łukasz Krzych¹, Maciej Wybraniec¹, Jerzy Chudek², Andrzej Bochenek¹

¹Katedra i Klinika Kardiochirurgii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Katedra i Zakład Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2012; 3: 305–313

Streszczenie

Stworzona niedawno klasyfikacja przyczyniła się ostatecznie do ujednoczenia terminologii dotyczącej zespołu sercowo-nerkowego. W ostatnim czasie szczególną uwagę zwrócił typ 1. zespołu sercowo-nerkowego (*cardio-renal syndrome type 1* – CRS 1) w związku z udokumentowaniem negatywnego wpływu ostrego uszkodzenia nerek na rokowanie u pacjentów z ostrą dekompenzacją układu krążenia, w szczególności u chorych poddawanych operacjom kardiochirurgicznym. Wczesne rozpoznawanie ostrego uszkodzenia nerek (*acute kidney injury* – AKI) jest ograniczone z powodu stosowania parametrów czynnościowych (zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy). Prowadzone są zatem poszukiwania lepszych wczesnych wyznaczników laboratoryjnych upośledzenia czynności nerek. Największą nadzieję wiąże się z lipokaliną neutrofilową związaną z żelatynazą (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin* – NGAL), która w licznych badaniach okazała się czułym markerem wystąpienia ostrego zespołu sercowo-nerkowego.

Słowa kluczowe: zespół sercowo-nerkowy, ostre uszkodzenie nerek, kardiochirurgia, NGAL, opieka okołooperacyjna.

Abstract

The recently established classification of cardio-renal syndrome eventually standardized the nomenclature concerning the interactions between pathology of the heart and kidney. Type 1 cardio-renal syndrome (CRS 1), in which the acute decompensation of the cardiovascular system triggers acute kidney injury (AKI), was found to be associated with poor outcome, especially in the setting of cardiac surgery. Early identification of the onset of AKI is limited on account of the current use of merely functional parameters, such as plasma creatinine concentration. Numerous studies are being performed to identify novel markers of AKI and evaluate their effectiveness. The protein NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) is believed to be a good candidate for a sensitive and early indicator of AKI occurrence.

Key words: cardio-renal syndrome, acute kidney injury, cardiac surgery, NGAL, perioperative care.

Wprowadzenie

Pierwsze wzmianki o związku między zaburzeniem czynności serca i nerek sięgają XIX wieku, kiedy to Moxon opublikował w czasopiśmie „Lancet” opis autopsji pacjenta ze stwardnieniem tętnic obwodowych, przerostem ekscentrycznym serca i niewydolnością nerek [1]. Pierwszy bardziej współczesny opis zespołu sercowo-nerkowego datuje się na rok 1946 i dotyczy wpływu nadciśnienia tętniczego na stwardnienie tętnic średniego kalibru [2]. Pomimo licznych

prac naukowych na ten temat, do niedawna brakowało spójnej definicji i klasyfikacji zespołu sercowo-nerkowego, co utrudniało prowadzenie badań naukowych i porównywanie ich wyników. Dopiero w 2008 r. Ronco i wsp. doprowadzili do ujednoczenia terminologii, wyodrębniając 5 typów zespołu sercowo-nerkowego [3]. Ten obowiązujący do dzisiaj podział opiera się na dwóch zasadniczych kryteriach: kolejności uszkodzenia narządów oraz dynamice procesu (tab. I).

Adres do korespondencji: dr hab. med. Łukasz Krzych, I Katedra i Klinika Kardiochirurgii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ziętowa 45/47, 40-635 Katowice, tel. 48 32 359 86 11, +48 32 252 37 34, faks +48 32 252 37 34, e-mail: l.krzych@wp.pl

Tab. I. Podział zespołu sercowo-nerkowego wg C. Ronco [3]

Typ	Charakterystyka
1	ostra niewydolność serca prowadząca do ostrego uszkodzenia nerek
2	przewlekła niewydolność serca prowadząca do przewlekłej choroby nerek
3	ostre uszkodzenie nerek prowadzące do ostrej niewydolności serca
4	przewlekła choroba nerek prowadząca do przewlekłej niewydolności serca
5	czynnik zewnętrzny prowadzący do jednoczesnego uszkodzenia serca i nerek

Cel pracy

Niniejsza praca o charakterze poglądowym ma na celu przedstawienie i omówienie obowiązującej klasyfikacji zespołu sercowo-nerkowego oraz podsumowanie dostępnych informacji na temat potencjalnych nowych markerów uszkodzenia nerek, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki pacjenta kardiochirurgicznego.

Materiał i metody

Podczas tworzenia niniejszego opracowania uwzględniono informacje zawarte w oryginalnych badaniach klinicznych i pracach poglądowych wyszukanych w następujących bazach informacji medycznej: Medline przez PubMed, EmBase oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials, przy użyciu wybranych słów kluczowych: *cardio-renal syndrome*, CRS, *acute kidney injury*, AKI, *cardiac surgery-associated acute kidney injury*, CSA-AKI, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL, *cystatin C*, *KIM-1 molecule*, IL-18. Data ostatniego przeszukania to 6.04.2012 r. Do przeglądu włączono pełnotekstowe artykuły anglojęzyczne.

Zespół sercowo-nerkowy typu 1

W zespole sercowo-nerkowym typu 1 (*cardio-renal syndrome type 1* – CRS 1) ostra niewydolność serca o różnej etiologii prowadzi do ostrego uszkodzenia nerek (*acute kidney injury* – AKI) [3, 4]. Zasadniczo można wyróżnić trzy główne przyczyny odpowiadające za większość przypadków: ostrą niewydolność serca (*acute heart failure* – AHF), najczęściej wtórną do ostrego zespołu wieńcowego (*acute coronary syndrome* – ACS), ostrą dekomensację przewlekłej niewydolności serca, a także upośledzenie czynności układu krążenia po zabiegach kardiochirurgicznych (*cardiac surgery-associated acute kidney injury* – CSA-AKI). Nawet do 39% operacji w krążeniu pozaustrojowym jest powikłanych AKI. Ma to niebagatelny wpływ na rokowanie [5, 6], ponieważ śmiertelność pooperacyjna u pacjentów z rozwiniętym AKI wynosi 1–5%, a w grupie pacjentów wymagających leczenia nerkozastępczego sięga aż 24% [7].

Od 19% do 45% [8] pacjentów przyjmowanych z powodu ostrej niewydolności serca doświadcza upośledzenia czynności nerek (*worsening renal function* – WRF). Zgodnie z amerykańskim rejestrem ADHERE (*Acute Decompensated*

Heart Failure National Registry) obejmującym ponad 105 tys. pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia niewydolności serca (*heart failure* – HF) 30% spośród nich miało dodatkowo zdiagnozowaną niewydolność nerek [9]. Dane epidemiologiczne są nieściśle i zależą od przyjętej definicji AKI. Zgodnie z najnowszymi ustaleniami grupy roboczej zajmującej się zespołem sercowo-nerkowym (*acute dialysis quality initiative* – ADQI) [10] wtórne uszkodzenie nerek powinno być definiowane zgodnie z kryteriami RIFLE (*risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease*) [11] lub AKIN (*acute kidney injury network*) [12, 13]. Obie klasyfikacje dzielą AKI na trzy stopnie ciężkości i wykazują wiele podobieństw. W klasyfikacji AKIN, w odróżnieniu od klasyfikacji RIFLE, uwzględniono przyrost wartości bezwzględnej kreatyninemia w stopniu I, zaliczono pacjentów poddanych leczeniu nerkozastępczemu do III stopnia ciężkości AKI, pominięto kryterium spadku wskaźnika przesączania kłębuszkowego (*estimated glomerular filtration rate* – eGFR) oraz skrócono okno diagnostyczne przyrostu stężenia kreatyniny z 7 dni do 48 godz. (tab. II). Wykazano, że kryteria RIFLE i AKIN charakteryzują się porównywalną czułością w definiowaniu klinicznie istotnego WRF [14, 15].

Zaobserwowano jednak, że kryteria AKIN mogą przeszacowywać częstość występowania WRF u pacjentów poddanych operacjom w krążeniu pozaustrojowym (*cardiopulmonary bypass* – CPB) z powodu często występującej hemodylucji. Gdy za wyjściowe przyjmiemy pierwsze pooperacyjne oznaczenie kreatyninemia, stopniowa hemokoncentracja może powodować zwiększenie jej stężenia w ciągu 48-godzinnego okna diagnostycznego, pomimo braku rzeczywistego upośledzenia czynności nerek. Problem ten występuje rzadko, gdyż stężenie kreatyniny w surowicy jest rutynowo oznaczane podczas kwalifikacji do zabiegów kardiochirurgicznych. Częściej mamy więc do czynienia z paradoksalnym zmniejszeniem stężenia kreatyniny w stosunku do wartości wyjściowej w okresie pierwszych 24 godz. po operacji [16].

Niezależnie od arbitralnie przyjętych kryteriów dowiedziono, że wystąpienie AKI stanowi czynnik ryzyka zwiększonej śmiertelności, zarówno całkowitej, jak i przypisanej zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Wystąpienie AKI generowało ponadto większe koszty, wydłużało średni czas hospitalizacji oraz zwiększało ryzyko progresji przewlekłej choroby nerek (*chronic kidney disease* – CKD) i konieczności rozpoczęcia przewlekłego leczenia nerkozastępczego [14].

Patomechanizm uszkodzenia nerek w przebiegu ostrej dekomensacji niewydolności serca nie został w pełni wyjaśniony. Ważną rolę odgrywa spadek pojemności minutowej serca i redystrybucja krwi w łożysku tętniczym wynikająca ze spadku efektywnej objętości krwi tętniczej, a w efekcie zmniejszenie nerkowego przepływu krwi. Za istotny uznaje się również wzrost centralnego ciśnienia żylnego upośledzający powrót krwi z nerek. Redukcja nerkowego przepływu krwi może być także zależna od wzrostu ciśnienia śródbrzusznego (tzw. zespół cieśni brzusznej) w przebiegu wodobrzusza, otyłości patologicznej czy skrajnej hepatomegalii.

Tab. II. Kryteria rozpoznawania ostrego uszkodzenia nerek wg klasyfikacji RIFLE i AKIN [13, 14]

Kryteria RIFLE	
ryzyko (<i>risk</i>)	$\geq 1,5 \times \uparrow$ [kreat.]* lub \downarrow GFR $\geq 25\%$ ** lub \downarrow diurezy $< 0,5$ ml/kg m.c./godz. przez ≥ 6 godz.
uszkodzenie (<i>injury</i>)	$\geq 2 \times \uparrow$ [kreat.] lub \downarrow GFR $\geq 50\%$ lub \downarrow diurezy $< 0,5$ ml/kg m.c./godz. przez ≥ 12 godz.
niewydolność (<i>failure</i>)	$\geq 3 \times \uparrow$ [kreat.] lub \downarrow GFR $\geq 75\%$ lub [kreat.] > 354 $\mu\text{mol/l}$ (4 mg/dl) przy ostrym \uparrow o 44 $\mu\text{mol/l}$ (0,5mg/dl) lub \downarrow diurezy $< 0,3$ ml/kg/godz. przez ≥ 24 godz. lub anuria przez 12 godz.
zmiana stężenia kreatyniny w ciągu 7 dni	
Kryteria AKIN	
stopień I	$\geq 1,5 \times \uparrow$ [kreat.]* lub \uparrow [kreat.] $\geq 26,2$ $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl)* lub \downarrow diurezy $< 0,5$ ml/kg m.c./godz. przez ≥ 6 godz.
stopień II	$\geq 2 \times \uparrow$ [kreat.] lub \downarrow diurezy $< 0,5$ ml/kg/godz. przez ≥ 12 godz.
stopień III	$\geq 3 \times \uparrow$ [kreat.] lub [kreat.] > 354 $\mu\text{mol/l}$ (4 mg/dl) przy ostrym \uparrow o 44 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl) lub \downarrow diurezy $< 0,3$ ml/kg m.c./godz. przez ≥ 24 godz. lub anuria przez 12 godz. lub rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego
zmiana stężenia kreatyniny w ciągu 48 godz.	

* w stosunku do wyjściowego stężenia kreatyniny; ** w stosunku do wyjściowego poziomu GFR

Mechanizmami kompensacyjnymi, wtórnymi do zmniejszenia perfuzji obwodowej i przepływu nerkowego, są aktywacja neurohormonalna (wzrost aktywności układu współczulnego i zwiększenie stężeń krążących amin katecholowych), aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), wzrost sekrecji wazopresyny i endoteliny 1. Skutkuje to wzrostem całkowitego oporu obwodowego, skurczem tętniczek odprowadzających, a później i doprowadzających kłębuszków nerkowych, dalszym spadkiem przepływu nerkowego oraz retencją sodu i płynów. Zwiększa się również wydzielanie peptydów natriuretycznych nasilających wydalanie sodu przez nerki. Ten mechanizm kompensacyjny pozostaje jednak nieskuteczny. Spadek perfuzji obwodowej, a także częsta martwica mięśnia sercowego pobudzają uogólnione procesy zapalne, które przyczyniają się do dysfunkcji śródbłonna i przewagi sekrecji substancji naczynioskurczowych. Zaburzenia hemodynamiczne w krążeniu nerkowym prowadzą do deficytu tlenowego w rdzeniu nerki, powodując uszkodzenie nabłonka cewek nerkowych objawiające się zaburzeniem ich funkcji, w wyniku czego dochodzi do apoptozy, a przy dłuższym utrzymywaniu się zaburzeń, martwicy tych komórek (ostra martwica cewek nerkowych). Istotne może być również toksyczne dla komórek cewek nerkowych działanie leków stosowanych w ostrej niewydolności serca [4].

Warto przytoczyć w tym miejscu badanie Metra i wsp., w którym obserwacją objęto 318 chorych przyjmowanych z powodu ostrej niewydolności krążenia. Kryterium wyłączenia były wszystkie stany dodatkowo zwiększające podstawowe ryzyko AKI (np. podanie kontrastu, udar, operacja kardiochirurgiczna itd.). Podczas hospitalizacji pogorszenie czynności nerek wystąpiło u 34% chorych, a aż 17% pacjentów zmarło. Za pomocą analizy wieloczynnikowej ustalono, że WRF było niezależnym czynnikiem ryzyka śmierci i ponownego przyjęcia z powodu zaostrzenia niewydolności serca (skorygowany HR = 1,47; 95% CI: 1,13–1,81; $p = 0,024$) [17].

Wyniki te znajdują potwierdzenie w przeglądzie systematycznym i metaanalizie przeprowadzonej przez Smith i wsp., uwzględniającej 16 badań, w których uczestniczyło ponad 80 tys. pacjentów hospitalizowanych i leczonych

ambulatoryjnie z powodu niewydolności serca. Około 63% pacjentów miało nieprawidłowe parametry czynności nerek, a 29% umiarkowane lub ciężkie upośledzenie ich funkcji. Na uwagę zasługuje fakt, że całkowita śmiertelność była z namiennie wyższa w grupie z jakimkolwiek upośledzeniem czynności nerek i była proporcjonalna do jego stopnia [18].

Owan i wsp. przedstawili wyniki badania prowadzonego wśród pacjentów przyjmowanych kolejno do Mayo Clinic z powodu niewydolności krążenia w latach 1987–2002. Wraz z upływem lat wzrastał średni wiek hospitalizowanych pacjentów oraz stężenie kreatyniny oznaczanej przy przyjęciu, a zmniejszeniu uległo eGFR i stężenie hemoglobiny. Trend ten jest związany z procesem starzenia się społeczeństwa i poprawą opieki zdrowotnej na przestrzeni ostatnich lat, a jednocześnie sygnalizuje wzrost klinicznego znaczenia upośledzenia czynności nerek w terapii niewydolności krążenia [19].

Zespół sercowo-nerkowy typu 2

Zespół sercowo-nerkowy typu 2 charakteryzuje się łączeniem przewlekłej choroby nerek na zastoinową niewydolność serca (*congestive heart failure* – CHF) i dotyczy ok. 25% tej grupy pacjentów [4, 8]. Skalę problemu oddaje fakt, że w Stanach Zjednoczonych blisko 5,7 mln osób choruje na CHF. Z klinicznego punktu widzenia, nawet niewielki spadek GFR przyczynia się do zwiększenia śmiertelności u tych chorych. Co ciekawe, badanie ESCAPE (*Evaluation of Congestive Heart Failure and Pulmonary Catheterization Effectiveness*) [20] dowiodło, że kluczowym mechanizmem patogenetycznym nie jest spadek pojemności minutowej, ale przewlekły zastój żylny, upośledzający odpływ krwi z nerek, co doprowadza do spadku nerkowego ciśnienia perfuzyjnego i wewnątrznerkowej hipoksji nasilającej wydzielanie erytropoetyny i wtórnej nadkrwistości. Nie bez znaczenia jest aktywacja neurohumoralna (wyrzut katecholamin jako mechanizm wtórny do spadku efektywnej objętości krwi tętniczej), stymulacja układu RAA i zwiększenie stężenia endoteliny 1, co jeszcze bardziej nasila wzrost oporu wewnątrznerkowego i hipoperfuzję oraz prowadzi do aktywacji procesów zapalnych [21, 22]. Należy również rozważyć

potencjalnie niekorzystne działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (IKA), antagonistów receptora angiotensyny II (ARB) oraz diuretyków pętlowych szeroko stosowanych w leczeniu CHF. Negatywny wpływ intensywnej terapii chorób układu krążenia z zastosowaniem telmisartanu z ramiprylem (terapia podwójna) na funkcję nerek został wykazany w badaniu ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial*) u pacjentów z rozpoznąną miażdżycą lub cukrzycą z powikłaniami narządowymi. Dowiedziono, że intensywne leczenie hipotensyjne przyczynia się co prawda do mniejszego przyrostu albuminurii, ale zwiększa ryzyko podwojenia stężenia kreatyniny lub rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego (HR = 1,24; 95% CI: 1,01–1,51; $p = 0,04$) [23].

Zespół sercowo-nerkowy typu 3

Odmierna sytuacja ma miejsce w przypadku zespołu sercowo-nerkowego typu 3 (tzw. ostry zespół nerkowo-sercowy), gdzie epizod AKI, niezależny od choroby układu krążenia (np. ostra martwica cewek nerkowych), powoduje ostrą dekomensację układu krążenia [3, 24]. Jeżeli przyjęcie się definicję RIFLE, ostre uszkodzenie nerek występuje u ok. 9% ogółu chorych przyjmowanych do szpitala [25]. Za sercowe następstwa pogorszenia czynności nerek odpowiada najprawdopodobniej wiele czynników. Retencja płynów może powodować objętościowe przeciążenie serca i w skrajnych przypadkach obrzęk płuc. Kwasica metaboliczna poprzez skurcz naczyń płucnych może spowodować dekomensację przewlekłej niewydolności prawokomorowej serca, a także niezależnie wywierać efekt kardiodepresyjny. Towarzysząca AKI hiperkalemia predysponuje do wystąpienia zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego, a nawet może prowadzić do zatrzymania akcji serca w mechanizmie asystolii. Akumulacja toksyn mocznicowych odpowiada za częste powikłanie w postaci mocznicowego zapalenia osierdzia [21].

Zespół sercowo-nerkowy typu 4

Zespół sercowo-nerkowy typu 4 (tzw. przewlekły zespół nerkowo-sercowy) oznacza sytuację kliniczną, w której pierwotna przewlekła choroba nerek (np. przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, cukrzycowa choroba nerek) prowadzi do rozwinięcia przewlekłej niewydolności serca [3, 26]. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i progresji CKD w zasadzie są wspólne (np. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, miażdżycy). Znajduje to odzwierciedlenie w fakcie stosunkowo częstego współwystępowania miażdżycowej choroby nerek i układu krążenia. Związane z CKD przeciążenie objętościowe, wtórne nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość i akumulacja toksyn mocznicowych są czynnikami etiopatogenetycznymi przerostu mięśnia lewej komory serca, dysfunkcji rozkurczowej serca i arytmii. Występujące w CKD zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i inne nie do końca poznane zaburzenia metaboliczne są odpowiedzialne za przyspieszony rozwój miażdżycy. U chorych dializowanych opisano tzw. zespół MIA (*malnutrition, inflammation, atherosclerosis*) [27], w którym wyniszczenie

i przewlekły systemowy stan zapalny współistnieją z nasilonymi zmianami miażdżycowymi.

Zgodnie z wynikami badania NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) [28] ekstrapolowanymi na populację polską, liczba chorych na CKD wynosi ok. 1 mln 270 tys. w stadium III i 59 tys. w stadium IV oraz 40 tys. w stadium V [29]. Należy podkreślić, że podobnie jak ma to miejsce w populacji ogólnej, za ponad 50% zgonów w grupie chorych z CKD w klasie stadium V (GFR < 15 ml/min) odpowiadają powikłania sercowo-naczyniowe [30]. Chociaż autorzy wytycznych NKF K/DOQI (*National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) rozpoznawania CKD [31] postulują, że ryzyko niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych znacząco rośnie, gdy eGFR spada poniżej 60 ml/min (stadium III), wyniki badań klinicznych z randomizacją SOLVD (*Studies Of Left Ventricular Dysfunction*), TRACE (*Trandolapril Cardiac Evaluation*), SAVE (*Survival And Ventricular Enlargement*) i VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction*) wskazują również na zwiększoną śmiertelność chorych w mniej zaawansowanych stadiach CKD. W badaniach tych jednym z kryteriów wyłączenia było stężenie kreatyniny w surowicy > 2,5 mg/dl [32].

Zespół sercowo-nerkowy typu 5

W przypadku zespołu sercowo-nerkowego typu 5 mamy do czynienia z jednoczesnym upośledzeniem czynności serca i nerek wskutek choroby ogólnoustrojowej [33]. W tym kontekście zespół sercowo-nerkowy typu 5 stanowi szczególny przypadek zespołu niewydolności wielonarządowej (*multi-organ failure – MOF*). W warunkach oddziały intensywniej terapii najczęstszym jego podłożem jest uogólnione zakażenie i wstrząs septyczny. Do innych przyczyn CRS typu 5 należą toceń rumieniowaty układowy, sarkoidoza, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze [3, 21].

Kreatynina – to za późno

Zasadniczą przeszkodą, którą napotykają badacze zajmujący się optymalizacją leczenia pacjentów z ostrą dekomensacją układu krążenia (także pacjentów po operacjach kardiologicznych), jest brak narzędzi do wczesnego wykrywania AKI. Proces ten przebiega najczęściej bez swoistych przedmiotowych i podmiotowych objawów. Kreatynina jest niskocząsteczkowym związkem organicznym (masa cząsteczkowa 113 Da), pochodną kreatyny wydalaną przez nerki i podlegającą tylko w niewielkim stopniu reabsorpcji zwrotnej w cewkach nerkowych. Zwiększenie jej stężenia w surowicy stanowi podstawę rozpoznawania AKI wg klasyfikacji RIFLE.

Niestety, istotne zwiększenie stężenia kreatyniny pojawia się z wielogodzinnym opóźnieniem i tylko przy masywnym uszkodzeniu nefronów. Dlatego utrata nawet połowy nefronów u osoby z wyjściowo prawidłową czynnością nerek nie powoduje znacznego zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy (np. u dawcy nerki). Do wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy dochodzi nie wcześniej niż po 24–48 godz., a często dopiero po 4–5 dniach od momentu zadziałania czynnika sprawczego [3, 34]. Pomimo zmniejszenia

GFR stężenie kreatyniny w pierwszych dobach może pozostać na niezmiennym poziomie, gdyż proces akumulacji substancji we krwi wymaga czasu. Tak długa zwłoka w rozpoznaniu u pacjentów z AHF oraz po przebytych operacjach kardiochirurgicznych uniemożliwia szybkie podjęcie interwencji terapeutycznych i potencjalnie naraża chorych z AKI na zwiększoną śmiertelność w okresie pooperacyjnym. Niejako w opozycji do powyższych faktów stoi niedawno opublikowane badanie postulujące użyteczność oznaczenia kreatyninemia w czasie krótszym niż 6 godz. od zakończenia operacji. Jego wyniki pokazują, że wzrost kreatyninemii > 10% wartości wyjściowej (niespełniający kryteriów AKIN) w bezpośrednim okresie pooperacyjnym skutecznie przewiduje ryzyko wystąpienia CSA-AKI (OR = 6,38; 95% CI: 2,37–17,2) [35].

Stężenie kreatyniny w surowicy zależy ponadto od czynników pozanerkowych takich jak wiek (spadek masy mięśniowej wraz z wiekiem), płci (kobiety mają niższą masę mięśniową), stanu odżywienia (mała masa mięśniowa u niedożywionych) oraz diety (spożycia mięsa). Problemu nie rozwiązują również metody estymacji GFR na podstawie stężenia endogennej kreatyniny, które znajdują zastosowanie głównie w szacowaniu GFR u chorych z CKD. Dlatego stężenie kreatyniny w funkcji markera ma liczne wady i nie spełnia warunków idealnego predyktora AKI [34].

W świetle powyższych faktów konieczne jest opracowanie lepszych metod wczesnego rozpoznawania AKI. W tym celu w 2005 r. powołano grupę roboczą o nazwie TRIBE-AKI (*Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in Acute Kidney Injury*), zrzeszającą 10 amerykańskich i kanadyjskich instytucji akademickich zajmujących się poszukiwaniem wczesnych markerów AKI i ich potencjalnym wykorzystaniem w praktyce klinicznej. Do dzisiaj udało się zidentyfikować kilka potencjalnych substancji. Idealny marker powinien być względnie tani, a także pozwalać na rozpoznanie AKI odpowiednio wcześnie, tak aby podjęta interwencja mogła zapobiec pogłębieniu się uszkodzenia. Największe nadzieje pokłada się obecnie w markerach strukturalnych, które podobnie jak troponiny wskazywałyby na uszkodzenie komórek nabłonka cewek. Do tej grupy markerów zalicza się białko NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), białko KIM-1 (*kidney injury molecule type 1*) oraz interleukinę 18 [34]. Nowszym od kreatyniny parametrem czynnościowym uszkodzenia nerek jest cystatyna C (*cystatin C* – Cys-C) [34].

Lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą – miły krok w diagnostyce ostrego uszkodzenia nerek

Lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą (NGAL), inaczej lipokalina 2 (LCN2), jest białkiem o masie cząsteczkowej 21 kD i strukturze przypominającej kielich [34, 36]. Lipokalina 2 pełni ważną funkcję w mechanizmach wrodzonej odporności nieswoistej przeciw zakażeniom bakteryjnym. Jest magazynowana w nieswoistych ziarnistościach granulocytów obojętno-chłonnych, a jej sekrecję inicjuje stymulacja receptora *Toll-like* [37]. NGAL działa bakteriostatycznie, łącząc się z bakteryjnymi

sideroforami wiążącymi żelazo [38]. Lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą pełni również funkcję czynnika wzrostowego, wydzielanego przez pączki moczowodowe i odpowiadającego za wzrost i różnicowanie nerki. Wywiera swoje działanie na komórki nabłonkowe poprzez pobudzenie ekspresji genu E-kadheryny 1 (CDH-1). Fakt ten wzbudził również zainteresowanie w kontekście potencjalnego związku NGAL z procesem kancerogenezy.

Stężenie NGAL gwałtownie się zwiększa w stanach uszkodzenia nabłonka cewek nerkowych o różnej etiologii, przy czym stężenie w surowicy rośnie już po 1–2 godz., a w moczu po 4–6 godz. od początku wystąpienia zmian patologicznych w nerkach. Za poziom odcięcia przyjmuje się najczęściej stężenie w surowicy równe 190 ng/ml i stężenie w moczu równe 20,5 ng/ml [35]. Uznanie zyskała hipoteza Mori i Nakao, wg której stężenie NGAL w surowicy i moczu jest markerem toczącego się w czasie rzeczywistym procesu uszkodzającego nerki. Lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą nie koreluje zatem z ilością pozostałego zdrowego miąższu nerki, ale z rozległością uszkodzenia (tzw. hipoteza palącego się lasu; *forest fire theory*) [39]. Oznaczenie stężenia NGAL u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach kardioanestezji daje najwięcej informacji o funkcji nerek przy seryjnym jego monitorowaniu. Dostępne są już szybkie testy diagnostyczne („przytóżkowe”; *point-of-care tests*) do pomiaru stężenia NGAL w osoczu, których swoistość została pomyślnie zweryfikowana [40]. Pozwalają one na przewidywanie dynamiki pogarszania GFR.

Zgodnie z powyższym modelem NGAL jawi się jako przydatny predyktor AKI. Jako dowód warto przytoczyć prospektywne badanie przeprowadzone przez de Geus w grupie 632 chorych przyjmowanych do ICU z powodu różnych przyczyn. Lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą oznaczana przy przyjęciu pozwalała skutecznie przewidzieć wystąpienie AKI w ciągu 7 dni i określić jego stopień zaawansowania zgodnie z kryteriami RIFLE (AUC = 0,77 ± 0,05 dla RIFLE R; AUC = 0,8 ± 0,06 dla RIFLE I; AUC = 0,86 ± 0,06 dla RIFLE F) [41].

Szczególnie istotna wydaje się przydatność tego markera do identyfikacji pacjentów zagrożonych AKI po operacjach kardiochirurgicznych (CSA-AKI). Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez grupę TRIBE-AKI w grupie 1219 pacjentów poddanych zabiegom kardiochirurgicznym wskazują, że zwiększone stężenie NGAL w surowicy i moczu wiąże się z 5-krotnie większym ryzykiem rozwoju CSA-AKI, koreluje z dłuższym czasem hospitalizacji i niebezpieczeństwem rozwoju przewlekłej choroby nerek oraz stanowi niezależny czynnik ryzyka śmiertelności wewnątrzszpitalnej [42].

Specyficzną grupę pacjentów kardiochirurgicznych stanowią biorcy przeszczepów serca. U 38–64% chorych po transplantacji serca rozpoznawana jest przewlekła choroba nerek [43], będąca w dużym odsetku następstwem pierwotnego CSA-AKI. Przybyłowski i Matyszko dowiedli, że oznaczenie NGAL u pacjentów po transplantacji serca nie tylko wcześnie pomaga w identyfikacji grupy chorych zagrożonych ostrym zespołem sercowo-nerkowym, lecz także koreluje z czynnością nerek ocenianą na podstawie

stężenia kreatyniny w surowicy (współczynnik korelacji $r = 0,7$; $p < 0,001$) i Cys-C ($r = 0,74$; $p < 0,001$) oraz eGFR ($r = 0,56$; $p < 0,001$) [44]. Podkreśla się, że oznaczenie NGAL jest szczególnie przydatne u pacjentów starszych, u których inne parametry czynności nerek mogą nie wskazywać na toczącą się patologię [45]. Lipokalina neutrofilowa związana z żelatyną wydaje się również być dobrym czynnikiem predykcyjnym nefropatii kontrastowej po zabiegach przezskórnej angioplastyki wieńcowej (*contrast induced nephropathy* – CIN). Stężenie NGAL zwiększa się już po 2 godz. w osoczu i po 4 godz. w moczu od momentu dożylnego podania środka kontrastowego [46]. Kliniczne znaczenie miało utrzymywanie się zwiększonego stężenia NGAL w późniejszych oznaczeniach, korelując z nasileniem uszkodzenia cewek nerkowych. Obecnie prowadzone jest prospektywne badanie kliniczne z randomizacją pod akronimem ANTI-CIN oceniające skuteczność intensywnego nawadniania dożylnego (3–4 ml/kg m.c./godz. 0,9-procentowego NaCl przez 6 godz.) w profilaktyce CIN w porównaniu ze standardową doustną podażą płynów w grupie pacjentów z dużym stężeniem NGAL bezpośrednio po koronarografii [47].

Niespodziewanie NGAL okazała się również skuteczna w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniu o nazwie Rancho Bernardo zwiększone stężenie NGAL wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca, niezależnie od obecności innych obciążań, takich jak np. CKD (HR = 1,33; 95% CI: 1,12–1,57) [48].

Istnieją również krytyczne doniesienia podważające użyteczność oznaczenia NGAL w przewidywaniu wystąpienia CSA-AKI. W opublikowanej niedawno pracy Perry i wsp. odnotowali, że jego oznaczenie w surowicy ma czułość równą zaledwie 38,7% i swoistość rzędu 81,5% [49], dlatego nie powinno być rutynowo stosowane u pacjentów kardiochirurgicznych jako samodzielny test diagnostyczny AKI. Sceptyczni w swej opinii są również autorzy doniesienia wskazującego na brak różnic w zdolności przewidywania AKI na podstawie stężenia kreatyniny (pole pod krzywą ROC – AUROC = 0,69; 95% CI: 0,59–0,79) i NGAL (AUROC = 0,67; 95% CI: 0,57–0,77) u pacjentów przyjmowanych w trybie nagłym do izby przyjęć z powodu ostrej niewydolności krążenia [50].

Głównym ograniczeniem powodującym trudność z wprowadzaniem NGAL do powszechnego użycia jest wysoka cena analizatorów biochemicznych oraz pojedynczych, jednorazowych zestawów do oznaczeń, mimo że zazwyczaj oparte są one na dość taniej technologii ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Komercyjny koszt jednokrotnego oznaczenia NGAL jest 4–5 razy wyższy niż koszt określenia osoczowego stężenia kreatyniny [51]. Możliwość odwrócenia niekorzystnej sekwencji zdarzeń prowadzącej do AKI poprzez odpowiednio wczesną interwencję pozwoliłaby uniknąć kosztów związanych z dłuższą hospitalizacją na oddziale intensywnej opieki pooperacyjnej czy z przewlekłym leczeniem nerkozastępczym. Choć refinansowanie leczenia nerkozastępczego dokonywane jest przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów, opiera się jedynie na liczbie dni wykonanej pro-

cedury, nie bierze pod uwagę kosztów leasingu (zakupu) sprzętu, zużytych płynów infuzyjnych czy niekiedy konieczności zaangażowania dodatkowego personelu. Powyższy problem został przeanalizowany pod względem ekonomicznym przez Shawa i wsp. [52]. Na przykładzie angielskiego systemu opieki zdrowotnej autorzy ci przedstawili analizę efektywności finansowej terapii z wykorzystaniem statystycznego modelu kohorty złożonej z hipotetycznych 67-letnich mężczyzn poddanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego (*coronary artery bypass graft* – CABG) [52]. Dowiedziono, że w warunkach brytyjskiej służby zdrowia terapia oparta na oznaczeniu NGAL wiązała się z lepszym rokowaniem, wyrażonym w formie lat życia skorygowanych jakością (*quality-adjusted life year* – QALY; 11,9 roku dla NGAL i 11,8 roku dla kreatyniny) oraz mniejszymi długofalowymi kosztami leczenia pojedynczego pacjenta, w porównaniu z rutynowo oznaczanymi parametrami nerkowymi (odpowiednio £4244 i £4672) [52]. W powyższym modelu statystycznym posłużono się analizą decyzyjną uwzględniającą dożywotnie wydatki na leczenie, takie jak koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, na oddziale kardiologii, opieki pielęgniarskiej, ewentualnej konsultacji nefrologicznej, oznaczenia stężenia NGAL i kreatyniny, monitorowania diurezy, zastosowania technik nerkozastępczych ciągłych, przewlekłego leczenia nerkozastępczego, leczenia zachowawczego przewlekłej choroby nerek oraz ewentualnego przeszczepienia nerki [52]. Zagadką pozostaje kwestia, w jak znacznym odsetku jest ona zgodna z polskimi realiami opieki zdrowotnej.

Pomimo obiecujących przesłanek konieczne jest zaplanowanie badań klinicznych, które pozwolą w realnych warunkach (nie tylko w modelu statystycznym) określić, czy odpowiednio wczesne leczenie nefroprotektoryjne, wdrożone na podstawie dynamiki lub zwiększenia stężenia NGAL, przyczyni się do zmniejszenia śmiertelności i kosztów leczenia pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych powikłanych AKI.

Cystatyna C

Cystatyna C już od pewnego czasu stanowi droższy, alternatywny do kreatyniny, laboratoryjny wykładnik czynności nerek, szczególnie u pacjentów pediatrycznych, a także osób starszych i wyniszczonych. Osoczowe stężenie tego 120-aminokwasowego polipeptydu pozostaje niezależne od masy ciała, stanu odżywienia, wieku czy też płci. Należy jednak podkreślić, że nadal nie określono wartości referencyjnych dla stężenia Cys-C pozwalających na pewne rozpoznanie, jak również wykluczenie choroby nerek.

Cystatyna C produkowana jest przez wszystkie komórki jądrzaste organizmu na względnie stałym poziomie. Ze względu na swoje małe rozmiary jest filtrowana przez błonę kłębuszka prawie w 100%, a następnie niemal w tym samym stopniu reabsorbowana i degradowana w komórkach kanalikula proksymalnego. Stężenie Cys-C w surowicy może zostać zaburzone u pacjentów z chorobą nowotworową, chorobami tarczycy oraz stosujących glikokortykoterapię. Należy przyjąć, że stężenie Cys-C przestaje być wiarygod-

nym miernikiem funkcji nerek u chorych z zakażeniami (przy zwiększonych stężeniach białka C-reaktywnego). Niezależnie od chorób nerek, zwiększone stężenie Cys-C wiązało się z większym ryzykiem zgonu i niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji osób starszych [53].

Cystatyna C ma być stosunkowo wczesnym markerem CSA-AKI, skuteczniejszym w przewidywaniu CSA-AKI niż kreatynina, jednak mniej przydatnym niż NGAL. W metaanalizie obejmującej 3336 chorych zwiększone stężenie Cys-C w 24. godz. po operacji pozwalało przewidzieć wystąpienie ostrego zespołu sercowo-nerkowego (OR = 23,5; 95% CI: 14,2–38,9) [54].

Lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą pozwala wykryć uszkodzenie nerek, zanim spadek GFR znajdzie odzwierciedlenie w zwiększeniu stężenia Cys-C czy kreatyniny w surowicy. Wysunięto więc hipotezę, że oba markery mogą się klinicznie uzupełniać. Niedawno przeprowadzone przez Haase i wsp. badanie nie potwierdziło jednak tej hipotezy [55].

Cząsteczka uszkodzenia nerek 1

Innym potencjalnym markerem uszkodzenia strukturalnego nerek i predyktorem niekorzystnego przebiegu pooperacyjnego może być tzw. cząsteczka uszkodzenia nerek (*kidney injury molecule 1* – KIM-1) [34, 36]. Jest to glikoproteina przezbłonowa zlokalizowana w komórkach części krętej cewki proksymalnej. W odpowiedzi na uszkodzenie KIM ulega ekspresji w cewce proksymalnej i odpowiada za transformację komórki kanalikula w komórkę fagocytarną. Cząsteczka uszkodzenia nerek bierze więc udział w procesach naprawczych oraz immunologicznych. Należy zaznaczyć, że w celach diagnostycznych KIM powinna być oznaczana jedynie w moczu. Na podstawie dostępnej metaanalizy dowiedziono, że czułość zwiększonego stężenia KIM w moczu oznaczanego po 12 godz. od operacji kardiologicznej w określaniu ryzyka CSA-AKI wyniosła 92–100%. Stężenie KIM-1 było szczególnie duże u pacjentów, u których później rozpoznano ostrą martwicę cewek (*acute tubular necrosis* – ATN) [56]. Należy podkreślić, że stężenie KIM-1 wzrasta później niż NGAL, co toruje drogę koncepcji oznaczania zestawu markerów. W odróżnieniu od cystatyny C KIM-1 oznaczana 12 godz. po operacji znacząco wzmacniała zdolność predykcyjną NGAL w określaniu ryzyka wystąpienia CSA-AKI [56].

Interleukina 18

Interleukina 18 (IL-18) to prozapalna cytokina wydalana z moczem krótko po uszkodzeniu nerek. Jest wydzielana przez uszkodzone komórki nabłonka cewek. Indukuje ona powstawanie nacieku zapalnego oraz stymuluje limfocyty T i NK do produkcji interferonu gamma. Cytokina ta jest zarówno mediatorem, jak i markerem AKI. Największe stężenia IL-18 w moczu obserwuje się po ok. 6 godz. od zadziałania szkodliwego czynnika na nerki [34, 36].

W tym miejscu należy przywołać wyniki metaanalizy, w której wykazano, że zwiększenie stężenia IL-18 w moczu w 6. godz. po operacji korelowało z wydłużeniem czasu ho-

spitalizacji, ryzykiem wystąpienia AKI (OR = 6,8), rozpoczęcia dializoterapii, a także zgonu [41].

Wyniki badania opublikowanego przez Krawczeski i wsp. bardzo optymistycznie oceniają szansę łącznego wykorzystania różnych markerów. Do analizy zostało włączonych 220 dzieci poddanych operacjom w krążeniu pozaustrojowym. Poszczególne oznaczenia wykonywano sekwencyjnie: NGAL po 2 godz., IL-18 i L-FABP (*liver fatty acid-binding protein*) po 6 godz., KIM-1 po 12 godz. Łączna analiza stężenia powyższych markerów okazała się bardziej skuteczna niż analiza pojedynczych oznaczeń. Potwierdzono tym samym słuszność hipotezy podnoszącej konieczność oznaczania panelu markerów dla wczesnego prognozowania wystąpienia AKI z dużą czułością i swoistością [57]. Niestety, wykonywanie licznych oznaczeń wiąże się z dużymi kosztami.

Podsumowanie

Ogromne zainteresowanie oznaczaniem nowych markerów nerkowych doprowadziło do znaczącego rozwoju wiedzy na temat wczesnych czynników predykcyjnych zespołu sercowo-nerkowego. Niestety, zakrojone na szeroką skalę badania wciąż nie idą w parze ze zmniejszeniem śmiertelności i odzwierciedlają bezsilność klinicystów wobec zwalczania konsekwencji ostrego zespołu sercowo-nerkowego. Największe nadzieje wiąże się z białkiem NGAL. Żaden z poznanych markerów nie jest jednak tak swoistym i czułym wyznacznikiem AKI jak troponiny w rozpoznawaniu niedokrwienia mięśnia sercowego. Dlatego prawdopodobnie konieczne będzie oznaczanie więcej niż jednego markera i powtarzanie oznaczeń celem wczesnego wykrycia uszkodzenia nerek. Takie postępowanie powinno pozwolić na rozpoznanie ostrego uszkodzenia nerek, zanim dojdzie do zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy i odpowiednio wczesne wdrożenie terapii. Warto nadmienić, że aktualnie prowadzone jest badanie CARRESS-HF (*Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure*) porównujące leczenie diuretykami w dawce dostosowanej do aktualnego poziomu nawodnienia oraz nerkozastępcze techniki ciągłe (*Continuous Renal Replacement Therapy* – CRRT) u pacjentów przyjmowanych z powodu ostrej niewydolności krążenia z rozwijającym się ostrym zespołem sercowo-nerkowym [58]. Niestety, w przytoczonym badaniu kryterium włączenia stanowi zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, a nie opublikowano dotąd wyników innych prospektywnych badań z randomizacją oceniających kliniczne korzyści z terapii wdrożonej na podstawie oznaczenia nowych biomarkerów AKI.

Piśmiennictwo

1. Moxon, Dr. Guy's Hospital (Department of Morbid Anatomy). Notes of autopsies of-I. Hemiplegia from embolus; renal disease. II. Pulmonary apoplexy from embolus; phthisis. III. Hypertrophy and dilation of the heart; thickening of midsized systemic arteries. *Lancet* 1868; 91: 498-499.
2. Henry C. Hypertension; high arterial pressure (arterio-sclerosis and cardio-renal conditions). *Indian Med Rec* 1946; 66: 135.
3. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-1539.

4. Ismail Y, Kasmikha Z, Green HL, McCullough PA. Cardio-renal syndrome type 1: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol* 2012; 32: 18-25.
5. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1142-1148.
6. Swaminathan M, Hudson CC, Phillips-Bute BG, Patel UD, Mathew JP, Newman MF, Milano CA, Shaw AD, Stafford-Smith M. Impact of early renal recovery on survival after cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 1098-1104.
7. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1970-1974.
8. Jois P, Mebazaa A. Cardio-renal syndrome type 2: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol* 2012; 32: 26-30.
9. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36 (1 Suppl): S75-S88.
10. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703-771.
11. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; 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.
12. Wyckoff T, Augoustides JG. Advances in acute kidney injury associated with cardiac surgery: the unfolding revolution in early detection. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: 340-345.
13. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
14. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, O'Connor CM, Rich MW, Stevenson LW, Young J, Krumholz HM. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 136-141.
15. Robert AM, Kramer RS, Dacey LJ, Charlesworth DC, Leavitt BJ, Helm RE, Hernandez F, Sardella GL, Frumiento C, Likosky DS, Brown JR; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: a comparison of two consensus criteria. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1939-1943.
16. Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA, Schaff HV. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* 2011; 15: R16.
17. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Bordonali T, Bugatti S, Danesi R, Fontanella B, Lombardi C, Milani P, Verzura G, Cotter G, Dittrich H, Massie BM, Dei Cas L. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 188-195.
18. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, Krumholz HM. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1987-1996.
19. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Secular trends in renal dysfunction and outcomes in hospitalized heart failure patients. *J Card Fail* 2006; 12: 257-262.
20. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010; 122: 265-272.
21. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 8-18.
22. Rosner MH, Ronco C, Okusa MD. The role of inflammation in the cardio-renal syndrome: a focus on cytokines and inflammatory mediators. *Semin Nephrol* 2012; 32: 70-78.
23. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-553.
24. Chuasuwana A, Kellum JA. Cardio-renal syndrome type 3: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol* 2012; 32: 31-39.
25. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 1913-1917.
26. House AA. Cardio-renal syndrome type 4: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Semin Nephrol* 2012; 32: 40-48.
27. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953-960.
28. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, Salive M, Jones CP, Agostino LY. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 992-999.
29. Stompór T, Małyżko J, Kaczmarek A. Przewlekła niewydolność nerek: nowe wyzwania dla publicznej służby zdrowia. *Nefrol Dial Pol* 2005; 9: 45-52.
30. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5 Suppl 3): S112-S119.
31. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-S266.
32. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
33. Soni SS, Ronco C, Pophale R, Bhansali AS, Nagarik AP, Barnela SR, Saboo SS, Raman A. Cardio-renal syndrome type 5: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol* 2012; 32: 49-56.
34. Sudnik U, Bachórzewska-Gajewska H, Dobrzycki S, Małyżko J. Przewlekła choroba nerek u pacjenta kardiologicznego. Możliwości oceny funkcji nerek w codziennej praktyce lekarskiej. *Kardiologia Oparta na Faktach* 2010; 3: 302-312.
35. Ho J, Reslerova M, Gali B, Nickerson PW, Rush DN, Sood MM, Bueti J, Komenda P, Pascoe E, Arora RC, Rigatto C. Serum creatinine measurement immediately after cardiac surgery and prediction of acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 196-201.
36. Iyngkaran P, Schneider H, Devarajan P, Anavekar N, Krum H, Ronco C. Cardio-renal syndrome: new perspective in diagnostics. *Semin Nephrol* 2012; 32: 3-17.
37. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefs M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534-2543.
38. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 407-413.
39. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007; 71: 967-970.
40. Koch AM, Dittrich S, Cesnjevar R, Rüffer A, Breuer C, Glöckler M. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured in consecutive patients after congenital heart surgery using point-of-care technology. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 13: 133-136.
41. de Geus HR, Bakker J, Lesaffre EM, le Noble JL. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 907-914.
42. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, Edelstein CL, Devarajan P, Patel UD, Zappitelli M, Krawczeski CD, Passik CS, Swaminathan M, Garg AX; TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1748-1757. 2011; 10: 260-271.
43. Przybyłowski P, Małyżko J, Małyżko J. Chronic kidney disease in prevalent orthotopic heart transplant recipients using a new CKD-EPI formula. *Ann Transplant* 2010; 15: 32-35.
44. Przybyłowski P, Małyżko J, Małyżko JS. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin correlates with kidney function in heart allograft recipients. *Transplant Proc* 2010; 42: 1797-1802.
45. Przybyłowski P, Małyżko J, Małyżko J. Kidney function assessed by eGFR, cystatin C and NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) in relation to age in heart allograft recipients. *Med Sci Monit* 2010; 16: CR440-CR444.
46. Bachórzewska-Gajewska H, Małyżko J, Sitniewska E, Małyżko JS, Pawlak K, Mysliwiec M, Lawnicki S, Szmítkowski M, Dobrzycki S. 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.

47. Schilcher G, Ribitsch W, Otto R, Portugaller RH, Quehenberger F, Truschnig-Wilders M, Zweiker R, Stiegler P, Brodmann M, Weinhandl K, Horina JH. Early detection and intervention using neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) may improve renal outcome of acute contrast media induced nephropathy: a randomized controlled trial in patients undergoing intra-arterial angiography (ANTI-CIN Study). *BMC Nephrol* 2011; 12: 39.
48. Daniels LB, Barrett-Connor E, Clopton P, Laughlin GA, Ix JH, Maisel AS. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with cardiovascular disease and mortality in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1101-1109.
49. Perry TE, Muehlschlegel JD, Liu KY, Fox AA, Collard CD, Shernan SK, Body SC, CABG Genomics Investigators. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute postoperative kidney injury in adult cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2010; 110: 1541-1547.
50. Breidthardt T, Socrates T, Drexler B, Noveanu M, Heinisch C, Arenja N, Klima T, Züsli C, Reichlin T, Potocki M, Twerenbold R, Steiger J, Mueller C. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of acute kidney injury in acute heart failure. *Crit Care* 2012; 16: R2.
51. Hoelzel-Biotech. Cost effectiveness of assessment of the NGAL concentration. <http://www.hoelzel-biotech.com/produkte/detail/nr/e91388hu-elisa-kit-for-neutrophil-gelatinase-associated-lipocalin-ngal.html> 496,25
52. Shaw AD, Chalfin DB, Kleintjens J. The economic impact and cost-effectiveness of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiac surgery. *Clin Ther* 2011; 33: 1713-1725.
53. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049-2060.
54. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 356-365.
55. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Ma Q, Bennett MR, Möckel M, Matalanis G, Dragun D, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 124-130.
56. Huang Y, Don-Wauchope AC. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011; 10: 260-271.
57. Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, Wang Y, Piyaphanee N, Ma Q, Bennett M, Devarajan P. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2301-2309.
58. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Redfield MM, Felker GM, O'Connor CM, Chen HH, Rouleau JL, Givertz MM, Semigran MJ, Mann D, Deswal A, Bull DA, Lewinter MM, Braunwald E. Cardiorenal rescue study in acute decompensated heart failure: rationale and design of CARRESS-HF, for the Heart Failure Clinical Research Network. *J Card Fail* 2012; 18: 176-182.