

Ostre uszkodzenie nerek związane z zabiegami kardiologicznymi – współczesne spojrzenie na problem

Cardiac surgery-associated acute kidney injury: a contemporary approach to the problem



Sławomir Jander¹, Anna Ledakowicz-Polak², Ryszard Jaszewski¹, Marzenna Zielińska²

¹Klinika Kardiologii i Katedry Kardiologii i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Katedry Kardiologii i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kardiologia i Torakochirurgia Polska 2011; 4: 457–461

Streszczenie

Częstość występowania ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów poddawanych zabiegom kardiologicznymi (ang. *cardiac surgery associated acute kidney injury* – CSA-AKI) wynosi we wczesnym okresie pooperacyjnym do 30% i ma tendencję wzrostową. Śmiertelność wśród chorych dotkniętych tym powikłaniem jest nawet pięciokrotnie wyższa niż u pacjentów wolnych od CSA-AKI. Duże nadzieje na poprawę wyników leczenia CSA-AKI pokłada się w szerszym niż dotychczas stosowaniu terapii nerkozastępczej (ang. *renal replacement therapy* – RRT). Największym wyzwaniem wydaje się opracowanie standardów wczesnego wdrażania RRT, ponieważ kierowanie się takimi parametrami jak stężenie kreatyniny w osoczu lub diureza godzinowa jest niewystarczające. W tym celu bada się przydatność wielu substancji oznaczanych w osoczu lub w moczu jako tzw. biomarkerów AKI. Do najbardziej obiecujących biomarkerów można zaliczyć: cystatinę C, lipokalinę związaną z żelatynazą neutrofilów (ang. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* – NGAL), interleukinę 18 (IL-18) oraz cząsteczkę uszkodzenia nerek (ang. *kidney injury molecule-1* – KIM-1). Jednakże wystąpienie CSA-AKI wiąże się z istotnym pogorszeniem rokowania, wydłużeniem czasu hospitalizacji i wzrostem kosztów leczenia.

Słowa kluczowe: ostre uszkodzenie nerek, zabiegi kardiologiczne, terapia nerkozastępcza, biomarkery.

Abstract

A prevalence of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI) is even up to 30% in the early post-operative course. A mortality rate in patients with this complication is as much as 5-fold higher than in those free from CSA-AKI. Great hopes for an improvement of CSA-AKI patients' outcomes can be pinned on a wider use of renal replacement therapy (RRT). The biggest challenge for today is to establish the standards of early implementation of RRT because further reliance on such parameters as plasma creatinine level or urinary output seems to be inadequate. The number of substances determined either in plasma or in urine has been investigated as potential biomarkers of AKI. The most promising are cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), interleukin 18 (IL-18) and kidney injury molecule-1 (KIM-1). Nevertheless, the occurrence of CSA-AKI is associated with significant prognosis deterioration, lengthening of the hospitalization period and increasing treatment costs.

Key words: cardiac surgery-associated, acute kidney injury, renal replacement therapy, biomarkers.

Adres do korespondencji: dr n. med. Sławomir Jander, Klinika Kardiologii i Katedry Kardiologii i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Sterlinga 1/3, 91-425 Łódź, tel. +48 42 633 15 58, faks +48 42 664 43 40, e-mail: slawomirjander@poczta.onet.pl

Wstęp

W ostatniej dekadzie zrewidowano poglądy dotyczące znaczenia zaburzeń funkcji nerek u chorych wymagających intensywnej terapii medycznej, w tym u pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych. Stwierdzono, że nawet niewielkie zwiększenie stężenia w osoczu kreatyniny (rzędu 0,3 mg/dl) w tej grupie chorych wiąże się z istotnym pogorszeniem rokowania [1–4]. Stąd obok pojęcia klasycznej ostrej niewydolności nerek (ONN), z jej postacią przednerkową, nerkową i pozanerkową, które odnosi się raczej do bardzo zaawansowanego stadium upośledzenia czynności tego narządu, pojawił się termin ostre uszkodzenie nerek (ang. *acute kidney injury* – AKI).

Ostre uszkodzenie nerek

Ostre uszkodzenie nerek definiowane jest jako nagłe (występujące w ciągu 48 godz. od wystąpienia czynnika szkodliwego) upośledzenie ich funkcji z nagromadzeniem w organizmie azotowych i nieazotowych produktów przemiany materii i toksyn, prowadzące do głębokich zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej. Kryterium rozpoznania AKI jest zwiększenie stężenia osoczowej kreatyniny o ponad 50% lub o ponad 0,3 mg/dl w stosunku do wartości wyjściowej, lub zmniejszenie diurezy poniżej 0,5 ml/kg m.c./godz., utrzymujące się przez ponad 6 godz. Do czynników uszkadzających nerki zalicza się m.in. niedokrwienie, mediatory stanu zapalnego i leki nefrotoksyczne [5, 6]. Powikłanie to rozwija się u ok. 5% pacjentów hospitalizowanych, w tym u 30–50% pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM). Ostre uszkodzenie nerek występuje najczęściej u chorych z posoczną, po zastosowaniu radiologicznych środków kontrastowych i po zabiegach kardiochirurgicznych. Około 10% chorych z AKI wymaga zastosowania terapii nerkozastępczej (ang. *renal replacement therapy* – RRT). Śmiertelność wśród chorych z AKI sięga 30% i jest nawet pięciokrotnie większa w porównaniu z pacjentami wolnymi od tego powikłania [1–7].

U zdecydowanej większości chorych (80%) do rozwoju AKI prowadzi ostra martwica kanalików (ang. *acute tubular necrosis* – ATN). Dochodzi do niej na skutek wzmożonej apoptozy komórek kanalików nerkowych. Znacznie rzadziej przyczyną AKI jest ostra choroba kłębuszków czy też miąższu. Ostra martwica kanalików i AKI nie są jednak synonimami, ponieważ dokonanie rozpoznania ATN wymaga, w przeciwieństwie do AKI, wykonania badania histopatologicznego [4, 5, 8].

Ostre uszkodzenie nerek związane z zabiegami kardiochirurgicznymi

Przedstawione powyżej powikłanie stanowi istotny problem u chorych poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym i ma nawet osobną nazwę: ostre uszkodzenie nerek związane z zabiegami kardiochirurgicznymi (ang. *cardiac surgery associated acute kidney injury* – CSA-AKI) [8–10]. Częstość występowania tego powikłania we wczesnym okresie pooperacyjnym może wynosić nawet do 30% i ma tendencje wzrostowe, spowodowane m.in. zwiększeniem populacji chorych opero-

wanych w podeszłym wieku oraz chorych ze współistniejącą cukrzycą i/lub przewlekłą niewydolnością nerek. Cruz i wsp. do czynników predykcyjnych wystąpienia CSA-AKI zaliczają: przedoperacyjny wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate* – GFR) poniżej 60 ml/min/1,73 m², przedoperacyjną frakcję wyrzutową lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction* – LVEF) poniżej 35%, zabieg ze wskazań nagłych, wstrząs kardiogeny, zawał mięśnia sercowego przebyty do 7 dni przed operacją, istotne zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, zastoinową niewydolność serca wymagającą stosowania leków moczopędnych lub inotropowych oraz czas krążenia pozaustrojowego powyżej 3 godz. [11]. Wystąpienie AKI istotnie pogarsza rokowanie, zwiększając chorobowość i śmiertelność, oraz znacznie wydłuża czas zarówno pobytu na OIOM-ie, jak i hospitalizacji ogólnej. Zwiększa również istotnie koszty leczenia [7, 12, 13].

Patogeneza AKI u pacjentów kardiochirurgicznych jest złożona. Jednym z mechanizmów prowadzących do rozwoju AKI jest niedokrwienie wynikające z hipowolemii, wahań ciśnienia tętniczego, mikrozatorowości i zastosowania katecholamin obkurczających, m.in. tętniczki doprowadzające kłębuszków nerkowych, co prowadzi do spadku GFR. Innym mechanizmem jest zespół układowej odpowiedzi zapalnej (ang. *systemic inflammatory response syndrome* – SIRS), związany bezpośrednio z użyciem krążenia pozaustrojowego (KPU). Kontakt krwi ze sztuczną powierzchnią (dreny, oksygenator) prowadzi do aktywacji czynnika Hagemana, a w konsekwencji do uruchomienia wewnątrzprochodnej kaskady krzepnięcia, układu kalikreiny oraz fibrylizacji. Dochodzi również do aktywacji układu dopełniacza – zarówno na drodze klasycznej, jak i alternatywnej. Jednocześnie następuje aktywacja płytek z ich agregacją i adhezją, granulocytów obojętnochnych oraz komórek śródbłonna. Uwolnione zostają liczne mediatory procesu zapalnego, takie jak m.in. IL-6, IL-8, czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor* – TNF) oraz powstają wolne rodniki tlenowe, których działanie cytotoksyczne stanowi istotę SIRS. Kolejnym mechanizmem związanym z KPU jest mechaniczne uszkodzenie erytrocytów, wynikające z działania tzw. sił ścinających (ang. *shear forces*), występujących przy pracy pomp perystaltycznych. Hemoglobina, pojawiająca się w osoczu w wyniku hemolizy, z jednej strony może wytrącać się w cewkach nerkowych, z drugiej jest źródłem wolnego żelaza o silnych właściwościach oksydoredukcyjnych, którego obecność nasila proces tworzenia wolnych rodników i dalszego uszkodzenia komórek nerkowych [8, 9, 14–17].

Obecnie do rozpoznania i oceny stopnia zaawansowania AKI powszechnie stosuje się dwie skale: RIFLE [(R – ryzyko (ang. *risk*); I – uszkodzenie (ang. *injury*), F – niewydolność (ang. *failure*), L – utrata funkcji (ang. *loss of function*), E – schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end-stage kidney disease*)] – 5-stopniowa oraz AKIN (ang. *Acute Kidney Injury Network*) – 3-stopniowa, przy czym trzy pierwsze stopnie skali RIFLE (ryzyko, uszkodzenie, niewydolność) odpowiadają kolejnym stopniom skali AKIN. Obie opierają się na zwiększeniu stężenia kreatyniny w osoczu oraz spadku diurezy godzinowej. Dwa ostatnie stopnie skali RIFLE oznaczają całkowitą

utrata czynności nerek wymagającą przewlekłej dializoterapii, odpowiednio powyżej 4 tygodni (utrata funkcji) i powyżej 3 miesięcy (schyłkowa niewydolność nerek) [4–6, 16].

Terapia nerkozastępcza może być ciągła lub przerywana i opierać się na dializie (wykorzystującej mechanizm dyfuzji) lub hemofiltracji (opartej o zjawisko konwekcji). W przypadku pacjentów kardiochirurgicznych metodą z wyboru wydaje się ciągła hemofiltracja lub hemodiafiltracja, umożliwiająca optymalną kontrolę hemodynamiczną oraz eliminację średniocząsteczkowych substancji, do których należą wspomniane wyżej mediatory stanu zapalnego. Największą wadą tej formy RRT są jej wysokie koszty (płyny, pracochłonność). Obecnie brak jest standardowych kryteriów wskazujących na optymalny moment do rozpoczęcia RRT, w okresie jeszcze przed rozwinięciem się ciężkich objawów i powikłań AKI. Zbyt późne włączenie RRT jest w wielu przypadkach mało skuteczne i tylko w niewielkim stopniu poprawia rokowanie w AKI. Z drugiej strony, zbyt wczesne i zbyt szerokie stosowanie RRT nie jest korzystne ze względu na wysokie koszty i inwazyjny charakter terapii (potencjalne powikłania heparynizacji, ryzyko infekcji), a także stosunkowo małą dostępność tej metody w Polsce [2, 16, 18].

Warto podkreślić, że zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu i odpowiadające mu zmniejszenie GFR stanowią późne objawy AKI, pojawiające się w 2.–3. dobie od zadziałania czynnika uszkodzającego i świadczą o znacznym (50-procentowym) i często już nieodwracalnym zmniejszeniu liczby czynnych nefronów. Na tym etapie wdrożenie właściwego leczenia, w tym RRT, jest już często spóźnione i mniej efektywne. Słabą stroną kryterium rozpoznawania AKI, jakim jest stężenie kreatyniny, jest jego podatność na wpływ czynników pozanerkowych, takich jak: wiek, płeć, masa mięśniowa, stopień nawodnienia i sposób odżywiania.

W związku z powyższym, trwają poszukiwania tzw. biomarkerów uszkodzenia nerek – osoczkowych czy też wydalanych z moczem – pozwalających przewidzieć wystąpienie AKI. Można przypuszczać, że wczesna identyfikacja chorych, u których dojdzie do rozwoju uszkodzenia nerek, będzie kluczowa dla wdrożenia natychmiastowych działań leczniczych ograniczających dalszy postęp uszkodzenia, a polegających na: optymalnej kontroli parametrów hemodynamicznych w celu poprawy perfuzji nerkowej, unikaniu leków nefrotoksycznych oraz zapobieganiu i zwalczaniu infekcji. Analiza dynamiki zmian stężenia badanych biomarkerów może ułatwić także decyzję o rozpoczęciu RRT.

Biomarkery ostrego uszkodzenia nerek

Idealny biomarker uszkodzenia nerek powinien charakteryzować się wysoką specyficznością narządową, rozpoznawać etiologię AKI, korelować z histopatologicznym biopłatem nerek, mieć wysoką czułość umożliwiającą jak najwcześniejsze wykrycie AKI oraz monitorowanie jego progresji lub regresji oraz stopnia zaawansowania choroby. Powinien być również oznaczany szybkimi, dokładnymi, tanimi i ogólnodostępnymi metodami laboratoryjnymi, a sposób uzyskania materiału powinien być jak najmniej inwazyjny dla pacjenta [19].

Ogólnie dostępne w tej chwili biomarkery AKI można podzielić na oznaczane we krwi i w moczu. Do tych pierwszych zalicza się, oprócz azotu mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, takie substancje, jak: lipokalina związana z żelatynazą neutrofilów (ang. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* – NGAL), cystatyna C i kwas moczowy. W moczu oznacza się kilka grup substancji: enzymy pochodzenia nerkowego [fosfataza alkaliczna, gamma-glutamylotranspeptydaza, aminopeptydaza alaninowa, izoenzymy transferazy glutationowej (GST alfa i pi), N-acetylo-beta-D-glikozaminidaza (NAG)]; białka osoczkowe o niskiej masie cząsteczkowej (alfa-1-mikroglobulina, beta-2-mikroglobulina, białko wiążące retinol, cystatyna C) oraz markery specyficznie produkowane w nerce w AKI [białko wydzielnicze bogate w cysteinę, NGAL, cząsteczka uszkodzenia nerek (ang. *kidney injury molecule-1* – KIM-1)]. Osobną grupę substancji stanowią cytokiny i hemokiny, czyli mediatory stanu zapalnego, które mogą być oznaczane zarówno w osoczu, jak i w moczu. Należą do nich IL-6, IL-8 i IL-18 oraz czynnik stymulujący wzrost czerniaka [onkogen związany ze wzrostem alfa (ang. *growth-related oncogene* – GRO-alfa)], będący ludzkim analogiem mysiej hemokiny KC. Ponadto znaczenie mają również białka strukturalne i funkcjonalne kanalik nerkowego (F-aktyna, izoforma 3 wymiennika sodowo-wodorowego) [11, 19, 20].

Ze względu na złożoność problematyki związanej z AKI oczywiste jest, że nie istnieje jeden uniwersalny „superbiomarker” i konieczne jest tworzenie tzw. paneli markerów oznaczanych w surowicy i w moczu w określonym celu. I tak np. do różnicowania i wczesnego diagnozowania AKI proponuje się oznaczanie cystatyny C w surowicy oraz IL-18, nystatyny C i KIM-1 w moczu. Do prognozowania utrzymywania się AKI – zwiększenie stężenia aktywności, IL-6 i IL-8 w moczu. Do oceny ostrości przebiegu AKI – zwiększenie aktywności NAG i KIM-1 w moczu. Wreszcie do prognozowania śmiertelności w przebiegu AKI – zwiększenie stężenia KIM-1 i IL-18 oraz aktywności NAG w moczu.

Jak wynika z ostatnich badań, dobrymi wczesnymi markerami AKI u chorych kardiochirurgicznych mogą okazać się: cystatyna C i NGAL oznaczane w osoczu oraz KIM-1 i IL-18 oznaczane w moczu. Charakteryzują się one wspólną, niezmiernie cenną cechą, jaką jest ich wzmożone uwalnianie już w „przedklinicznym” stadium choroby, w kilka godzin po zadziałaniu czynnika uszkodzającego nerki. Wiedza o zachowaniu się wymienionych biomarkerów w okresie okołoperacyjnym u chorych leczonych kardiochirurgicznie jest jednak na tę chwilę niezwykle uboga [9, 11, 19–24].

Przegląd biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek mających szczególne zastosowanie u chorych po zabiegach kardiochirurgicznych

Cystatyna C jest nieglikozylowanym białkiem o masie 13,3 kDa, endogennym inhibitorem proteinaz cysteinowych, produkowanym i uwalnianym do krwi w stałym tempie przez wszystkie komórki jądrzaste. Stężenie cystatyny C w surowicy jest niezależne od wieku, płci, rasy, masy i stanu nawodnienia. Jej stężenie może być mierzone prostą metodą nefelometryczną. Stosunkowo mała masa i dodatni ładunek

nek elektryczny ułatwiają filtrację kłębuszkową tego białka do moczu pierwotnego. W kanalikach proksymalnych ulega ono całkowitej reabsorpcji i katabolizmowi. Cystatyna C jest wczesnym markerem AKI. Za jej pomocą dysfunkcję nerek można wykryć 24–48 godz. wcześniej niż za pomocą kreatyniny. Nadaje się również do monitorowania rozwoju AKI. Wadą cystatyny C jest niska specyficzność diagnostyczna dla AKI, ponieważ jest ona raczej markerem filtracji kłębuszkowej niż uszkodzenia kanalików [16, 19, 20].

Lipokalina związana z żelatyną neutrofilów jest białkiem o masie 25 kDa. We wczesnym okresie AKI lipokalina kumuluje się w 2 odrębnych pulach: w łożysku naczyniowym i w nerce. Zwiększenie stężenia NGAL w surowicy wynika z jej zwiększonej produkcji przez komórki odpowiedzi immunologicznej (neutrofile, makrofagi) zlokalizowane w nerkach oraz ze spadku jej klirensu wynikającego ze zmniejszenia GFR w przebiegu AKI. Oznaczana w osoczu NGAL wykazuje właściwości czułego, specyficznego markera diagnostycznego i rokowniczego AKI. Jej stężenie w surowicy powyżej 25 µg/l świadczy o rozwoju AKI u dzieci [11, 19, 20, 22–24].

Interleukina 18 jest cytokiną prozapalną, będącą mediatorem zapalenia i uszkodzenia wielu tkanek w wyniku niedotlenienia. Pełni również funkcję atraktanta dla neutrofilów. W przebiegu AKI IL-18, aktywowana za pośrednictwem kaspazy-1, odpowiada za uszkodzenie komórek kanalików proksymalnych, niezależnie od roli neutrofilów. Interleukina 18 oznaczana w moczu jest wczesnym (pozwala rozpoznać AKI na 24–48 godz. przed kryteriami RIFLE), dokładnym i niedrogim markerem AKI o etiologii niedokrwiennej i neurotoksycznej, pozwalającym dodatkowo różnicować te postacie dysfunkcji nerek od azotemii przednerkowej, przewlekłej niewydolności nerek czy infekcji. Czułość i specyficzność IL-18 w moczu dla diagnozowania AKI u ludzi wynosi ponad 90%. Ważną zaletą tego badania jest jego rola predykcyjna dotycząca niekorzystnego rozwoju choroby i prawdopodobieństwa zgonu [19–21, 24].

Cząsteczka uszkodzenia nerek jest białkiem pochodzenia kanalikowego – typem 1. glikoproteiny transbłonowej z ektodomeną. Zewnątrzkomórkowa ektodomena KIM-1, odszczepiona przez metaloproteiny i wydalona do moczu w warunkach niedotlenienia lub ostrego uszkodzenia komórek kanalików proksymalnych, jest ilościowym markerem AKI. Wykazano przynajmniej pięciokrotne zwiększenie stężenia KIM-1 w moczu już pierwszego dnia po zadziałaniu czynnika uszkadzającego, podczas gdy zwiększenie azotu mocznika i kreatyniny w surowicy następowało dopiero trzeciego dnia. Znaczne zwiększenie KIM-1 w moczu występuje już w kilka godzin po zabiegu kardiochirurgicznym. Duże stężenie KIM-1 w moczu przemawia za złym rokowaniem [19, 20].

Podsumowanie

Ostre uszkodzenie nerek jako powikłanie zabiegu kardiochirurgicznego stanowi bardzo istotny problem zarówno dla pacjenta, jak i personelu medycznego. Jego wystąpienie wiąże się ze znacznym pogorszeniem rokowania, wydłużeniem czasu hospitalizacji, wzrostem kosztów leczenia.

Ważkość problemu, jaki stanowi rozwój CSA-AKI, powoduje coraz większe zainteresowanie tym tematem.

W ośrodku autorów również zespół kardiochirurgów i anestezjologów, oceniając stan każdego pacjenta zakwalifikowanego do operacji kardiochirurgicznej, zwraca szczególną uwagę na ryzyko wystąpienia CSA-AKI i na każdym etapie prowadzi działania mające na celu zminimalizowanie częstości tego powikłania. Dbanie o prawidłową perfuzję nerek, gospodarkę wodno-elektrolitową i równowagę kwasowo-zasadową, kontrola ciśnienia systemowego, odpowiedni dobór amin katecholowych, zwalczanie, a nawet zapobieganie infekcji – są podstawą tych działań. Istotna i dyskusyjna jest kwalifikacja pacjentów do leczenia nerkozastępczego oraz czas jego rozpoczęcia. W tym przypadku wielokrotnie występuje różnica zdań między kardiochirurgami, anestezjologami i internistami pracującymi w tym samym ośrodku klinicznym. Z obserwacji wynika, że u pacjentów z przedoperacyjną niewydolnością nerek wczesne zastosowanie RRT, nawet już podczas zabiegu, wydaje się korzystne w zapobieganiu rozwojowi CSA-AKI.

Nie można także poprzestawać na tym, że dziś dysponuje się narzędziami do skutecznego zastąpienia niewydolnych nerek w sytuacjach tego wymagających. Należy również szukać sposobów, by problemom takim zapobiegać wcześniej, a gdy już wystąpią – by szybko je wykrywać i leczyć. Wydaje się, iż zastosowanie kryteriów RIFLE lub AKIN istotnie poprawiłoby identyfikację oraz monitorowanie pacjentów, którzy doświadczyli CSA-AKI. W codziennej praktyce należy także pamiętać o kosztach ekonomicznych. W opinii autorów zatem niezwykle ważne dla praktyki klinicznej jest wyodrębnienie, w oparciu o przeprowadzone badania kliniczne, ściśle zdefiniowanych populacji pacjentów, u których uzasadnione będzie rutynowe wykonywanie określonych oznaczeń laboratoryjnych, w tym biomarkerów AKI i precyzyjne monitorowanie czynności nerek. W grupie tej najprawdopodobniej znaleźliby się m.in. chorzy starsi, z przewlekłą niewydolnością nerek, obciążeni chorobami systemowymi, w tym cukrzycą, z niską LVEF, poddawani przed zabiegiem procedurom z użyciem radiologicznych środków kontrastowych, operowani w trybie pilnym oraz we wstrząsie kardiogenym, jak również ci, u których czas KPU przekroczył 3 godz. Jednakże obecnie trudno jest stworzyć jednoznaczny algorytm postępowania u tego typu chorych ze względu na to, że wciąż trwają liczne prace, także w ośrodku autorów, w których wysiłki badaczy skupione są na doskonaleniu metod wczesnego diagnozowania CSA-AKI, poszukiwaniu najlepszego biomarkera CSA-AKI oraz na wdrażaniu postępowania profilaktycznego i leczniczego.

Piśmiennictwo

1. Hoste EA, Cruz DN, Davenport A, Mehta RL, Piccini P, Tetta C, Viscovo G, Ronco C. The epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 158-165.
2. Nicoara A, Patel UD, Phillips-Bute BG, Shaw AD, Stafford-Smith M, Milano CA, Swaminathan M. Mortality trends associated with acute renal failure requiring dialysis after CABG surgery in the United States. *Blood Purif* 2009; 28: 359-363.

3. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 961-973.
4. Kellum JA, Hoste EA. Acute kidney injury: epidemiology and assessment. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008; 241: 6-11.
5. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-818.
6. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettilä V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 542-546.
7. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365-3370.
8. Bellomo R, Auriemma S, Fabbri A, D'Onofrio A, Katz N, McCullough PA, Ricci Z, Shaw A, Ronco C. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs* 2008; 31: 166-178.
9. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2024-2033.
10. Thakar CV, Yared JP, Worley S, Cotman K, Paganini EP. Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery. *Kidney Int* 2003; 64: 239-246.
11. Cruz DN, Ronco C, Katz N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for detecting cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 1101-1106.
12. 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.
13. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, Bihorac A. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009; 119: 2444-2453.
14. Hix JK, Thakar CV, Katz EM, Yared JP, Sabik J, Paganini EP. Effect of off-pump coronary artery bypass graft surgery on postoperative acute kidney injury and mortality. *Crit Care Med* 2006; 34: 2979-2983.
15. 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.
16. Kokot M, Duława J. AKI – ostre uszkodzenie nerek – współczesne spojrzenie na zagadnienie ostrej niezapalnej niewydolności nerek. *Nephrol Dial Pol* 2009; 13: 164-170.
17. Aregger F, Wenaweser P, Hellige GJ, Kadner A, Carrel T, Windecker S, Frey FJ. Risk of acute kidney injury in patients with severe aortic valve stenosis undergoing transcatheter valve replacement. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2175-2179.
18. Elahi M, Asopa S, Pflueger A, Hakim N, Matata B. Acute kidney injury following cardiac surgery: impact of early versus late haemofiltration on morbidity and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 854-863.
19. Lisowska-Myjak B. Laboratoryjne wskaźniki ostrego uszkodzenia nerek oznaczone w moczu i surowicy. *Forum Nefrologiczne* 2010; 2: 71-81.
20. 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.
21. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, Dent C, Devarajan P, Edelstein CL. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006; 70: 199-203.
22. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-1238.
23. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 425-433.
24. Xin C, Yulong X, Yu C, Changchun C, Feng Z, Xinwei M. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail* 2008; 30: 904-913.