

Stężenie IL8 i IL18 w moczu w 6. godzinie po zabiegu kardiochirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym u dzieci jest dobrym ale nie doskonałym wskaźnikiem wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek w pierwszej dobie po zabiegu

Monika MIKLASZEWSKA¹
Katarzyna ZACHWIEJA¹
Przemysław KOROHODA³
Tomasz MROCZEK²
Krystyna SZTEFKO⁴
Anna MOCZULSKA¹
Dorota DROŹDŹ¹
Jacek A. PIETRZYK¹

¹Klinika Nefrologii Dziecięcej Katedry Pediatrii, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, Collegium Medicum UJ, Kraków
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. med. Jacek A. Pietrzyk

²Klinika Kardiochirurgii Dziecięcej, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, Collegium Medicum UJ, Kraków
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. med. Janusz H. Skalski

³Katedra Elektroniki AGH, Kraków
Kierownik Katedry:
Prof. dr hab. inż. Stanisław Kuta

⁴Zakład Biochemii Klinicznej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy, Kraków
Kierownik Zakładu:
Prof. dr hab. Krystyna Sztefko

Praca została wykonana w ramach Grantu KBN nr K/P/B/W/000051 w UJ CM w Krakowie.

Słowa kluczowe:

- ostre uszkodzenie nerek
- interleukina 8
- interleukina 18
- krążenie pozaustrojowe

Key words:

- acute kidney injury
- interleukin 8
- interleukin 18
- cardiopulmonary bypass

Zabiegi kardiochirurgiczne w krążeniu pozaustrojowym są obarczone ryzykiem rozwoju niewydolności wielonarządowej, w tym niewydolności nerek. Uważa się, że markerami ostrego uszkodzenia nerek (OUSzN) są wydalone do moczu interleukina 8 (uIL8) i interleukina 18 (uIL18). W pracy oceniono ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek u dzieci poddanych zabiegom kardiochirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym. Do badania włączono 47 dzieci z wrodzoną wadą serca operowanych w krążeniu pozaustrojowym. Próbkę moczu pobierano przed zabiegiem oraz w 2., 6., 12., 18., 24. godzinie po zabiegu. Celem pracy była ocena przydatności klinicznej oznaczania stężeń uIL8 i uIL18 we wczesnej diagnostyce OUSzN u dzieci w okresie 24 godzin po zabiegu kardiochirurgicznym. Stwierdzono, że średnia wartość stężenia uIL8 i uIL18 dla wszystkich dzieci zakwalifikowanych do badania była statystycznie wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej: uIL8 - 20,74 vs. 10,55 pg/ml ($p=0,0066$) oraz uIL18 - 102,88 pg/ml vs. 10,7 pg/ml ($p=0,0019$). Średnia wartość stężeń uIL8 i uIL18 u wszystkich dzieci włączonych do badania wzrastała po zabiegu i osiągnęła wartość maksymalną w 18. godzinie, z 3,8 do 38,4 pg/ml ($p=0,0000$) oraz z 44,6 do 142,97 pg/ml. OUSzN wg skali pRIFLE stwierdzono u 19 dzieci (40,4%). W grupie dzieci OUSzN+ wzrost stężeń uIL8 i uIL18 był bardziej zaznaczony; maksymalna średnia wartość uIL8 wzrosła 63-krotnie ($p=0,0224$), natomiast stężenie uIL18 wzrosło 8-krotnie ($p=0,0022$) w stosunku do wartości wyjściowych przed zabiegiem. Średnie stężenie uIL8 i uIL18 było istotnie statystycznie wyższe w grupie OUSzN+ w porównaniu do grupy OUSzN(-), odpowiednio: OUSzN+: 22,41 vs. OUSzN(-) 19,54; $p=0,0224$ oraz OUSzN+ 137,81 pg/ml vs. OUSzN(-) 78,10; $p=0,0022$. Analiza różnic median logarytmu naturalnego stężeń uIL8 i uIL18 wykazała istotność statystyczną w 6. godzinie pomiarowej (odpowiednio: $p=0,0114$ oraz $p=0,0132$). Z analizy regresji logistycznej dla ln z wartości stężeń uIL8 oraz uIL18 wynikało, że przy wzroście stężenia cytokin 2,72-krotnie ryzyko wystąpienia AKI w okresie 24 godzin po zabiegu zwiększało się odpowiednio o 24,8% i o 43,1%. AUC ROC dla stężeń uIL8 i uIL18 w 6. godzinie dla wartości odcięcia 4,22 i 44 pg/ml wynosiła odpowiednio: 71% i 72,3%. Wnioski: Średnie stężenia uIL8 i uIL18 u dzieci po zabiegach w krążeniu pozaustrojowym są znamienne wyższe od stężeń stwierdzanych u dzieci zdrowych. Maksymalne stężenia IL8 i IL18 w moczu były osiągane w 18. godzinie po zabiegu i te wartości były wyższe u dzieci z grupy OUSzN+. Oznaczanie stężeń IL8 i IL18 w moczu dzieci po zabiegach kardiochirurgicznych w 6. godzinie po operacji jest dobrym ale nie idealnym markerem ryzyka wystąpienia AKI w okresie pierwszych 24 godzin po zabiegu. Ryzyko wystąpienia OUSzN w okresie 1. doby po zabiegu dla cytowanych punktów odcięcia uIL8 i uIL18 w 6. godzinie po zabiegu wzrasta odpowiednio 2,5 oraz 2,7-krotnie. (NEFROL. DIAL. POL. 2011, 15, 80-88)

Urinary IL8 and IL18 levels determined within 6 hours after cardiopulmonary bypass due to cardiosurgical procedure seems to be good but not an ideal marker for acute kidney injury prediction in children within first 24 postoperative hours

Introduction: Cardiac surgical procedures employing extracorporeal cardiopulmonary bypass (ECPB) are associated with risk of multiorgan failure, including development of renal failure. It is considered that urinary excretion of

Adres do korespondencji:

Dr med. Monika Miklaszewska
Klinika Nefrologii Dziecięcej Collegium Medicum
30-633 Kraków, ul. Wielicka 265
e-mail: mmiklasz@wp.pl

interleukin 8 (uIL8) and interleukin 18 (uIL18) may be used as an early marker of acute kidney injury (AKI). The objective of the present study was to evaluate the clinical usefulness of urinary IL8 (uIL8) and IL18 (uIL18) levels measurements in early diagnostic management of AKI within 24 hours postoperatively in children subjected to cardiosurgical treatment. The study included 47 children with congenital heart defects, who were subjected to ECPB. Urine samples were collected before ECPB and 2, 6, 12, 18, 24 hours after the procedure. According to pRIFLE scoring system, AKI was noted in 19 (40.4%) of children. Results: The mean uIL8 and uIL18 levels in all studied patients were 20.74 and 102.88 pg/ml, while in normal children the relevant levels were 10.55 and 10.7 pg/ml ($p=0.0066$; $p=0.0019$), respectively. The mean uIL8 and uIL18 levels in all the studied children reached their peaks in the 18th postoperative hour, increasing from 3.8 to 38.4 pg/ml ($p=0.0000$, a tenfold increase) and from 44.6 to 142.97 pg/ml (a threefold increase), respectively. The maximum mean values of uIL8 and uIL18 levels in AKI+ children were reached within the 18th hour postoperatively (52.6 and 221.11 pg/ml), increasing in comparison to the baseline values 63-fold ($p=0.0224$) and eightfold ($p=0.0022$), respectively. The mean level of uIL8 and uIL18 was significantly higher in the AKI+ group if compared to the AKI(-), and were as follows: AKI+: 22.41 vs. AKI(-) 19.54; $p=0.0224$ and AKI+: 137.81 pg/ml vs. AKI(-) 78.10; $p=0.0022$, respectively. Logistic regression analysis for the natural logarithm of uIL8 and uIL18 level values revealed relationship, which had shown that 2.72-times increase of cytokines' concentrations may implicate an increase of AKI risk by 24.8% and 43.1%, respectively. AUC ROC for uIL8 and uIL18 levels measured within the 6th hour for cut-off value of 4.22 and 44 pg/ml were 71% and 72.3%, respectively. Conclusions: The mean values of uIL8 and uIL18 level in children subjected to ECBP due to cardiosurgical procedures were significantly higher as compared to the values noted in normal children. The mean level of uIL8 and uIL18 was significantly higher in children with AKI. The maximum values of uIL8 and uIL18 were reached within the 18th hour postoperatively. Determination of urinary IL8 and IL18 level values in children after cardiosurgical procedures performed in the 6th postoperative hour had been found good but not an ideal marker to indicate the child at risk to develop AKI within 24 hours. The risk of AKI development within 24 hours post ECPB for the above mentioned uIL8 and uIL18 cut-off values had been found increased by 2.5 and 2.7 times, respectively. (NEPHROL. DIAL. POL. 2011, 15, 80-88)

Wstęp

Pojęcie ostrego uszkodzenia nerek (OUSzN; ang. *acute kidney injury* - AKI) zostało wprowadzone do nomenklatury medycznej w 2005 roku na określenie każdej sytuacji, w której obserwuje się pogorszenie czynności nerki opisane zmianą stężeń markera (kreatyniny) lub zmniejszeniem objętości wydalanego moczu (diureza godzinowa w odniesieniu do masy ciała). Pojęcie ostrej niewydolności nerek (ONN; ang. *acute renal failure* - ARF) - jest obecnie zarezerwowane wyłącznie do sytuacji, w których pacjenci w przebiegu OUSzN wymagają terapii nerkozastępczych. Częstość występowania OUSzN u pacjentów hospitalizowanych wynosi około 5%, natomiast u pacjentów oddziałów intensywnej opieki medycznej wzrasta nawet do 30-50% [12, 21]. OUSzN jest powikłaniem również około 10% zabiegów kardiochirurgicznych wykonywanych u dzieci [19]. Do wielu przyczyn tego stanu należy zaliczyć zmniejszony przepływ nerkowy, utratę pulsacyjnego przepływu nerkowego, hipotermię oraz uogólnioną reakcję zapalną [12]. We współczesnej praktyce klinicznej rozpoznanie OUSzN nadal stawiane jest na podstawie wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy [9, 12, 13] pomimo, że jest to marker mało wiarygodny, zwłaszcza w populacji pediatrycznej [2, 12].

Należy pamiętać, że osoczowe stężenie kreatyniny u dzieci różni się w zależności od wieku, płci, masy ciała, masy mię-

śniowej, aktywności metabolizmu mięśniowego oraz stanu nawodnienia dziecka. Ponadto, stężenie kreatyniny może się nie zmieniać do momentu spadku filtracji kłębuszkowej aż o 50%. Analiza mechanizmów filtracji kłębuszkowej kreatyniny zwraca uwagę na fakt aktywnej sekrecji cewkowej tego związku, co skutkuje przeszacowaniem rzeczywistej wartości klirensu kłębuszkowego wyliczanego z jej stężeń. Szybka w czasie zmiana warunków pracy nerek, przekładająca się na upośledzenie ich funkcji, nie prowadzi do równoległej w czasie zmiany osobistego stężenia kreatyniny. Laboratorjnie oznaczane stężenie surowicze kreatyniny nie odzwierciedla dokładnie funkcji nerki do momentu osiągnięcia stabilizacji, co może czasami trwać nawet kilka dni [9, 12, 13].

Możliwości oznaczenia stężeń tzw. markerów wczesnego uszkodzenia nerek mogłyby pomóc w identyfikacji dzieci, których leczenie zapobiegające progresji dalszego uszkodzenia nerki można by rozpocząć już na etapie RISK lub INJURY, ocenianego w pięciostopniowej skali pRIFLE, co skutkowało albo interwencją farmakologiczną, płynową albo wczesnym włączeniem ciągłych technik nerkozastępczych (CRRT), gdyż stopień przewodnienia dzieci w momencie rozpoczęcia CRRT stanowi najpoważniejszy czynnik wzrostu ryzyka śmiertelności [8].

Idealny marker ostrego uszkodzenia nerek powinien być pomocny w diagnostyce

ce różnicowej etologii ostrego uszkodzenia nerek, identyfikacji przyczyny OUSzN, w różnicowaniu z innymi chorobami nerek, w przewidywaniu ciężkości epizodu OUSzN, monitorowaniu przebiegu OUSzN oraz w śledzeniu odpowiedzi pacjenta na zastosowane leczenie [13].

Optymalnym dla klinicysty narzędziem diagnostycznym byłby panel markerów wczesnego uszkodzenia nerek. Na podstawie współczesnego piśmiennictwa można postawić tezę, że aktualnie typowanych jest kilka markerów, które oznaczane równoległe tworzą diagnostyczny panel nerkowy. Do tego panelu zalicza się także wydalane z moczem interleukinę 8 (uIL8) i interleukinę 18 (uIL18) [9, 10, 13, 15].

Wczesne wykrycie ostrego uszkodzenia nerek pozwoliłoby na szybkie wdrożenie procedur mających na celu ochronę czynności nerek. Te działania, w wielu przypadkach, pozwalają zatrzymać naturalną progresję OUSzN na etapie INJURY, co skutkuje obniżeniem śmiertelności towarzyszącej dokonaniem uszkodzenia i niewydolności nerek (FAILURE).

Cel pracy

Celem pracy była próba oceny klinicznej przydatności oznaczanych w moczu stężeń IL8 i IL18 we wczesnej diagnostyce ostrego uszkodzenia nerek u dzieci poddawanych leczeniu kardiochirurgicznemu w krążeniu pozaustrojowym oraz ustalenie

zakresu swoistości i czułości tych 2 biomarkerów.

Metodologia

Opis grupy badanej

Badanie przeprowadzono w Klinice Kardiologii Dziecięcej Katedry Chirurgii Pediatricznej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Collegium Medium Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w latach 2006 - 2009. Do badania kwalifikowano dzieci poddawane zabiegom kardiologicznym w krążeniu pozaustrojowym. Kryteriami wykluczającymi z badania było stwierdzenie OUSzN w wywiadzie, obecność wady układu moczowego, podawanie leków nefrotoksycznych (NLPZ, aminoglikozydów) w okresie ostatnich 4 tygodni, cukrzyca i zapalne waskulopatie. Do badania włączono 47 dzieci (24 chłopców i 23 dziewczynki) w wieku od 0,5 do 204 miesięcy. Szczegółowy opis badanej grupy wraz z podziałem na grupę dzieci z OUSzN+ i OUSzN (-) zamieszczono w tabeli I.

Wartości eGFR wyliczono metodą *Schwartz* i wsp. [17], wg wzoru uwzględniającego stężenia mocznika, kreatyniny i cytatyiny C:

$$eGFR = 39.1x(H/Ck)^{0.516}x(1,8/Cc)^{0.294}x(30/BUN)^{0.169}x(1,099)^{G_x}(H/1,4)^{0,188} \quad (1)$$

gdzie:

H - wzrost w m

Ck - stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dL

Cc - stężenie cystatyny C w mg/L

BUN - stężenie azotu mocznika w surowicy w mg/dL

G - płeć: 0 - żeńska; 1 - męska

OUSzN na podstawie spadku wartości eGFR o więcej niż 25% w stosunku do wartości wyjściowej stwierdzono u 19 dzieci (40,4%). W obrębie tej grupy u 13 dzieci - stwierdzono stopień INJURY, u 6 - stopień RISK, wg pediatricznej skali pRIFLE. Żadne z dzieci nie wymagało wdrożenia terapii nerkozastępczej w bezpośrednim okresie po zabiegu. W badanej grupie zmarło dwoje dzieci (4,3%).

Wśród istotnych statystycznie czynników, którymi różniły się grupy dzieci z OUSzN i bez OUSzN wymienić należy młodszy wiek, niższą średnią masę ciała, dłuższy średni czas zaklepowania aorty podczas zabiegu oraz mniejszą średnią diurezę dobową (znormalizowaną na kg masy ciała) w okresie 24 godzin po zabiegu. Grupę kontrolną stanowiły zdrowe dzieci zgłaszające się na ambulatoryjne zabiegi chirurgiczne w ramach chirurgii jednego dnia.

Procedury badania

Każdy rodzic lub opiekun prawny przed przystąpieniem dziecka do programu badania został poproszony o podpisanie dokumentu świadomej zgody na udział dziecka w badaniu. Projekt uzyskał pozytywną opinię komisji bioetycznej UJ CM. U dzieci próbkę moczu (około 5 ml) pobierano przed zabiegiem operacyjnym (godzina 0.) oraz w 2., 6., 12., 18. i 24. godzinie od jego zakończenia. W okresie doby po zabiegu operacyjnym monitorowano diurezę, ciśnienie tętnicze, stosowane leki oraz bilanse dobowe płynów, które w 1. dobie po zabiegu utrzymywane były na poziomie 80% dobowego zapotrzebowania pacjenta.

Opis metod laboratoryjnych

Materiał biologiczny po dostarczeniu do pracowni biochemii był odwirowywany i natychmiast zamrażany w temperaturze -70°C. Oznaczenia laboratoryjne stężeń mocznika i kreatyniny wykonywane były w Zakładzie Biochemii Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie za pomocą systemu VITROS. Odczyt i zapis wyników odbywał się automatycznie. Przed wykonywaniem oznaczeń przestrzegano zasady jednokrotnego oraz stopniowego rozmrażania próbek moczu przechowywanych w temperaturze -70°C poprzez doprowadzenie materiału najpierw do -20°C, a następnie do +40°C i temperatury pokojowej. Oznaczenia laboratoryjne IL8, IL18 wykonywane były w Zakładzie Immunologii Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie. Oznaczenia laboratoryjne stężeń cystatyny C były wykonywane przy użyciu zestawu N Latex Cystatin C firmy Siemens przy wykorzystaniu nefelometru typ BNII KHC0061. Oznaczenia stężeń interleukiny 8 były wykonywane przy użyciu gotowego zestawu Human IL8, KHC0081, metodą immunoenzymatyczną (ELISA), firmy Invitrogen. Parametry

zestawu były następujące: precyzja metody wewnątrz zestawu CV-3,9%; pomiędzy zestawami CV-6,1%; czułości metody <5,0 pg/ml. Oznaczenia interleukiny 18 były wykonywane przy użyciu gotowego zestawu Human IL18, KHC0181 metodą immunoenzymatyczną (ELISA) firmy Invitrogen, o parametrach precyzji metody wewnątrz zestawu CV-7,3%; pomiędzy zestawami CV-7,5%; i czułości metody <12,5 pg/ml. Pomiarów absorbancji próbek dokonywano metodą jednofalową przy użyciu filtra 450 nm w automatycznym czytniku mikropłytek Universal Microplate Reader Elx800NB firmy BIO-TEK Instruments, INC.

Opis metod statystycznych

Do opisu porównawczego grup wyników zastosowano parametryczny opis rozkładów z próby w postaci wartości średniej oraz odchylenia standardowego w postaci estymatora nieobciążonego. W statystycznej analizie danych do porównania dwóch rozkładów na podstawie prób losowych zastosowano test sumy rang Wilcozona (wartości p mniejsze od założonego p 0,05 były równoznaczne z odrzuceniem hipotezy zerowej). Test sumy rang Wilcozona umożliwił skorygowanie wniosków z obserwacji, w której różniące się wyraźnie wartości średnie z próby mogły się różnić (lub nie) w wyniku istnienia nieznaczącej liczby wyników znacznie odbiegających od większości. Do wykonywania obliczeń wykorzystano licencjonowane programy Matlab oraz Statistica 9.1.

Wyniki

W tabelach II i III przedstawiono zbiorczo średnie wartości stężeń IL8 i IL18 w moczu grupie badanej i w grupie kontrolnej, przyjmując oznaczenia AKI=1 i AKI=0 odpowiednio dla OUSzN+ i OUSzN(-).

Analiza przebiegu zmian stężeń IL8 w moczu

Stężenie uIL8 w grupie wszystkich badanych dzieci operowanych w krążeniu pozaustrojowym stopniowo narastało od 2. do 18. godziny po zabiegu operacyjnym. Wartość maksymalna uIL8 została osiągnięta w 18. godzinie po zabiegu i było to 10-krotne zwiększenie stężenia, z 3,80 do 38,40 pg/ml; p=0,000). Różnica była statystycznie istotnie wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej, tak - jak i wartości w wyznaczonych pomiarach interwałach czasowych.

Analizując zachowanie się stężeń uIL8 u dzieci, u których wystąpiło ostre uszkodzenie nerek (OUSzN+) stwierdzono, że profil stężeń uIL8 w poszczególnych godzinach pomiarowych w grupach, w których doszło i nie doszło do wystąpienia epizodu OUSzN był porównywalny. Stężenie uIL8 w grupie OUSzN+ stopniowo narastało, osiągając wartość maksymalną w 18. godzinie po zabiegu (wzrost 63-krotny, z 0,83 do 52,6 pg/ml). Średnie stężenie uIL8 było istotnie statystycznie wyższe w grupie OUSzN+ w porównaniu do grupy OUSzN(-), odpowiednio: 22,41 vs. 19,54; p=0,0224 - natomiast nie uzyskano takiej istotności różnic w poszczególnych interwałach czasowych pobrań.

Z uwagi na fakt, że znamienność statystyczną różnic median logarytmu naturalnego z wartości badanych stężeń uIL8 uzyskano jedynie w 6. godzinie pomiarowej, dalszy opis ograniczono do tych wyników.

Z danych zawartych w tabeli 8 wynika, że jeżeli logarytm naturalny ze stężeń uIL8 wzrosło o 1 jednostkę (czyli wartość stężeń uIL8 wzrosło 2,72 -krotnie), to ryzyko wystąpienia AKI wzrosło o 24,8%. Zarówno wartość p jak i przedział ufności (CI) wskazują na statystyczną istotność otrzymanego wyniku.

Wartość AUC dla ROC stężeń uIL8 w 6. godzinie po zabiegu wynosiła 71% co wskazuje, że ta cytokina jest dobrym ale nie idealnym predyktorem wystąpienia OUSzN u dzieci w okresie pierwszych 24-godzin po zabiegu kardiologicznym wykonywanym w krążeniu pozaustrojowym. Ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek dla punktu odcięcia stężeń uIL8 wynoszącego 4,22 pg/ml wzrosło 2,5-krotnie.

Analiza przebiegu zmian stężeń IL18 w moczu

Wszyscy pacjenci - uIL18

Analogicznie jak dla uIL-8 stężenie uIL18 w grupie wszystkich dzieci stopniowo narastało od 2. do 18. godziny po zabiegu operacyjnym. Wartość maksymalna stężeń dla uIL18 została osiągnięta w 18. godzinie po zabiegu (wzrost 3 - krotny, od 44,60 do 142,97 pg/ml). Wartości te były statystycznie istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej.

Stężenia uIL18 u dzieci, u których wystąpiło ostre uszkodzenie nerek (OUSzN)

Wartości średniego stężeń uIL18 w grupie dzieci OUSzN+ w porównaniu do grupy OUSzN(-) były przez cały czas obserwacji po zabiegu wyższe, osiągając istotność statystyczną w 6. i 24. godzinie pomiarowej (odpowiednio: p=0,0137, p=0,0124). Wartość maksymalna stężeń uIL18 w grupie

Tabela I

Charakterystyka grupy dzieci poddanych leczeniu kardiochirurgicznemu w krążeniu pozaustrojowym wraz z podziałem na grupę z rozpoznaniem ostrym uszkodzeniem OUzN+ i bez ostrego uszkodzenia nerek OUzN(-)
The clinical data of the studied children exposed to ECPB due to cardiochirurgical procedure, with division into two subgroups according to diagnosis of acute kidney injury AKI+ and those with no kidney injury AKI(-).

	Ogółem	AKI +	AKI (-)	p
Liczba dzieci	47	19	28	
Liczba dzieci (%)	100	40,4	59,6	
AKI+ RISK		13	-	
AKI+ INJURY		6	-	
Wiek [m-ce]	0,5 - 204	0,5-92	0,5-204	0,0284
Wiek (średnio) [m-ce]	28,55	12	39,8	
Masa ciała [kg]	3,2 - 53	3,2 - 18	3,6 - 53	0,0186
Średnia masa ciała [kg]	10,9	6,4	14	
Chłopcy (liczba)	24	9	15	
Chłopcy %	51	47	53,6	
Dziewczynki (liczba)	23	10	13	
Dziewczynki %	49	53	46,4	
Powikłania kliniczne/przebieg zabiegu				
Zatrzymanie akcji serca (liczba dzieci)	36	16	20	
Zatrzymanie akcji serca (% dzieci w danej grupie)	76,6	84	71,4	
Zatrzymanie krążenia w głębokiej hipotermii (liczba dzieci)	33	15	18	
Zatrzymanie krążenia w głębokiej hipotermii (% dzieci)	70,2	79	64,3	
Czas zatrzymania krążenia w głębokiej hipotermii [min]	2 - 62	2 - 58	7 - 62	
Średni czas zatrzymania krążenia w głębokiej hipotermii [min]	35,6	38,9	33	0,3752
Zaklepowanie aorty (liczba dzieci)	40	17	23	
Zaklepowanie aorty (% dzieci)	85	89,5	82	
Czas zaklepowania aorty [min]	2 - 85	24 - 85	2 - 78	
Średni czas zaklepowania aorty [min]	43,2	51,1	37,4	0,0223
Czas perfuzji [min]	30 - 153	36 - 153	30-131	
Średni czas perfuzji [min]	70,3	73,6	68	0,5510
Obserwacja nefrologiczna				
Diureza w czasie zabiegu operacyjnego [ml/kg/godz]	2,6 - 25,9	2,6 - 25,9	3,8 -25,5	
Średnia diureza w czasie zabiegu operacyjnego [ml/kg/godz]	11,96	10,1	13,2	0,3569
Diureza w czasie doby po zabiegu operacyjnym [ml/kg/godz]	0,60 - 6,43	0,92 -5,5	0,6 -6,43	
Średnia diureza w czasie doby po zabiegu operacyjnym [ml/kg/godz]	2,89	2,33	3,1	0,0128
Zakres wartości eGFR w okresie doby po zabiegu operacyjnym [ml/min/1,73m ²]	38,6-151,74	38,6-118,53	49-151,74	
Średnia wartość eGFR w okresie doby po zabiegu operacyjnym [ml/min/1,73m ²]	80,5	69	88,2	0,0235

Tabela II

Średnie wartości stężeń uL8 i uL18 w grupie kontrolnej i badanej.

The mean values of uL8 and uL18 concentration in studied and control group.

	Wartość średnia stężeń uL8 i uL18 dla wszystkich dzieci zakwalifikowanych do badania [pg/ml]	Wartość średnia stężeń uL8 i uL18 dla grupy kontrolnej [pg/ml]	Krotność różnicy wartości stężeń pomiędzy grupą kontrolną a badaną	p w teście rangowanych sum Wilcoxon
uL8	20,74	10,552	1,96 x	0,0066
uL18	102,88	10,710	9,6 x	0,0019

OUzN+ została osiągnięta w 18. godzinie po zabiegu, narastając względem wartości wyjściowej ponad 8 - krotnie. W 2. godzinie - ta wartość zwiększyła się ponad 6 - krotnie. Odmienne w grupie z OUzN (-) ob-

serwowano jedynie 1,6-krotne zwiększenie stężeń uL18 w moczu w porównaniu do wartości wyjściowej (z 57,24 do 91,88 pg/ml). Średnie stężenie uL18 było istotnie statystycznie wyższe w grupie dzieci OUzN+

Tabela III

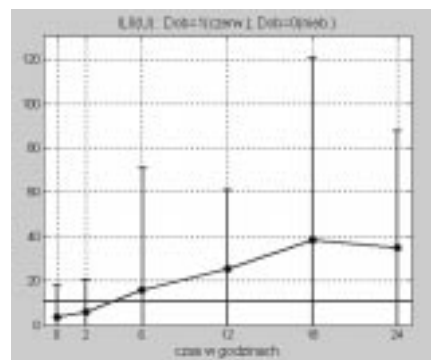
Średnie wartości stężenia uL8 i wyniki testu Wilcoxon dla wszystkich badanych łącznie
Mean values of uL8 concentration for all results inclusively (Wilcoxon's test).

uL8 [pg/ml]	Wszyscy	AKI
średnia dla AKI=1	20,74	22,41
średnia dla AKI=0		19,54
p (Wilcoxon)	NA	0,0224
SD dla AKI=1	NA	55,43
SD dla AKI=0	50,37	46,56

Tabela IV

Średnie wartości stężenia uL18 i wyniki testu Wilcoxon dla wszystkich badanych łącznie.
Mean values of uL18 concentration for all results inclusively (Wilcoxon's test).

uL18 [pg/ml]	Wszyscy	AKI
średnia dla AKI=1	102,88	137,81
średnia dla AKI=0		78,10
p (Wilcoxon)	NaN	0,0022
SD dla AKI=1	NaN	275,58
SD dla AKI=0	226,47	180,84



Rycina 1

Przebieg stężeń uL8 w pierwszej dobie pooperacyjnej po krążeniu pozaustrojowym u wszystkich dzieci. Czarna linia pozioma - średnia wartość stężenia uL8 w grupie kontrolnej.

Figure 1. The concentration curve line of uL8 in all studied patients after ECPB within 24 postoperative period. The black line shows the mean value of uL8 level in controls.

względem grupy OUzN(-) -137,81 pg/ml vs. 78,10 pg/ml; p=0,0022.

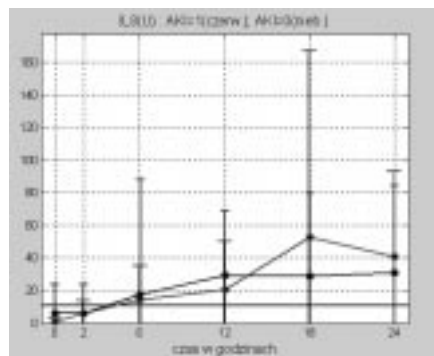
Z analizy danych średnich wartości uL18 w grupach AKI+ i AKI(-) wynika, że znamienna statystycznie różnica pomiędzy

Tabela V

Zmiany stężenia uL8 u wszystkich dzieci poddanych zabiegom kardiocirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym w pierwszej dobie pooperacyjnej w wyznaczonych interwałach czasowych.

uL8 concentration changes in all studied patients exposed to ECBP within first 24 hrs postoperative period at time defined intervals.

uL8, wszyscy badani [pg/ml]						
Godzina	0	2	6	12	18	24
średnia dla wszystkich badanych	3.80	6.07	15.86	25.51	38.40	34.92



Rycina 2

Porównanie przebiegu stężeń uL8 w grupie dzieci z ostrym uszkodzeniem nerek (OusZn+, AKI=1, linia czerwona) i z bez ostrego uszkodzenia nerek (OusZn(-), AKI=0, linia niebieska). Czarna linia pozioma - średnia wartość uL8 w grupie kontrolnej.

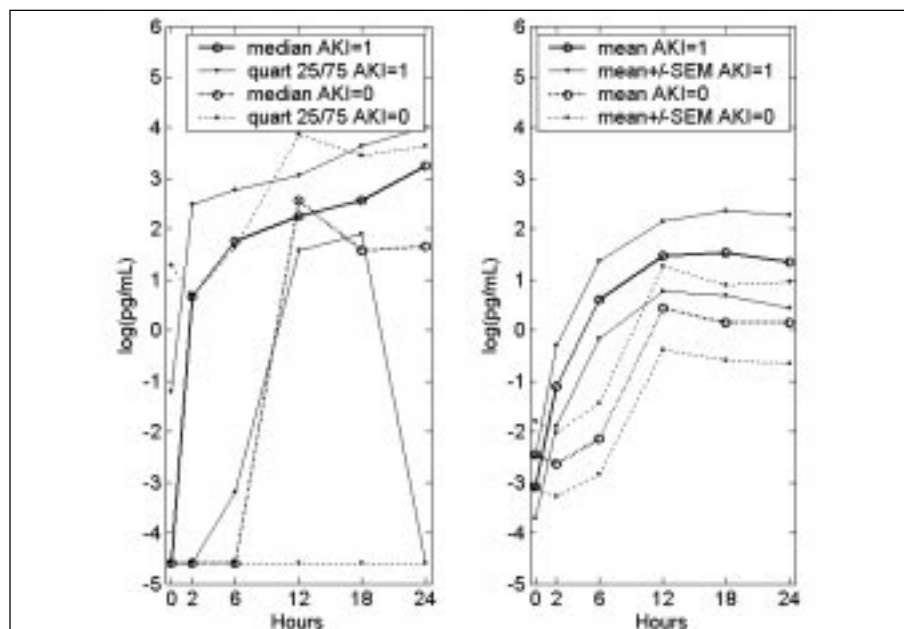
Figure 2. Comparison of the concentration curve lines of uL8 levels in children with acute kidney injury (AKI=1 group, red line) and those with no kidney injury (AKI=0 group, blue line). The black line shows the mean value of uL8 level in controls.

Tabela VI

Zmiany stężenia uL8 u dzieci poddanych zabiegom kardiocirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym w pierwszej dobie pooperacyjnej w wyznaczonych interwałach czasowych, u których stwierdzono (AKI=1) i nie stwierdzono (AKI=0) wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek.

uL8 concentration changes in children exposed to ECBP within first 24 hrs postoperative period, who developed acute kidney injury (AKI=1) and who did not develop acute kidney injury (AKI=0).

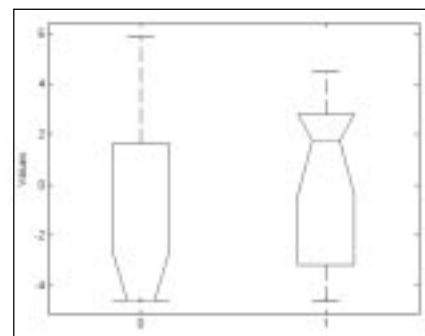
uL8, OUSzN [pg/ml]							
Godzina	0	2	6	12	18	24	średnia
średnia dla AKI=1	0,83	5,86	14,07	20,72	52,60	40,54	22,41
średnia dla AKI=0	5,82	6,21	17,16	29,10	28,94	30,70	19,54
p (Wilcoxon)	0,6057	0,2352	0,0118	0,8875	0,2653	0,2824	0,0224



Rycina 3

Porównanie rozkładów wartości logarytmu naturalnego log ze stężeń uL8 dla grup z ostrym (AKI=1) i bez ostrego (AKI=0) uszkodzenia nerek w pierwszej dobie po zabiegu kardiocirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym. Po lewej - wartości mediany oraz kwartyli: 25, 75; po prawej - rozkład wartości średniej oraz przedziały wynikające z oszacowania odchylenia standardowego dla tej wartości.

The time-dependent comparison of the of decimal logarithm log uL8 values distribution in two groups of children exposed to ECBP within first 24 hrs postoperative period, who developed acute kidney injury (AKI=1) and who did not develop acute kidney injury (AKI=0). On the left: medians and quartiles: 25, 75; on the right: mean values distribution and ranges resulting from the estimation of standard deviation for the given value.



Rycina 4

Porównanie rozkładu wartości stężeń wyrażonej jako logarytm naturalny ln(uL8) w 6. godzinie pomiarowej pomiędzy grupami dzieci z ostrym (AKI=1) i bez ostrego (AKI=0) uszkodzenia nerek w pierwszej dobie po zabiegu kardiocirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym. Test Kruskala-Wallis, p=0.0114 dla różnicy median.

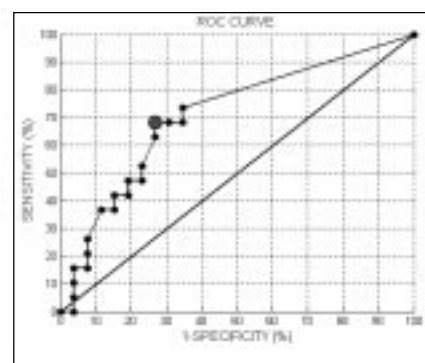
The comparison of distribution of natural logarithm ln(uL8) level values within the 6.-th hour in two groups of children exposed to ECBP within first 24 hrs postoperative period, who developed acute kidney injury (AKI=1) and who did not develop acute kidney injury (AKI=0). Kruskal-Wallis analysis, p=0.0114 for the of medians' difference.

Tabela VI

Wyniki analizy regresji logistycznej (z modelem logit) dla logarytmu naturalnego wartości stężeń uL8 w 6 godzinie pomiarowej.

Logistic regression (accordingly to logit model) for natural logarithm of uL8 values measured within the 6-th hour after surgery

Badany parametr	OR	CI 95%	p
ln(uL8), 6 godz.	1,2475	1,0429-1,4924	0,0155



Rycina 5

Krzywa ROC dla stężeń uL8 u dzieci w 6. godzinie po zabiegu kardiocirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym, u których wystąpiło OUSzN.

The ROC curve for uL8 levels in children exposed to ECBP within the 6-th hour after the cardiosurgical procedure, in whom AKI was observed.

Tabela VIII.

Wartości AUC, czułości, swoistości, NPP, PPV, LR dla stężenia uL18 w 6. godzinie pomiarowej po zabiegu kardiochirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym, u których wystąpiło OUSzN.

The AUC, sensitivity, specificity, NPP, PPV, LR values for uL18 levels in children exposed to ECBP within the 6-th hour after the cardiosurgical procedure, in whom AKI was observed

uL18, OUSzN	
godzina pobrania	6
wartość odcięcia uL18 [pg/ml]	4,22
czułość [%]	68,42
swoistość [%]	73,1
LR	2,54
PPV [%]	65,0
NPV [%]	76
AUC [%]	71

Tabela IX

Zmiany stężenia uL18 u wszystkich dzieci poddanych zabiegom kardiochirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym w pierwszej dobie pooperacyjnej w wyznaczonych interwałach czasowych.

The uL18 concentration changes in all studied patients exposed to ECBP within first 24 hrs. postoperative period at time defined intervals

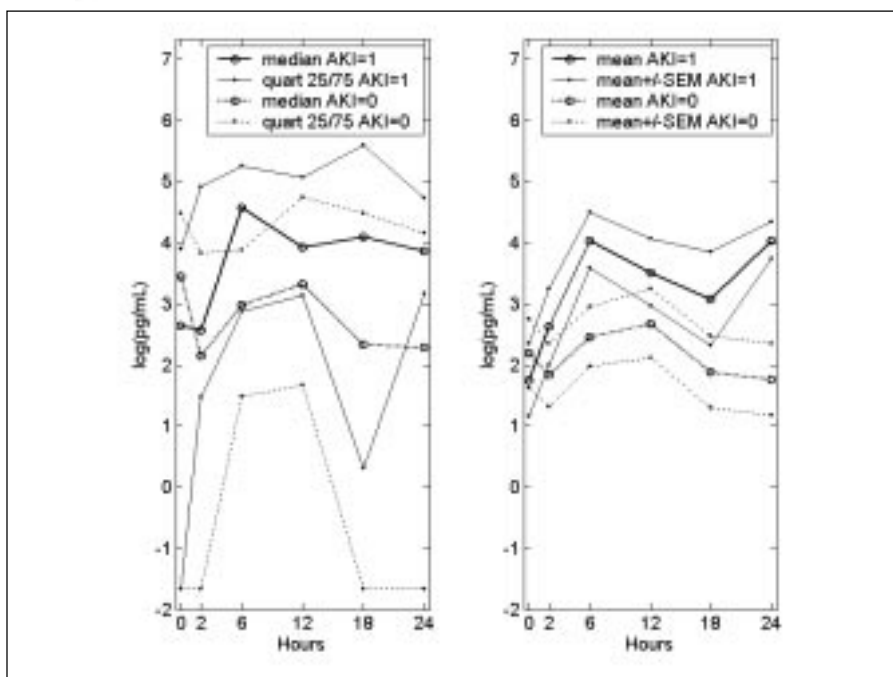
uL18, wszyscy badani [pg/ml]						
godzina	0	2	6	12	18	24
średnia dla wszystkich badanych	44.60	101.32	114.08	123.19	142.97	89.84

Tabela X

Zmiany stężenia uL18 u dzieci poddanych zabiegom kardiochirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym w pierwszej dobie pooperacyjnej w wyznaczonych interwałach czasowych, u których stwierdzono (AKI=1) i nie stwierdzono (AKI=0) wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek.

uL18 concentration changes in children exposed to ECBP within first 24 hrs postoperative period, who developed acute kidney injury (AKI=1) and who did not develop acute kidney injury (AKI=0).

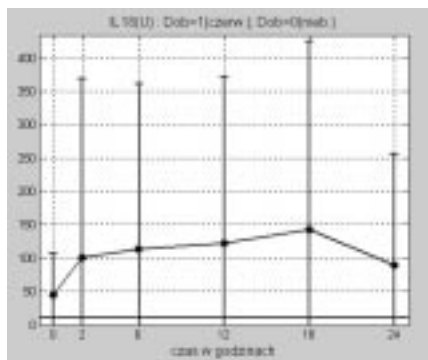
uL18, OUSzN [pg/ml]							
Godzina	0	2	6	12	18	24	średnia
średnia dla AKI=1	26.02	163.68	142.83	141.20	221.11	130.01	137,81
średnia dla AKI=0	57.24	58.15	93.38	109.09	91.88	60.15	78,10
p (Wilcoxon)	0.4215	0.5316	0.0137	0.2630	0.1946	0.0124	0.0022



Rycina 8

Porównanie rozkładów wartości logarytmu naturalnego ln ze stężenia uL18 dla grup z ostrym (AKI=1) i bez ostrego (AKI=0) uszkodzenia nerek w pierwszej dobie po zabiegu kardiochirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym. Po lewej - wartości mediany oraz kwartyli: 25, 75; po prawej - rozkład wartości średniej oraz przedziały wynikające z oszacowania odchylenia standardowego dla tej wartości.

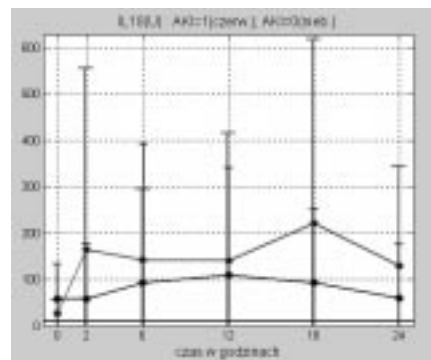
The time-dependent comparison of the natural logarithm ln uL18 values distribution in two groups of children exposed to ECBP within first 24 hrs postoperative period, who developed acute kidney injury (AKI=1) and who did not develop acute kidney injury (AKI=0). On the left: medians and quartiles: 25, 75; on the right: mean values distribution and ranges resulting from the estimation of standard deviation for the given value.



Rycina 6

Przebieg stężeń uL18 w pierwszej dobie pooperacyjnej po krążeniu pozaustrojowym u wszystkich dzieci. Czarna linia pozioma - średnia wartość stężenia uL18 w grupie kontrolnej.

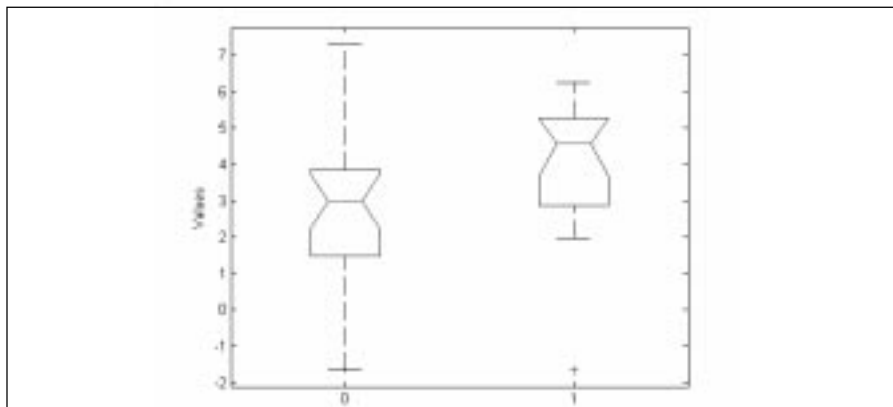
The concentration curve line of uL18 in all studied patients after ECBP within 24 postoperative period. The black line shows the mean value of uL18 level in controls.



Rycina 7

Porównanie przebiegu stężeń uL18 w grupie dzieci z ostrym uszkodzeniem nerek (OuSzN+, AKI=1, linia czerwona) i z bez ostrego uszkodzenia nerek (OUSzN-, AKI=0, linia niebieska) u dzieci w okresie pierwszej doby po krążeniu pozaustrojowym. Czarna linia pozioma - średnia wartość uL18 w grupie kontrolnej.

Comparison of the concentration curve lines of uL18 levels in children with acute kidney injury (AKI=1 group, red line) and those with no kidney injury (AKI=0 group, blue line) in pediatric patients after ECBP within 24 postoperative period. The black line shows the mean value of uL18 level in controls.



Rycina 9

Porównanie rozkładu wartości stężeń wyrażonej jako logarytm naturalny $\ln(uL18)$ w 6. godzinie pomiarowej pomiędzy grupami dzieci z ostrym (AKI=1) i bez ostrego (AKI=0) uszkodzenia nerek w pierwszej dobie po zabiegu kardiokirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym. Test Kruskala-Wallisa, $p=0,0132$ dla różnicy median.

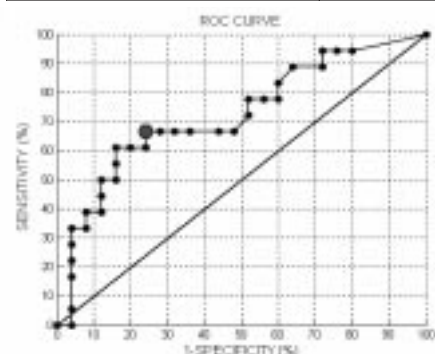
The comparison of distribution of natural logarithm $\ln(uL8)$ level values within the 6-th hour in two groups of children exposed to ECBP within first 24 hrs postoperative period, who developed acute kidney injury (AKI=1) and who did not develop acute kidney injury (AKI=0). Kruskal-Wallis analysis, $p=0,0132$ for the of medians' difference.

Tabela XI

Wyniki analizy regresji logistycznej (z modelem logit) dla logarytmu naturalnego wartości stężeń uL18 w 6. godzinie pomiarowej.

Logistic regression (accordingly to logit model) for natural logarithm of uL18 values measured within the 6-th hour after surgery

Badany parametr	OR	CI95%	P
$\ln(IL18u)$ (6h)	1.4308	1.0132- 2.0206	0.0419



Rycina 10

Krzywa ROC dla stężeń uL18 u dzieci w 6 godzinie po zabiegu kardiokirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym, u których wystąpiło OUSzN.

The ROC curve for uL18 levels in children exposed to ECBP within the 6-th hour after the cardiocurgical procedure, in whom AKI was observed.

uL18(U), OUSzN	
godzina	6
wartość odcięcia IL18(U)	44
czułość w procentach	66,7
swoistość w procentach	76
LR	2,77
PPV w procentach	66,7
NPV w procentach	76
AUC w procentach	72,3

Tabela XII

Wartości AUC, czułości, swoistości, NPP, PPV, LR dla stężeń uL18 w 6. godzinie pomiarowej po zabiegu kardiokirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym, u których wystąpiło OUSzN.

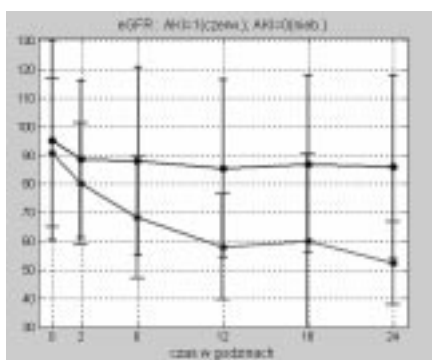
The AUC, sensitivity, specificity, NPP, PPV, LR values for uL18 levels in children exposed to ECBP within the 6-th hour after the cardiocurgical procedure, in whom AKI was observed

Tabela XIII

Zmiany wartości filtracji kłębuszkowej eGFR u dzieci poddanych zabiegom kardiokirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym w pierwszej dobie pooperacyjnej w wyznaczonych interwałach czasowych, u których stwierdzono (AKI=1) i nie stwierdzono (AKI=0) wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek.

The changes in glomerular filtration rate eGFR children exposed to ECBP within first 24 hrs postoperative period, who developed acute kidney injury (AKI=1) and who did not develop acute kidney injury (AKI=0).

eGFR, OUSzN						
godzina	0	2	6	12	18	24
średnia dla AKI=1	90,81	80,15	68,31	58,03	59,92	52,29
średnia dla AKI=0	95,23	88,77	88,05	85,40	87,04	85,90
p (Wilcoxon)	0,7942	0,3555	0,0537	0,0039	0,0009	0,0002



Rycina 7

Porównanie zmian wartości filtracji kłębuszkowej eGFR w grupie dzieci z ostrym uszkodzeniem nerek (OuSzN+, AKI=1, linia czerwona) i z bez ostrego uszkodzenia nerek (OUSzN(-), AKI=0, linia niebieska) u dzieci w okresie pierwszej doby po krążeniu pozaustrojowym.

Comparison of the glomerular filtration rate eGFR change in children with acute kidney injury (AKI=1 group, red line) and those with no kidney injury (AKI=0 group, blue line) in pediatric patients after ECBP within 24 postoperative period.

ww. grupami wystąpiła w 6., 24. godzinie pomiarowej oraz dla wartości uśrednionych z całej doby.

Z danych zawartych w tabeli XI wynika, że jeżeli logarytm naturalny z IL18u wzrastał o 1 jednostkę (czyli wartość uL18 wzrosła 2,72-krotnie), to ryzyko wystąpienia AKI wzrosło o 43,1%. Zarówno wartość p jak i przedział ufności (CI) wskazały na statystycznie istotność otrzymanego wyniku.

Wartość AUC dla ROC stężenia uL18 w 6. godzinie po zabiegu wynosiła 72,3% co wskazuje, że ta cytokina jest dobrym, ale nie idealnym predykatorem wystąpienia AKI u dzieci w okresie do 24 godzin po zabiegu kardiokirurgicznym. Ryzyko wystąpienia OUSzN dla punktu odcięcia uL18 wynoszącego 44 pg/ml wzrosło 2,77-krotnie.

W tabeli XIII oraz na rycinie 11 przedstawiono zmienność wyliczanego eGFR w poszczególnych godzinach po zabiegu w krążeniu pozaustrojowym w grupie dzieci z OUSzN (AKI=1) oraz bez OUSzN (AKI=0). Średnia wartość eGFR była istotnie statystycznie niższa w grupie OUSzN od 12. godziny po zabiegu.

Omówienie wyników

W przedstawianym badaniu wzięto udział 47 dzieci, które z uwagi na wrodzoną wadę serca wymagały zabiegu operacyjnego w krążeniu pozaustrojowym. Zabiegi kardiokirurgiczne w krążeniu pozaustrojowym są obciążone ryzykiem rozwoju niewydolności wielonarządowej, w tym - niewydolności nerek. Im bardziej złożona wada serca i im dłuższy czas trwania operacji - tym większe ryzyko wystąpienia zespołu małego rzutu w okresie pooperacyjnym i wynikającego z niego ostrego uszkodzenia nerek [6, 7]. Ważnym rokowniczo czynnikiem - poza całkowitym czasem trwania krążenia pozaustrojowego i czasem niedokrwienia - jest ogólny stan kliniczny dziecka przed zabiegiem operacyjnym oraz prawidłowe przeprowadzenie krążenia pozaustrojowego [1, 17, 20].

Ostre uszkodzenie nerek u dzieci z grupy badanej, które rozpoznawano na podstawie o skali pRIFLE (p - pediatric) [11], stwierdzono u 19 (40,4%) dzieci, co odpowiada przeciętnej częstości występowania tego powikłania w populacji dzieci poddawanych zabiegom kardiokirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym, jaka jest podawana w

światowym piśmiennictwie (Mishra i wsp. - 28% [12]; Dent i wsp. - 37% [4]; Parikh i wsp. - 36% [15], Bennett i wsp. - 51% [3]; Liu i wsp. - 46% [10]).

Analizując uzyskane wyniki własne odnotowano, że w grupie, w której doszło do wystąpienia powikłania pod postacią OUSzN były dzieci najmłodsze i o mniejszej masie ciała (odpowiednio: $p=0,0284$ $p=0,0186$; tabela 1). Ponadto, w tej grupie dzieci częściej miało miejsce zatrzymanie akcji serca, zatrzymanie krążenia w głębokiej hipotermii, dłuższy był jego czas, częściej miało miejsce zaklepowanie aorty, dłuższy był średni czas zaklepowania ($p=0,0223$) oraz dłuższy średni czas trwania perfuzji. Warunki "techniczne" przeprowadzenia zabiegu operacyjnego rzutowały na wystąpienie OUSzN. W badanej grupie dzieci z rozpoznaniem OUSzN średnia wartość diurezy w czasie zabiegu operacyjnego oraz w okresie doby po nim była mniejsza (odpowiednio 10,1 vs. 13,2 ml/kg/godz. oraz 2,33 vs. 3,1 ml/kg/godz.; $p=0,0128$; tabela 1) względem grupy, w której to uszkodzenie nie wystąpiło, przy czym w tym drugim przypadku różnica ta była znamienna statystycznie. Potwierdza to fakt konieczności monitorowania i utrzymania wartości diurezy godzinowej na poziomie co najmniej 2,8 - 3,0 ml/kg w pierwszej dobie po krążeniu pozaustrojowym. W niniejszej pracy dokonano próby weryfikacji hipotezy dotyczącej przydatności markerów wczesnego uszkodzenia nerek, jakimi były IL8 i IL18, których stężenia oznaczano w moczu w określonych interwałach czasowych po zabiegu w krążeniu pozaustrojowym (2., 6., 12., 18. i 24. godzina) do wczesnego rozpoznawania epizodów OUSzN w oddziaływaniu intensywnej terapii kardiologicznej.

Interleukina 8

W pracy Liu i wsp. [10], w której stężenie IL8 oznaczano w surowicy - stężenie tej cytokiny osiągnęło wartość maksymalną w 2. - godzinie po zabiegu kardiologicznym zarówno w grupie, która rozwinęła jak i nie rozwinęła OUSzN. Wg autorów stężenie sIL8 w 2., 12. i 24. - godzinie po zabiegu kardiologicznym było ściśle powiązane z następnym wystąpieniem OUSzN.

W niniejszym badaniu zachowanie się stężeń IL8 monitorowano w moczu. Stężenie uLL8 w grupie wszystkich dzieci w badaniu stopniowo narastało od 2. do 18. godziny po zakończeniu zabiegu operacyjnego. Maksymalne stężenie tej cytokiny (w 18. godzinie po zabiegu) wynosiło 38,40 pg/ml (tabela 5), narastając w tej godzinie względem wartości wyjściowej ponad 10 - krotnie, co świadczy o nasilonej reakcji immunologicznej u wszystkich pacjentów poddanych zabiegowi w krążeniu pozaustrojowym. W grupie OUSzN+ profil stężenia uLL8 był podobny i osiągnął wartość maksymalną w 18. godzinie po zabiegu (52,60 pg/ml), narastając ponad 63 - krotnie względem wartości wyjściowej (tabela 6), zatem wzrost ten był wyraźnie większy.

W grupie dzieci, w której funkcja nerek była prawidłowa - OUSzN (-) - również miał miejsce wzrost stężenia uLL8 niemniej jednak maksymalne jej stężenia były około 2 - krotnie mniejsze w porównaniu do grupy, w której doszło do uszkodzenia nerek.

Analiza rozkładów logarytmu naturalnego z wartości uLL8 dla grupy, w której doszło do wystąpienia epizodu OUSzN i grupy bez tego powikłania wykazała, że znamienność statystyczną różnic median logarytmu z wartości ln(uLL8) uzyskano jedynie w 6. godzinie pomiarowej ($p=0,0114$). Z regresji logistycznej dla logarytmu naturalnego z uLL8 wynika, że jeżeli jego wartość wzrosło o 1 jednostkę (czyli wartość stężenia uLL8 wzrosło 2,72 -krotnie), to ryzyko wystąpienia OUSzN w okresie doby po zabiegu wzrasta o 24,8%.

Na podstawie analizy danych i przebiegu krzywych ROC stwierdzono, że w 6. godzinie pomiarowej wartość punktu odcięcia uLL8 w moczu wynosząca 4,22 pg/ml charakteryzowała się 68,42% czułością i 73,1% swoistością w predykcji wystąpienia epizodu ostrego uszkodzenia nerek w ciągu 24 - godzin od momentu zakończenia zabiegu operacyjnego. Pole pod krzywą wynosiło 71% - co oznaczało dobrą, ale nie doskonałą przydatność tego parametru do oceny omawianego ryzyka. Wskaźnik wiarygodności dla omawianego punktu odcięcia, który wskazuje ile razy zwiększa się ryzyko wystąpienia AKI - wynosił 2,54.

Z przedstawionych danych wynika, że w celu oceny ryzyka wystąpienia epizodu ostrego uszkodzenia nerek w okresie doby po zabiegu - stężenie IL8 w moczu należy optymalnie oznaczać w 6. godzinie po zakończeniu interwencji kardiologicznej. Niemniej jednak wyniki niniejszego badania nie wykazały tak dobrej predykcji oznaczania stężenia IL8 w moczu i wykorzystania go do prognozowania wystąpienia epizodu OUSzN u dzieci w sposób, w jaki wykazali to jak wykazali Liu i wsp. [10], którzy analizowali zachowanie się stężenia IL8 w surowicy w podobnej populacji pacjentów.

Interleukina 18

IL18 jest prozapalną cytokiną syntetyzowaną i wydzielaną do moczu w komórkach cewek proksymalnych [5]. Z analizy piśmiennictwa wynika, że do wzrostu stężenia IL18 w moczu dochodzi zasadniczo tylko w przebiegu epizodów ostrego uszkodzenia nerek na tle niedokrwinnym, natomiast w przebiegu innych schorzeń nerek do takiego wzrostu stężenia nie dochodzi [14], co może pośrednio świadczyć o dużej swoistości tej cytokiny w szybkim rozpoznawaniu ostrego uszkodzenia nerek na tle hipoperfuzji i niedotlenienia. Wykazano między innymi przydatność IL18 jako markera wystąpienia opóźnionej funkcji graftu po zabiegu przeszczepienia nerki [16].

W pracy opublikowanej przez Parikh i wsp. [15] u dzieci poddanych zabiegowi kardiologicznemu, które następnie rozwinęły ostre uszkodzenie nerek (u 36% pacjentów) do wzrostu stężenia uLL18 doszło w 4. - 6. godzinie po zabiegu operacyjnym, a w 12. godzinie stężenie cytokiny wzrosło 25 - krotnie względem wartości wyjściowej i pozostawało na tak wysokim poziomie przez 48 godzin po interwencji chirurgicznej. W analizie wieloczynnikowej wartość stężenia IL18 w moczu była ściśle powiązana z czasem trwania (liczba dni) ostrego uszkodzenia nerek [15]. Wg Parikh i wsp. największą przydatność diagnostyczną dla wczesnego rozpoznawania uszkodzenia nerek ma ozna-

czenie stężenia uLL18 pomiędzy 12. a 24. - godziną po interwencji kardiologicznej [15]. Są jednakże i inne doniesienia, otóż Liu i wsp. nie potwierdzili wartości oznaczania stężenia IL18 w surowicy jako markera wystąpienia ostrej niewydolności nerek po zabiegu kardiologicznym u dzieci [10].

W niniejszej pracy stężenie uLL18 u wszystkich badanych dzieci stopniowo narastało od 2. do 18. godziny po zabiegu operacyjnym. Maksymalne stężenie dla tej cytokiny (142,97 pg/ml) zostało osiągnięte w 18. godzinie po zabiegu (tabela 10), narastając w porównaniu do wartości wyjściowej ponad 3 - krotnie. W 2. godzinie ta wartość zwiększyła się ponad 2 - krotnie. Wzrost stężenia uLL18, analogicznie jak uLL8, u wszystkich dzieci poddanych zabiegowi mógł obrazować nasilone pobudzenie układu immunologicznego po zabiegu w krążeniu pozaustrojowym.

Stężenie uLL18 w grupie dzieci, w której doszło do wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek względem grupy, w której to powikłanie nie miało miejsca było przez cały okres obserwacji po zabiegu wyższe, osiągając znamienność statystyczną w 6., 24. godzinie oraz dla uśrednionych wartości z całej doby (odpowiednio: $p=0,0137$; $p=0,124$; $p=0,0124$; 0,0022 tabela X). Wartość maksymalna stężenia uLL18 w grupie OUSzN+ została osiągnięta w 18. - godzinie po zabiegu (221,11 pg/ml), narastając względem wartości wyjściowej ponad 8 - krotnie. W 2., 6. godzinie pomiarowej - ta wartość zwiększyła się odpowiednio 6 (164 pg/ml) oraz 5,5-krotnie (142,83 pg/ml). W grupie dzieci bez upośledzenia funkcji nerek wartość maksymalna osiągnięta w 12. godzinie pomiarowej była około dwukrotnie niższa aniżeli u dzieci z omawianym powikłaniem (109 pg/ml). Istotne jest, że średnie stężenie uLL18 z okresu całej doby było znamienne statystycznie wyższe w grupie dzieci OUSzN+ względem grupy OUSzN(-) ($p=0,0022$; tabela X).

Analiza rozkładów logarytmu naturalnego z wartości stężeń uLL18 dla grupy, w której doszło do wystąpienia epizodu OUSzN i grupy bez tego powikłania wykazała, że znamienność statystyczną różnic median logarytmu z wartości uLL18 uzyskano jedynie w 6. godzinie pomiarowej ($p=0,0419$). Z analizy regresji logistycznej dla logarytmu naturalnego z uLL18 wynika, że jeżeli jego wartość wzrosła o 1 jednostkę (czyli wartość stężenia uLL18 wzrosła 2,72 -krotnie), to ryzyko wystąpienia OUSzN w okresie doby po zabiegu wzrastało o 43% (czyli niemal o połowę).

Analizując krzywe ROC stwierdzono, że w 6. godzinie pomiarowej wartość punktu odcięcia uLL18 wynosząca 44 pg/ml charakteryzowała się 67% czułością i 76,0% swoistością w predykcji wystąpienia epizodu ostrego uszkodzenia nerek w ciągu 24 - godzin od momentu zakończenia zabiegu operacyjnego. Pole pod krzywą wyniosło 72,3% - co oznacza tylko dobrą przydatność tych parametrów do oceny omawianego ryzyka. Wskaźnik wiarygodności dla omawianego punktu odcięcia - wynosił 2,8. Wg naszych danych wynika, że w celu oceny ryzyka wystąpienia epizodu ostrego uszkodzenia nerek w okresie 24 - godzin po zabiegu kardiologicznym - stężenie zarówno uLL18

jak i uL18 należy optymalnie oznaczać w 6. godzinie od jego zakończenia, czyli nieco wcześniej niż podawali Parikh i wsp. [15]. Analogicznie jak w przypadku stężeń uL8, wzrost stężenia uL18 powyżej podanej wartości punktu odcięcia pozwoli wcześniej wyselekcjonować pacjentów o zwiększonym ryzyku OUSzN i wcześniej niż rozpoznanie ostrego uszkodzenia nerek na podstawie oceny eGFR.

Na silne pobudzenie immunologiczne, które ma miejsce u dzieci poddawanych zabiegom w krążeniu pozaustrojowym wskazuje znaczna różnica w krotności stężeń badanych cytokin pomiędzy grupą dzieci włączonych do badania (uL8: 20,74 pg/ml; uL18: 201,88 pg/ml) a grupą dzieci kontrolnych (uL8: 10,55 pg/ml, uL18: 10,71 pg/ml). Dla uL8 ta różnica była prawie 2-krotna ($p = 0,0066$), natomiast dla uL18: prawie 10-krotna, ($p=0,0019$).

Powyższe dane świadczą o dużej reaktywności układu immunologicznego podczas kontaktu krwi z materiałami, które z uwagi na swoją niedoskonałą biogodność intensywnie aktywują układ immunologiczny, gdyż omawiane interleukiny należą do grupy cytokin, które są wydzielane przez komórki immunokompetentne w takich warunkach. Stosunkowo mało wiemy nt. bezpośredniego wpływu aktywującego (uszkodzającego?) tkanki i komórki, jaki niesie za sobą głęboka hipotermia oraz następne ograniczenie i zespół reperfuzy.

Uzyskane wartości stężeń badanych cytokin (uL8, uL18) były porównywalne z wartościami cytowanymi w piśmiennictwie, chociaż - (za wyjątkiem IL18 [15]) - nie napotkano w aktualnym piśmiennictwie publikacji poświęconych oznaczaniu w moczu stężeń IL8 w grupie pediatrycznych pacjentów kardiochirurgicznych i znaczenia tych markerów do predykcji ryzyka wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek.

W medycynie klinicznej bardzo rzadko podejmuje się jakąkolwiek poważną decyzję terapeutyczną lub monitoruje pacjentów w oparciu o tylko jeden marker laboratoryjny. W przypadku tak heterogenicznej patologii, jaką jest ostre uszkodzenie nerek ważne jest, aby opracować panel diagnostyczny, który dopiero w połączeniu z danymi klinicznymi oraz po doprecyzowaniu, w jakim materiale biologicznym i w którym momencie należy oznaczyć stężenie danego markera a ponadto - z danymi twardo określającymi punkty odcięcia poszczególnych markerów - umożliwi klinicyście wychwycenie przypadków ostrego uszkodzenia nerek wcześniej aniżeli ma to miejsce obecnie. Zestawienie interleukiny 8 i 18 oznaczanych w moczu stanowi wartościową propozycję kliniczną, która nie wiąże się z pobieraniem krwi.

Warto podkreślić, że na podstawie oceny eGFR - OUSzN w badanej grupie dzieci

można było stwierdzić dopiero w 12. godzinie po zabiegu kardiochirurgicznym. Natomiast w oparciu o analizę stężeń IL8 i IL18 w moczu już w 6. godzinie po zabiegu istnieje możliwość określenia zwiększonego ryzyka wystąpienia tego powikłania. Na podstawie dostępnego autorom piśmiennictwa niniejsze badanie jest pierwszym na temat oceny stężeń IL8 i IL18 w moczu u dzieci po zabiegach w krążeniu pozaustrojowym. W celu doprecyzowania optymalnego czasu oznaczania omawianych markerów oraz wartości ich punktów odcięcia - wskazana jest kontynuacja badań. Wyniki obecnej pracy można uznać za pilotażowe. Dopiero wyniki wielośrodkowych badań pozwoliłyby opracować diagnostyczny panel badań monitorujących ryzyko wystąpienia OUSzN bezpośrednio po zabiegu kardiochirurgicznym, jak i w kilkanaście godzin później. Istotnym ograniczeniem niniejszego badania była niewielka liczba pacjentów oraz fakt, że badanie wykonano w jednym ośrodku. Przy wysokiej cenie leczenia nerkozastępczego nawet koszt oznaczeń markerów "panelu monitorującego", pozwalających obniżyć ryzyko konieczności intensywnego leczenia ONN przemawia za podjęciem starań, by badania te weszły do rutynowej diagnostyki, zwłaszcza w oddziałach kardiochirurgii dziecięcej.

Wnioski

1. Średnie stężenia uL8 i uL18 oznaczane u dzieci w okresie doby po zabiegu w krążeniu pozaustrojowym były znamienne statystycznie wyższe od stężeń stwierdzanych u dzieci zdrowych

2. Średnie stężenia z okresu doby uL8 i uL18 były istotnie statystycznie wyższe w grupie dzieci, u których doszło do wystąpienia epizodu OUSzN względem grupy, w której funkcja nerek była prawidłowa.

3. Maksymalne stężenia uL8 i uL18 zostały osiągnięte w 18. godzinie po zabiegu w krążeniu pozaustrojowym.

4. Oznaczanie IL8 i IL18 w moczu dzieci po zabiegach kardiochirurgicznych w 6. godzinie po operacji jest dobrym ale nie idealnym markerem ryzyka wystąpienia OUSzN. Ryzyko wystąpienia OUSzN dla punktów odcięcia uL8 (4,22 pg/ml) i uL18 (44 pg/ml) wzrasta odpowiednio 2,5 oraz 2,7-krotnie.

Piśmiennictwo

1. Albert M., Antman E.: Preoperative evaluation for cardiac surgery. W: Cohn L.H., Edmunds L.H. Jr. (red.). Cardiac Surgery in the Adult. New York, McGraw-Hill, 2003, 235.
2. Bellomo R., Kellum J.A., Ronco C.: Defining acute renal failure: physiological principles. Int. Care Med. 2004, 30, 33.
3. Bennett M., Dent C., Ma Q. et al.: Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: A prospective study. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008, 3, 665.

4. Dent C., Ma Q., Dastrala S. et al.: Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. Crit. Care, 2007, 11, R 127.
5. Devarajan P.: The future of pediatric aki management biomarkers. Semin. Nephrol. 2008, 28, 5, 493.
6. Dittrich S., Kurschat K., Dähnert I. et al.: Renal function after cardiopulmonary bypass surgery in cyanotic congenital heart disease. Int. J. Cardiol. 2000, 28, 2, 173.
7. Dittrich S., Priesemann M., Fischer T. et al.: Circulatory arrest and renal function in open-heart surgery on infants. Pediatr. Cardiol. 2002, 23, 1, 15.
8. Goldstein S.L., Somers M.J., Baum M.A. et al.: Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. Kidney Int. 2005, 67, 653.
9. Haase M., Bellomo R., Devarajan P. et al. on behalf of The NGAL Meta-analysis Investigator Group: Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. Am. J. Kidney Dis. 2009, 54, 1012.
10. Liu K.D., Altmann C., Smits G. et al.: Serum interleukin-6 and interleukin-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study. Crit. Care 2009, 13, R104
11. Mak R.: Acute kidney injury in children: the dawn of a new era. Pediatr. Nephrol. 2008, 23, 2147.
12. Mishra J., Dent C., Tarabishi R. et al.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. Lancet 2005, 365, 1231.
13. Nguyen M.T., Devarajan P.: Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. Pediatr. Nephrol. 2007, 23, 2151.
14. Parikh C.R., Jani A., Melnikov V.Y. et al.: Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. Am. J. Kidney Dis. 2004, 43, 405.
15. Parikh C., Mishra J., Thiessen-Philbrook H. et al.: Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. Kidney Int. 2006, 70, 199.
16. Parikh C.R., Jani A., Mishra J. et al.: Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. Am. J. Transpl. 2006, 6, 1639.
17. Schwartz G., Munoz A., Schneider M. et al.: New equations to estimate GFR in children with CKD. J. Am. Soc. Nephrol. 2009, 20, 629.
18. Sirvinskas E., Andrejaitiene J., Raliene L. et al.: Cardiopulmonary bypass management and acute renal failure: risk factors and prognosis. Perfusion 2008, 23, 6, 323.
19. Sorof J.M., Stromberg D., Brewer E.D. et al.: Early initiation of peritoneal dialysis after surgical repair of congenital heart disease. Pediatr. Nephrol. 1999, 13, 641.
20. Tassani P., Barankay A., Haas F. et al.: Cardiac surgery with deep hypothermic circulatory arrest produces less systemic inflammatory response than low-flow cardiopulmonary bypass in newborns. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2002, 123, 4, 648.
21. Xue J., Daniels F., Star R. i et al.: Incidence and mortality of acute renal failure in medicare beneficiaries 1992 to 2001. J. Am. Soc. Nephrol. 2006, 17, 1135.