

# Ocena przydatności klinicznej różnych wzorów, stosowanych do wyliczania filtracji kłębuszkowej oraz stężenia kreatyniny w surowicy u dzieci po zabiegach w krążeniu pozaustrojowym, do oceny ryzyka wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek

Monika MIKLASZEWSKA<sup>1</sup>

Przemysław KOROHODA<sup>2</sup>

Katarzyna ZACHWIEJA<sup>1</sup>

Tomasz MROCZEK<sup>3</sup>

Dorota DROŻDŹ<sup>1</sup>

Krystyna SZTEFKO<sup>4</sup>

Przemysław SYPKA<sup>2</sup>

Jacek A. PIETRZYK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nefrologii Dziecięcej  
Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii,  
Collegium Medicum UJ, Kraków  
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. Jacek A. Pietrzyk

<sup>2</sup>AGH Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie,  
Wydział Informatyki, Elektroniki  
i Telekomunikacji, Katedra Elektroniki  
Kierownik Katedry:  
Dr hab. inż. Sławomir Gruszczyński

<sup>3</sup>Klinika Kardiologii Dziecięcej  
Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii,  
Collegium Medicum UJ, Kraków  
Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. med. Janusz Skalski

<sup>4</sup>Zakład Biochemii Klinicznej Uniwersyteckiego  
Szpitala Dziecięcego w Krakowie  
Kierownik Zakładu:  
Prof. dr hab. Krystyna Sztefko

## Słowa kluczowe:

- ostre uszkodzenie nerek
- dzieci
- krążenie pozaustrojowe
- wzory eGFR

## Key words:

- acute kidney injury
- children
- cardiopulmonary bypass
- eGFR equations

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

---

## Adres do korespondencji:

Dr med. Monika Miklaszewska  
e-mail: mmiklasz@wp.pl

Pojęcie ostrego uszkodzenia nerek (ang. acute kidney injury - AKI) wg skali RIFLE określa stan, w którym obserwuje się pogorszenie czynności nerki, opisany albo zmianą stężenia kreatyniny w surowicy (SCr) lub filtracji kłębuszkowej (ang. estimated GFR - eGFR), albo zmniejszeniem objętości wydalanego moczu (diureza godzinowa, w odniesieniu do masy ciała w ml/godz./kg, w zdefiniowanych interwałach czasowych). Dzieci z wrodzonymi wadami serca są szczególnie podatne na wystąpienie AKI, gdyż wiele z nich wymaga zabiegów korygujących w krążeniu pozaustrojowym (ang. cardiopulmonary bypass - CPB). Celem pracy była analiza porównawcza oraz ocena przydatności klinicznej różnych wzorów, stosowanych do wyliczania eGFR u dzieci po zabiegach CPB w okresie 1. doby, do oceny ryzyka wystąpienia AKI. W analizie ujęto: 3-markerowy wzór wg Schwartz i wsp. (eGFR3MS), stanowiący wartość referencyjną, 1-markerowy wzór wg Schwartz i wsp. (eGFR1MS) oraz dwa wzory wykorzystujące jedynie stężenie cystatyny C: wg Schwartz i wsp. (eGFRcysCS) i wzór własny (eGFRcysCPK). Badanie przeprowadzono w Klinice Kardiologii Dziecięcej w Polsko-Amerykańskim Instytucie Pediatrii UJ CM w latach 2006-2009. Do badania zakwalifikowano 37 dzieci z wrodzoną wadą serca, poddanych zabiegom w krążeniu pozaustrojowym. Ostre uszkodzenie nerek, wg wzoru eGFR3MS stwierdzono odpowiednio u 22; wg eGFR1MS u 20; wg eGFRcysCS u 16; wg eGFRcysCPK u 18 - a monitorując SCr - u 18 pacjentów. Z analizy krzywych ROC dla eGFR3MS w 6. godzinie po CPB wynikało, że ryzyko AKI wzrosło ponad 2-krotnie dla wartości eGFR poniżej 77 ml/min (AUROC 70%). W przypadku eGFR1MS tym punktem odcięcia okazała się być wartość 63 ml/min. Wzory uwzględniające jedynie stężenie CysC (eGFRcysCS, eGFRcysCPK) oraz SCr okazały się mało przydatne klinicznie, z uwagi na zbyt małą czułość badanych markerów (odpowiednio 39%, 38%, 20%). Wartościami granicznymi dla wieku i masy ciała, poniżej których ryzyko AKI wzrosło 2-krotnie były wiek 5,4 miesięcy oraz masa ciała 5,6 kg (AUROC odpowiednio 68%, 67%). Wnioski: Młodsze dzieci, o mniejszej masie ciała okazały się być bardziej narażone na wystąpienie AKI. Wg autorów - wzór eGFR1MS wydaje się być prostym i wiarygodnym sposobem do oceny funkcji nerek w badanej grupie. Natomiast roli tej nie spełniają metody wykorzystujące wyłącznie stężenie cystatyny C w surowicy krwi. (NEFROL. DIAL. POL. 2013, 17, 12-18)

## Clinical applicability assessment of various equations estimating glomerular filtration rate and serum creatinine concentration in children after cardiopulmonary bypass procedures in acute kidney injury risk evaluation

The term acute kidney injury (AKI) according to RIFLE scale defines a condition when renal function deterioration described by the markers changes in creatinine concentration (SCr), decline of estimated glomerular filtration rate (eGFR) or decrease of urine output (diuresis in ml/h/kg in a defined time intervals) is observed. Children with congenital heart diseases are especially susceptible to AKI as many of them require corrective procedures performed in cardiopulmonary bypass (CPB). A comparative analysis and clinical applicability assessment of various equations estimating eGFR and SCr in children after CPB, whitening first 24 hrs for AKI risk assessment, remained main aim of the study. The analysis included: 3-marker Schwartz et al. equation (eGFR3MS) also

determining a reference value, 1-marker Schwartz et al. equation (eGFR1MS) and 2 equations using only serum cystatin C concentration according to Schwartz et al. (eGFRcysCS) and the authors' previously developed own equation (eGFRcysCPK). The study was conducted at Department of Pediatric Cardiac Surgery, Jagiellonian University Medical College. 37 children with congenital heart disease subjected to CPB and surgical procedures were included into the study. AKI according to eGFR3MS equation was confirmed in 22, to eGFR1MS in 20, to eGFRcysCS in 16, to eGFRcysCPK in 18, and to SCr monitoring in 18 patients, accordingly. The analysis of ROC curves for eGFR3MS in 6-th hrs after CPB revealed that AKI risk increased more than twice for eGFR values lower than 77 ml/min (AUROC 70%). In case of eGFR1MS equation - this cut off point was set at 63 ml/min. Equations including only single serum cystatin C levels (eGFRcysCS, eGFRcysCPK) and SCr have been found of low clinical importance due to unsatisfactory sensitivity of the studied markers (39%, 38% and 20%, respectively). The cut off points for age and body mass below which the AKI risk increased twice were 5,4 months and 5,6 kg (AUROC 68% and 67%), respectively. Conclusions: The younger children with lower body mass were much more susceptible to develop risk of AKI. It may be concluded, that eGFR1MS according to Schwartz et al. equation employing serum creatinine for calculations seemed to be simple and reliable to evaluate renal function in the studied group. However, equations using exclusively serum cystatin C levels revealed less practical value in these circumstances.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2013, 17, 12-18)

### Wstęp

Pojęcie ostrego uszkodzenia nerek (ang. *acute kidney injury* - AKI) wg skali RIFLE określa każdą sytuację, w której obserwuje się pogorszenie czynności nerki opisane zmianą stężenia kreatyniny w surowicy (ang. *serum creatinine* - SCr), filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated GFR* - eGFR) i/lub zmniejszeniem objętości wydalanego moczu (diureza godzinowa w odniesieniu do masy ciała po uwzględnieniu odpowiedniego interwału czasowego monitorowania diurezy) [1, 21]. Skala RIFLE oraz jej zmodyfikowana odmiana pediatryczna dzielą AKI na trzy stadia, zależnie od ciężkości zespołu, tj. ryzyko, uszkodzenie i niewydolność (ang. risk, injury, failure), do których dodane są dwie klasy w przypadku przejścia ostrego uszkodzenia w przewlekłe, tj. utratę czynności i schyłkową niewydolność nerek (ang. *loss of function, end-stage renal failure*) [2,16,17, 28].

W populacji pediatrycznej AKI dotyczy szczególnie dzieci hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii. Są to zazwyczaj pacjenci po przebytych zabiegach chirurgicznych, z posocznicą, po ciężkich urazach lub z cechami niewydolności wielonarządowej. Populacja dzieci z wrodzonymi wadami serca jest szczególnie podatna na wystąpienie AKI z uwagi na fakt, że wiele z tych pacjentów wymaga niejednokrotnie wielu skomplikowanych procedur korygujących wadę, wykonywanych często w krótkich odstępach czasu w krążeniu pozaustrojowym (ang. *cardiopulmonary bypass* - CPB). W praktyce klinicznej rozpoznawanie AKI nadal stawiane jest na podstawie SCr pomimo, że jest to mało wiarygodny marker przebiegu i postępu AKI, szczególnie u dzieci [3,16,19,20,24].

Dzieci poddawane procedurom CPB znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia AKI o etiologii przednerkowej w wyniku zespołu małego rzutu i niedokrwienia oraz niedotlenienia nerki. W związku z powyższym, jako pacjenci oddziałów kardiologicznych wymagają szczególnego nad-

Tabela I

Skróty wzorów wykorzystywane do wyliczenia eGFR wraz z ich objaśnieniem. eGFR equations - abbreviations used for calculations including comment.

Wzór	Zastosowany skrót	Pełna nazwa wzoru
1	eGFR3MS	3 - markerowy wzór wg Schwartz'a i wsp. [23]
2	eGFR1MS	1 - markerowy wzór wg Schwartz'a i wsp. [23]
3	eGFRcysCS	wzór wg Schwartz'a i wsp. wykorzystujący stężenie Cystatyny C [23]
4	eGFRcysCPK	wzór własny, wg Korohody i wsp., wykorzystujący stężenie Cystatyny C [11]

zoru w okresie okołoperacyjnym. Należy u nich monitorować wartość eGFR, diurezę godzinową, utrzymywać odpowiedni bilans płynowy oraz ciśnienie tętnicze na poziomie co najmniej 50. pc. dla wieku, wzrostu i płci a także unikać leków nefrotoksycznych. AKI po zabiegach CPB wiąże się z licznymi niepożądanymi następstwami klinicznymi, takimi jak: przedłużenie pobytu chorego w oddziale IT i całkowitego czasu hospitalizacji, obniżona jakość życia oraz zwiększona śmiertelność [15].

### Cel pracy

Celem pracy była analiza porównawcza oraz ocena przydatności klinicznej różnych wzorów umożliwiających wyliczenie eGFR u dzieci po zabiegach CPB w okresie 1. doby do oceny ryzyka wystąpienia AKI.

Jako wartość referencyjną zastosowano 3-markerowy wzór wg Schwartz'a i wsp. (eGFR3MS) [23]:

$$eGFR_{3MS} = 39,1 \times (H/Ck)^{0,516} \times (1,8/Cc)^{0,294} \times (30/BUN)^{0,169} \times (1,099)^G \times (H/1,4)^{0,188} \quad (1)$$

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-żeńską, 1-męską

względem którego porównano bezwzględną wartość SCr oraz trzy poniższe

Tabela II

Charakterystyka kliniczna dzieci z wrodzonymi wadami serca, poddanych leczeniu kardiologicznemu, zakwalifikowanych do badania.

Clinical features of children with congenital cardiac defects after cardiosurgical procedures recruited to the study.

	Ogółem
Liczba dzieci	37
Chłopcy	20 (54%)
Dziewczynki	17 (46%)
Wiek - zakres [m-ce]	1,7-204
Wiek - średnia [m-ce]	35,9 (SD:51,6)
Masa ciała-zakres [kg]	2,29- 53
Masa ciała-średnia [kg]	12,7 (SD:12,4)

wzory służące do wyliczania wartości eGFR, tj.:

a) 1-markerowy wzór wg Schwartz'a i wsp. (eGFR1MS) [23]:

$$eGFR_{1M} = 0,413 \times \text{wzrost}/SCr \text{ [mg\%]} \quad (2)$$

b) wzór wg Schwartz'a i wsp. wykorzystujący stężenie cystatyny C (eGFRcysCS) [23]:

$$eGFR_{cysCS} \text{ [ml/min/1,73m}^2\text{]} = 66,22 \text{ [1/CysC]}^{0,777} \quad (3)$$

c) wzór własny, wykorzystujący stężenie cystatyny C (eGFRcysCPK) [11]:

$$eGFR_{cysCPK} = -7,28 + 82,29 \times \text{CysC}^{-1} \quad (4)$$

Fakt zaistnienia AKI oceniano wg skali RIFLE (wyłącznie w oparciu o zmiany stężenia kreatyniny i eGFR w okresie pierwszej doby po CPB) dla każdej ww. metody wyliczania eGFR. W metodyce pracy nie uwzględniono diagnostyki AKI za pomocą monitorowania wielkości diurezy w zdefiniowanych przez skalę RIFLE interwałach czasowych. Skala RIFLE oraz jej odmiana pediatriczna nie różnią się między sobą w zakresie stadiów *risk* i *injury*, natomiast żadne dziecko nie osiągnęło stadium *failure*, którego warunki diagnostyczne różnią się pomiędzy obiema skalami. Skrótly wykorzystanych wzorów przedstawiono w tabeli I.

### Materiał i metody

Badanie przeprowadzono w Klinice Kardiologii Dziecięcej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Collegium Medii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w latach 2006 - 2009. Do badania kwalifikowano dzieci poddawane zabiegom CPB. Kryteriami wykluczającymi z badania były: stwierdzenie AKI w wywiadzie, wada układu moczowego, podawanie leków nefrotoksycznych (NLPZ, aminoglikozydów) w okresie ostatnich 4 tygodni, cukrzyca oraz zapalne waskulopatie.

Badaną populację stanowiło 37 dzieci (20 chłopców i 17 dziewczynek) w wieku od 1,7 do 204 miesięcy. W przypadku każdej metody oceny funkcji nerek kryterium rozpoznawania AKI była skala RIFLE [1, 29]. Do grupy, w której stwierdzono AKI kwalifikowano dzieci, u których w okresie pierwszej doby od zakończenia CPB doszło do zmniejszenia wartości eGFR o 25% względem wartości wyjściowej lub zwiększenia SCr o 50% względem wartości wyjściowej. Szczegółową charakterystykę badanej populacji wraz z podziałem na grupę dzieci, u których stwierdzono (AKI1) i nie stwierdzono AKI (AKI0) zamieszczono w tabeli II i III. Żadne z dzieci nie wymagało wdrożenia terapii nerkozastępczej w bezpośrednim okresie po zabiegu. Średni czas zatrzymania krążenia, średni czas perfuzji oraz średni czas zaklepowania aorty nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami AKI1 i AKI0.

W populacji włączanej do badania rozpoznano następujące rodzaje wrodzonych anatomicznych wad serca: zespół hipoplazji lewego serca (HLHS) u 9 (24%); kanał przedsionkowo - komorowy (TAVC) u 9 (24%); ubytek przegrody międzyprzedsionkowej (ASD) u 6 (16%); ubytek przegrody międzykomorowej (VSD) u 2 (5,4%); tetralogię Fallota (TOF) u 2 (5%); dwunapływową komorę prawą (DORV) u 1 (2,7%) oraz złożone wady skojärzone u 8 (22%) dzieci.

Każdy rodzic lub opiekun prawny przed przystąpieniem dziecka do badania został poproszony o podpisanie dokumentu świadomej zgody na udział dziecka w badaniu. Projekt uzyskał pozytywną opinię komisji bioetycznej UJ CM. Próbkę krwi 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 bilans dobowy płynów, który w 1. dobie po zabiegu utrzymywany był na poziomie 80% dobowego zapotrzebowania pacjenta.

Krew odwirowywano i zamrażano w temperaturze -70°C. Oznaczenia laboratoryjne stężeń

Tabela III

Charakterystyka grupy dzieci z wrodzonymi wadami serca, poddanych leczeniu kardiologicznemu wraz z podziałem na grupę AKI1 i AKI0 wg poszczególnych wzorów oraz wg SCr.

The clinical data of the studied group of children with congenital cardiac defects after cardiosurgical procedure with division into the subgroups of patients with acute kidney injury AKI1 and no acute kidney injury AKI0, according to particular equations and to SCr, respectively.

Liczba dzieci (%)	AKI1	AKI0	pW
eGFR3MS	22 (59.5)	15 (40.5)	0.037
eGFR1MS	20 (54.1)	17 (45.9)	0.266
eGFRcysCS	16 (43.2)	21 (56.8)	0.304
eGFRcysCPK	18 (48.6)	19 (51.4)	0.125
SCr	18 (48.6)	19 (51.4)	0.207
Średni wiek [m-ce]	AKI1	AKI0	pW
eGFR3MS	26.4	49.7	0.075
eGFR1MS	27.3	46.0	0.240
eGFRcysCS	31.0	39.6	0.059
eGFRcysCPK	28.4	43.0	0.059
SCr	24.1	47.1	0.114
Średnia masa ciała [kg]	AKI1	AKI0	pW
eGFR3MS	10.0	16.6	0.089
eGFR1MS	10.3	15.5	0.307
eGFRcysCS	11.1	13.9	0.037
eGFRcysCPK	10.6	14.7	0.036
SCr	9.3	15.9	0.125
Średnia diureza w czasie zabiegu operacyjnego [ml/kg/godz]	AKI1	AKI0	pW
eGFR3MS	11.1	13.1	0.676
eGFR1MS	9.8	14.4	0.139
eGFRcysCS	11.0	12.6	0.794
eGFRcysCPK	11.1	12.7	0.750
SCr	10.1	13.6	0.354
Średnia diureza w czasie doby po zabiegu operacyjnym [ml/kg/godz]	AKI1	AKI0	pW
eGFR3MS	2.5	3.5	0.016
eGFR1MS	2.5	3.5	0.010
eGFRcysCS	2.8	3.0	0.613
eGFRcysCPK	2.8	3.1	0.331
SCr	2.4	3.4	0.009

mocznika i kreatyniny wykonywane były w Zakładzie Biochemii Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie za pomocą systemu VITROS. Oznaczenia laboratoryjne cystatyny C były wykonywane przy użyciu zestawu N Latex Cystatin C firmy Siemens przy wykorzystaniu nefelometru typ BNII. Pomiarów absorbancji próbek dokonywano metodą jednofalową przy użyciu filtra 450 nm w automatycznym czytniku mikroplatek Universal Microplate Reader Elx800NB firmy BIO-TEK Instruments, INC.

Do statystycznego opisu wyników zastosowano estymowane z próby parametry rozkładów, wartość średnią oraz odchylenie standardowe (SD). Ponieważ jedynie część grup wyników spełniała założenia dla testu t-Studenta, w celu porównania rozkładów, zastosowano, nie wymagając spełnienia żadnych założeń wstępnych, nieparametryczny test sumy rang Wilcozona (pW) - odpowiedni dla grup niepowiązanych. Przyjęto 0.05 jako

graniczną wartość p testu - wartości mniejsze umożliwiały odrzucenie hipotezy zerowej, zakładającej zgodność rozkładów porównywanych prób, czyli wskazały statystycznie istotną różnicę rozkładów. Ponadto, przeprowadzono badanie możliwości klasyfikacji pacjentów za pomocą rozważanych markerów z wykorzystaniem krzywych ROC, na których ukazano w formie graficznej wzajemną zależność czułości i swoistości wyników klasyfikacji, przy zmieniającej się wartości krytycznej markera. W wybranych punktach krzywej, odpowiadających ilorazowi wiarygodności (ang. *likelihood ratio* - LR, który wskazuje ile razy wzrasta odpowiednie prawdopodobieństwo) bliższemu 2, czyli gdy przekroczenie wartości krytycznej markera było dwa razy bardziej prawdopodobne dla pacjenta z AKI niż dla pacjenta bez AKI, wyznaczono ujemne wartości predykcyjne (ang. *negative predictive value* - NPV) oraz dodatnie wartości predykcyjne (ang. *positive predictive value* - PPV).

Dla każdej krzywej ROC wyznaczono także pole pod krzywą (ang. AUROC), które może zmieniać się w przedziale od 50% (marker statystycznie nieefektywny) do 100% (marker maksymalnie efektywny). Do wykonywania obliczeń wykorzystano licencjonowane programy Matlab oraz Statistica 9.1.

### Wyniki

W poniższych tabelach przedstawiono średnie wartości eGFR dla wyników referencyjnych eGFR wyliczanych z wzoru 3 - markerowego wg *Schwartz* i wsp. oraz wzoru 1-markerowego wg *Schwartz* i wsp. (tabela IV), dla wzorów wykorzystujących cystatinę C (tabela V) oraz stężenie kreatyniny w surowicy (tabela VI) w grupach dzieci AKI1 i AKI0 wraz z podaniem wartości testu Wilcozona.

### Krzywe ROC

W celu oceny wartości eGFR jako wczesnego markera AKI wykreślono krzywe ROC dla 6. i 12. godziny badania dla poszczególnych metod oceny funkcji nerek. Iloraz wiarygodności (LR) dla omawianego punktu odcięcia oznaczał ile razy prawdopodobieństwo przekroczenia wartości progowej markera było większe przy wystąpieniu AKI, w porównaniu do braku AKI. Ciemne punkty na wykresie obrazują wybrane do tabel wartości; gruba linia ukośna odpowiada LR=1 (granica istotności stosowania danego markera), cienka ukośna linia odpowiadała LR=2.

### Omówienie

Zabiegi kardiologiczne w krążeniu pozaustrojowym należą do najczęstszych poważnych zabiegów operacyjnych wykonywanych na świecie. Statystyki mówią, że wykonuje się ich rocznie ponad milion. AKI jest częstym powikłaniem po CPB, występującym nawet u 30-40% dzieci, przy czym AKI wymagające leczenia nerkozastępczego występuje u 5% przypadków, wśród których śmiertelność sięga nawet 80% [12].

W praktyce klinicznej istnieje wiele metod monitorowania funkcji nerek, wykorzystujących różne markery biochemiczne i kliniczne oraz różne wzory matematyczne pozwalające wyliczyć wartość filtracji kłębuszkowej. Ich mnogość świadczy o tym, że żaden z nich nie jest doskonały i każdy z nich jest optymalny tylko dla wąskiej populacji chorych. W związku z powyższym, ważna i uzasadniona wydaje się być próba określenia, w oparciu o obowiązującą zasadę rozpoznawania AKI u dzieci (wg skali RIFLE lub pRIFLE wg zmienionych kryteriów czasowych) [1, 31], przydatności klinicznej poszczególnych metod wyliczania eGFR oraz analiza porównawcza wartości eGFR, uzyskanych na podstawie poszczególnych wzorów wraz z określeniem punktów odcięcia dla poszczególnych metod oceny eGFR w populacji dzieci po zabiegach CPB.

W niniejszej pracy - wartość eGFR wyliczaną w oparciu o trójmarkerowy wzór wg *Schwartz* i wsp. (eGFR3MS) - potraktowano jako wartość referencyjną, rozszerzając interwały czasowe pomiarów w okresie pierwszej doby do pięciu, poczynając od 2 a kończąc na 24 godzinie (przyjęta metodologia pozwoliła wykorzystać dane z 6 i 12 godziny, wg klasycznej skali RIFLE a nie z 8 i 16 godziny wg skali zmodyfikowanej pRIFLE). Jest to najbardziej precyzyjny wzór,

Tabela IV

Średnie wartości eGFR, test Wilcozona dla wyników referencyjnych (eGFR3MS) oraz dla eGFR1MS w grupach AKI1 i AKI0 dzieci z wrodzonymi wadami serca poddanych leczeniu kardiologicznemu wraz z porównaniem z wyjściowymi wartościami tego markera.

Mean values of eGFR, Wilcoxon's test for reference results (eGFR3MS) and for eGFR1MS in AKI1 and AKI0 groups of children with congenital cardiac defects after cardiosurgical procedures along with comparison with initial values of this marker.

eGFR3MS							
Godz. po CPB	0	2	6	12	18	24	Średnia
m (AKI1)	109.7	89.6	83.1	74.3	77.1	70.6	84.4
m (AKI0)	88.9	96.7	95.4	89.0	92.2	93.0	92.4
pW(AKI1) vs. t=0		0.060	0.002	0.000	0.001	0.000	0.000
pW(AKI0) vs. t=0		0.549	0.643	0.854	0.826	0.876	0.725
eGFR1MS							
Godz. po CPB	0	2	6	12	18	24	Średnia
m (AKI1)	100.5	82.5	76.5	71.6	67.6	66.6	77.9
m (AKI0)	76.4	87.6	91.4	90.1	95.6	92.1	88.5
pW(AKI1) vs. t=0		0.133	0.012	0.003	0.005	0.003	0.001
pW(AKI0) vs. t=0		0.787	0.497	0.393	0.406	0.275	0.316

Tabela V

Średnie wartości eGFR, test Wilcozona dla wyników eGFRcysCS, eGFRcysCPK w grupach AKI1 i AKI0 dzieci z wrodzonymi wadami serca poddanych leczeniu kardiologicznemu wraz z porównaniem z wyjściowymi wartościami tego markera.

Mean values of eGFR, Wilcoxon's test for eGFRcysCS and eGFRcysCPK in AKI1 and AKI0 groups of children, with congenital cardiac defects after cardiosurgical procedures along with comparison with initial values of this marker.

eGFRcysCS							
Godz. po CPB	0	2	6	12	18	24	Średnia
m (AKI1)	145.4	134.4	93.0	100.7	90.8	78.7	107.2
m (AKI0)	81.8	96.1	103.6	98.0	117.9	109.0	100.9
pW(AKI1) vs. t=0		0.737	0.059	0.022	0.010	0.001	0.006
pW(AKI0) vs. t=0		0.016	0.093	0.130	0.120	0.171	0.025
eGFRcysCPK							
Godz. po CPB	0	2	6	12	18	24	Średnia
m (AKI1)	213.1	194.9	118.2	133.8	116.4	97.1	145.6
m (AKI0)	102.1	127.8	148.5	137.8	187.6	164.6	144.5
pW(AKI1) vs. t=0		0.869	0.060	0.014	0.005	0.001	0.005
pW(AKI0) vs. t=0		0.025	0.059	0.068	0.050	0.124	0.012

Tabela VI

Średnie wartości SCr oraz testu Wilcozona w grupach AKI1 i AKI0 dzieci z wrodzonymi wadami serca poddanych leczeniu kardiologicznemu wraz z porównaniem z wyjściowymi wartościami tego markera.

Mean values of SCr and Wilcoxon's test in AKI1 and AKI0 groups of children, with congenital cardiac defects after cardiosurgical procedures along with comparison with initial values of this marker.

Godz. po CPB	0	2	6	12	18	24	Średnia
m (AKI1)	29.9	34.9	40.0	44.7	46.6	47.5	40.4
m (AKI0)	41.6	39.3	39.4	37.7	38.6	39.0	39.3
pW(AKI1) vs. t=0		0.042	0.004	0.001	0.000	0.000	0.000
pW(AKI0) vs. t=0		0.773	0.601	0.466	0.558	0.320	0.402

gdź uwzględnia 3 parametry biochemiczne (stężenie mocznika, kreatyniny oraz cystatyny C w surowicy krwi) oraz 2 antropometryczne (wzrost, płeć) pacjenta. Można zatem przypuszczać, że wartość eGFR wyliczona na podstawie tego wzoru jest bardziej wiarygodnym markerem monitorowania filtracji kłębuszkowej aniżeli sama ocena zmian stężenia kreatyniny w surowicy lub wzory uwzględniające wyłącznie stężenie

kreatyniny albo cystatyny C. Z uwagi na stopień jego skomplikowania oraz na koszty związane z klinicznym zastosowaniem tego wzoru (sumaryczny koszt oznaczenia trzech parametrów około 7-krotnie przewyższa koszt oznaczenia samej tylko kreatyniny) - a także problemy techniczne wynikające z faktu, że oznaczanie cystatyny C nie jest metodą stosowaną przyłóżkowo, co skutkuje długim czasem oczekiwania na wynik - nie

Tabela VII

Wartości punktu odcięcia, czułość, swoistość, PPV, NPV, LR oraz AUROC dla eGFR3MS, eGFR1MS, CysCS, CysCPK oraz SCr w 6. godzinie po CPB dla wystąpienia AKI u dzieci z wrodzonymi wadami serca, poddanych leczeniu kardiologicznemu. Cut off points' values, sensitivity, specificity, PPV, NPV, LR and AUROC value for eGFR3MS, eGFR1MS, CysCS, CysCPK oraz SCr at 6 hrs. after CPB for AKI development in children, with congenital cardiac defects after cardiosurgical procedures.

Marker	eGFR3MS	eGFR1MS	eGFRcysCS	eGFRcysCPK	SCr
Wartość odcięcia	77	63	78	94	51
Czułość (%)	65	59	38	39	20
Swoistość (%)	75	73	79	82	88
NPV (%)	56	61	60	56	56
PPV (%)	81	71	60	70	60
LR	2,6	2,2	1,8	2,2	1,7
AUROC (%)	70	60	56	62	53

Tabela VIII

Wartości punktu odcięcia, czułość, swoistość, PPV, NPV, LR oraz AUROC dla eGFR3MS, dla eGFR1MS, CysCS, CysCPK oraz SCr w 12. godzinie po CPB dla wystąpienia AKI u dzieci z wrodzonymi wadami serca poddanych leczeniu kardiologicznemu. Cut off points' values, sensitivity, specificity, PPV, NPV, LR and AUROC value for eGFR3MS, eGFR1MS, CysCS, CysCPK and SCr at 12 hrs. after CPB for AKI development in children, with congenital cardiac defects after cardiosurgical procedures.

Marker	eGFR3MS	eGFR1MS	eGFRcysCS	eGFRcysCPK	SCr
Wartość odcięcia	70	78	76	98	43
Czułość (%)	68	79	57	63	53
Swoistość (%)	69	64	70	67	75
NPV (%)	60	69	70	67	60
PPV (%)	76	75	57	63	69
LR	2,2	2,2	1,9	1,9	2,1
AUROC (%)	68	69	59	63	68

Tabela IX

Wartości punktu odcięcia, czułość, swoistość, PPV, NPV, LR oraz AUROC dla wieku oraz masy ciała dla wystąpienia AKI w okresie doby po CPB u dzieci z wrodzonymi wadami serca poddanych leczeniu kardiologicznemu. Cut off points' values, sensitivity, specificity, PPV, NPV, LR and AUROC value for age and body mass within 24 hrs for AKI development in children with congenital cardiac defects after cardiosurgical procedures.

Marker	Masa ciała [kg]	Wiek [miesiące]
Wartość odcięcia	5,6	5,4
Czułość (%)	41	45
Swoistość (%)	80	80
NPV (%)	45	50
PPV (%)	75	77
LR	2,0	2,3
AUROC (%)	67	68

jest to zatem metoda „z wyboru” rekomendowana do powszechnej praktyki klinicznej [7,9,10,13,23,27].

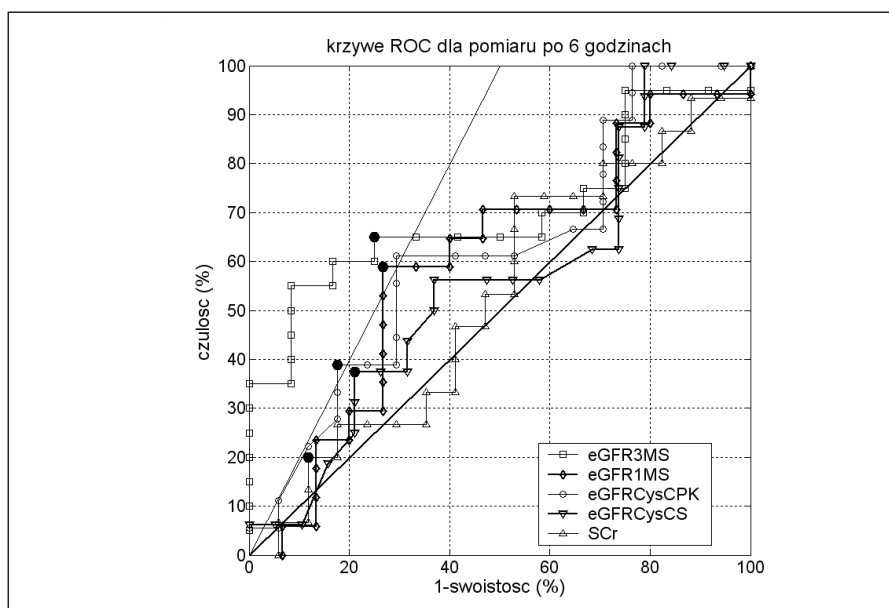
Rola cystatyny C jako wiarygodnego markera filtracji kłębuszkowej w przewlekłej chorobie nerek jest dobrze poznana, natomiast tylko w nielicznych pracach zwracano uwagę na jej wartość predykcyjną do oceny ryzyka wystąpienia AKI [8, 23]. W niektórych doniesieniach podkreślano wyprzedzający czasowy wzrost stężenia cystatyny C w odniesieniu do stężenia kreatyniny w przebiegu AKI [12,18,22,26,31]. Krawczewski i wsp. oceniali przydatność stężenia cystatyny C w surowicy we wczesnej diagnostyce AKI po zabiegach CPB u dzieci. Maksymalną czułość i swoistość we wczesnej diagnostyce AKI stwierdzono w 12 godzinie dla stężenia cystatyny C wynoszącego 1,16 mg/l. Ponadto, stężenie tego markera w 12 godzinie po zabiegu silnie korelowało z ciężkością oraz czasem trwania AKI i długością hospitalizacji. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że stężenie cystatyny C w 12 godzinie po CPB stanowiło ważny i wiarygodny czynnik prognostyczny AKI w tej grupie chorych (AUROC 81%) [12]. Zhang i

Tabela X

Liczba pacjentów wskazanych jako AKI1 lub AKI0, w zależności od zastosowanego markera w porównaniu do wskazań według eGFR3MS u dzieci z wrodzonymi wadami serca poddanych leczeniu kardiologicznemu.

Number of patients defined as AKI1 or AKI0 depending upon used marker in comparison to eGFR3MS in children with congenital cardiac defects after cardiosurgical procedures.

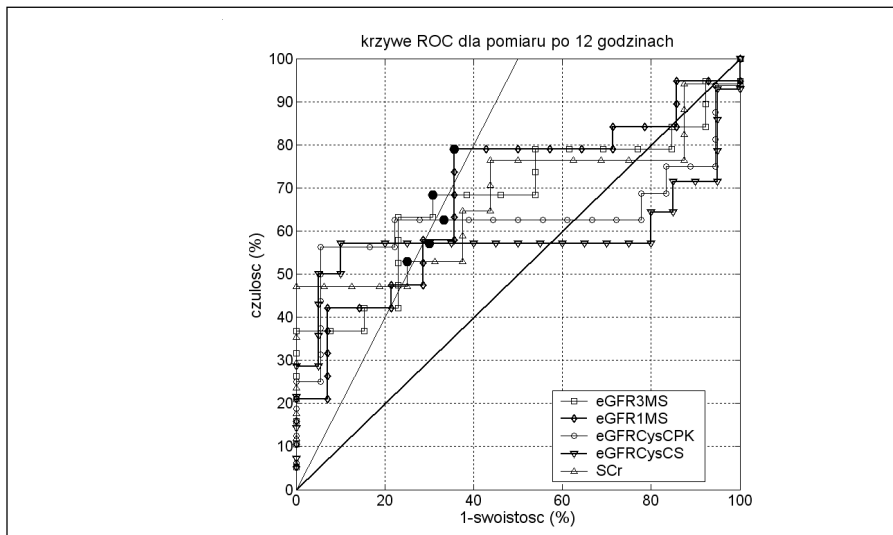
	AKI=1 według eGFR(3M)				AKI=0 według eGFR(3M)			
	eGFR1MS	eGFRcysCS	eGFRcysPK	SCr	eGFR1MS	eGFRcysCS	eGFRcysPK	SCr
AKI1 według markera	19	14	16	17	1	2	2	1
AKI0 według markera	3	8	6	5	14	13	13	14



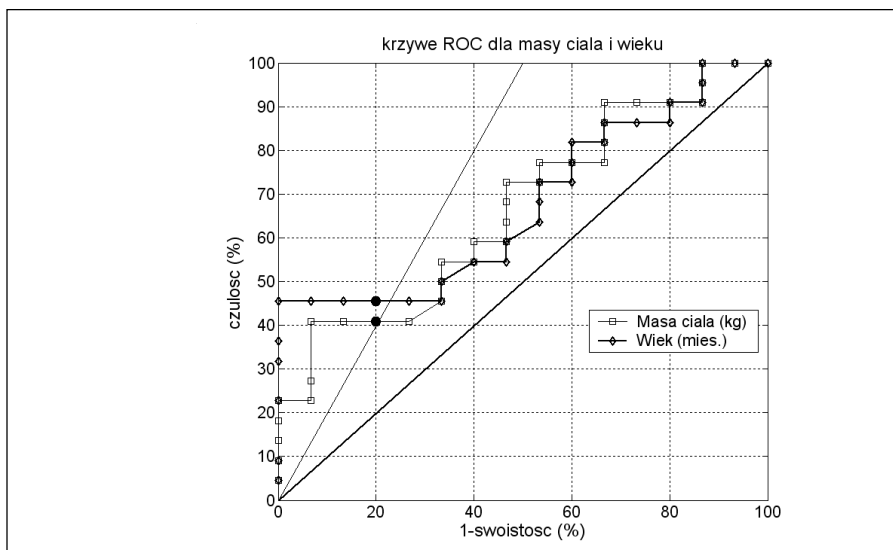
Rycina 1

Krzywe ROC w 6. godzinie po CPB dla referencyjnej wartości eGFR3MS, dla eGFR1MS, eGFRcysCS, eGFRcysCPK oraz SCr dla wystąpienia AKI u dzieci z wrodzonymi wadami serca poddanych leczeniu kardiologicznemu. Gruba linia ukośna odpowiada LR=1; cienka ukośna linia odpowiada LR=2. Czarnymi kropkami zaznaczono punkty odcięcia.

ROC curves at 6 hrs. after CPB for AKI development for reference value of eGFR3MS, for eGFR1MS, eGFRcysCS, eGFRcysCPK and SCr in children with congenital cardiac diseases after cardiosurgery procedures. Thick diagonal line corresponds to LR=1; thin diagonal line to LR=2. Black spots indicate cut-off points.



**Rycina 2**  
 Krzywe ROC w 12. godzinie po CPB dla referencyjnej wartości eGFR3MS, dla eGFR1MS, eGFRcysCS, CysCPK oraz SCr - dla wystąpienia AKI u dzieci z wrodzonymi wadami serca poddanych leczeniu kardiologicznemu. Gruba linia ukośna odpowiada LR=1 (czyli granica sensu stosowania danego markera), cienka ukośna linia odpowiada LR=2. Czarnymi kropkami zaznaczono punkty odcięcia.  
 ROC curve at 12 hrs. after CPB for AKI development for reference value of eGFR3MS, for eGFR1MS, eGFRcysCS, eGFRcysCPK and SCr in children with congenital cardiac diseases after cardiosurgery procedures. Thick diagonal line corresponds to LR=1; thin diagonal line to LR=2. Black spots indicate cut-off points.



**Rycina 3**  
 Krzywa ROC dla wieku oraz masy ciała jako czynnika ryzyka wystąpienia AKI u dzieci z wrodzonymi wadami serca po CPB. Gruba linia ukośna odpowiada LR=1; cienka ukośna linia odpowiada LR=2. Czarnymi kropkami zaznaczono punkty odcięcia.  
 ROC curve for age and body mass as a risk factor for AKI development in children with congenital cardiac defects after CPB. Thick diagonal line corresponds to LR=1; thin diagonal line to LR=2. Black spots indicate cut-off points.

wsp. przeprowadzili metaanalizę przydatności klinicznej stężenia cystatyny C w surowicy we wczesnej predykcji AKI. W metaanalizie ujęto 13 badań, obejmujących 3336 chorych po zabiegach kardiologicznych, pacjentów pediatrycznych oraz chorych oddziałów intensywnej terapii. Autorzy analizy stwierdzili, że cystatyna C była dobrym markerem diagnostycznym AKI z AUROC wynoszącym 0,64 [32].

W niniejszej pracy podjęto próbę analizy porównawczej wartości eGFR uzyskanych na podstawie kilku wzorów w odniesieniu do eGFR3MS we wczesnej ocenie ryzyka AKI u dzieci po zabiegach CPB. Do badania zakwalifikowano 37 dzieci, które z uwagi na wrodzoną wadę serca wymagały zabiegu operacyjnego w krążeniu pozaustrojowym.

AKI (na podstawie skali RIFLE [14]), wg wzoru eGFR3MS stwierdzono u 22 (59,5%) dzieci, wg eGFR1MS u 20 (54%), eGFRcysCS u 16 (43%), eGFRcysCPK u 18 (48%) a wg SCr u 18 (48%) pacjentów.

Częstość ostrego uszkodzenia nerek u dzieci w grupie badanej (40,4%) odpowiadała przeciętnej częstości opisywanej w piśmiennictwie (28-51%) [9,24,25-27,31].

Analizując uzyskane dane, można odnieść wrażenie, że wzór eGFR3MS okazał się najbardziej restrykcyjny w zakresie kwalifikacji dzieci do grupy AKI1 a wzór eGFR-

CysCS - najbardziej liberalny. Na podstawie własnych obserwacji autorów wiadomo, że przy wysokich wartościach eGFR (powyżej 60 ml/min) wzór eGFR3MS wykazuje tendencję do zaniżania rzeczywistych wartości eGFR, obliczanych na podstawie trójpunktowej metody bazującej na podaży dożylnego iohexolu i modelowaniu zmian stężenia [30].

Wg skali RIFLE AKI należy rozpoznać w przypadku obniżenia wartości eGFR o 50% lub 2-krotnego wzrostu SCr (stadium uszkodzenia - ang. *Injury*) względem wartości wyjściowych. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę wszelkie nieścisłości, które mogą wiązać się z oznaczeniem stężenia kreatyniny w tak niejednorodnej grupie, jaką są dzieci (różna masa ciała, różny wiek), specyfikę okresu 1 doby po zabiegu w CPB, a także ryzyko interakcji lekowych, mogących wpływać na wynik oznaczeń laboratoryjnych kreatyniny - podjęto decyzję, aby do grupy ostrego uszkodzenia nerek (AKI1) kwalifikować pacjentów już z 25% spadkiem wartości eGFR3MS lub 1,5-krotnym wzrostem SCr względem wartości wyjściowych. Decyzja ta, została również wsparta danymi z piśmiennictwa, mówiącymi, że nawet bardzo niewielki wzrost stężenia kreatyniny, liczący 0,2-0,3 mg/dl jest już silnym predykatorem wzrostu ryzyka śmiertelności w danej populacji chorych dorosłych [4-6, 14, 25].

Warto odnotować, że w grupie dzieci AKI1 wartość diurezy w czasie doby po CPB była statystycznie mniejsza (odpowiednio 2,5 vs. 3,5 ml/kg/h) w porównaniu do pacjentów, u których to uszkodzenie nie wystąpiło (tabela III).

Analiza wartości eGFR wyliczonych wg referencyjnego 3-markerowego wzoru *Schwartz*a i wsp. (eGFR3MS) wykazała spadek względem wartości wyjściowych w grupie dzieci AKI1 już od 2 godziny po CPB na granicy istotności statystycznej (pW=0,06) oraz statystycznie spadek od 6 godz. po CPB (pW=0,02), natomiast - zgodnie z oczekiwaniem - nie wykazała takiego spadku dla dzieci AKI0. Porównując zachowanie się wartości eGFR w badanej populacji dzieci liczonych wg 1-markerowego wzoru *Schwartz*a i wsp. statystyczna istotność spadku wartości eGFR w grupie AKI1 była widoczna nieco później, gdyż od 6 godz. po CPB (pW=0,012). Podobnie, nie obserwowano statystycznie spadku eGFR w grupie dzieci AKI0 (tabela III). Również dobrze wypadło monitorowanie wartości SCr, niemniej jednak nie jest to metoda, która pozwala zachować wystarczającą czułość kliniczną, gdyż różnice w stężeniu SCr nie były na pierwszy rzut oka wyraźnie widoczne (tabela VI). Nieco gorzej wypadło monitorowanie wartości eGFR w oparciu o wzory zawierające jedynie wartość stężenia

cystatyny C w surowicy. W przypadku wzoru eGFR<sub>CysC</sub> oraz eGFR<sub>CysCPK</sub> - zmienność spadku była odnotowywana dopiero od 12 godz. po CPB (pW=0,022 oraz, odpowiednio 0,014) (tabela V).

Z punktu widzenia praktyki klinicznej niezwykle ważną kwestią jest znajomość wartości eGFR, poniżej której ryzyko wystąpienia AKI istotnie wzrasta. Z analizy krzywych ROC dla referencyjnego wzoru eGFR<sub>3MS</sub> wynika, że w 6 godzinie po CPB dla wartości eGFR wynoszącej poniżej 77 ml/min ryzyko AKI w okresie doby po CPB wzrastało ponad 2-krotnie (przy 65% czułości, 75% swoistości i 70% AUROC). W przypadku eGFR<sub>1MS</sub> - tym punktem odcięcia, dla którego ryzyko AKI wzrastało ponad 2-krotnie była wartość 63 ml/min (czułość 59%, swoistość 73%, AUROC 60%). Wykorzystywanie wzorów uwzględniających jedynie stężenie CysC (eGFR<sub>CysC</sub>, eGFR<sub>CysCPK</sub>) oraz SCr okazało się nieprzydatne klinicznie z uwagi na zbyt małą czułość badanego markera (odpowiednio 39%, 38% oraz 20%) (rycina 1, tabela VII). Zastosowanie kryteriów klasycznej skali RIFLE pozwoliło wykryć tę zmianę już o 2 godziny wcześniej, niżby wyniknęło to z oznaczeń i wyliczeń stosowanych w 8 godzinie wg modyfikacji pediatrycznej wg *Akcan-Arikan* i wsp. [1].

Zgodnie z przypuszczeniami, znacznie dokładniejsze wyniki (wyższe wartości czułości i swoistości i AUROC) - osiągnięte dla 12 godziny po CPB. Dla referencyjnej wartości eGFR<sub>3MS</sub> - poziom 70 ml/min stanowił punkt odcięcia, poniżej którego przy 68% czułości i 69% swoistości ryzyko AKI wzrastało ponad 2-krotnie. W przypadku eGFR<sub>1MS</sub> - ta wartość graniczna wynosiła 78 ml/min (czułość 79%, swoistość 64%). W przypadku wzorów uwzględniających jedynie CysC oraz dla SCr - czułość markera była wyraźnie niższa (rycina 2, tabela VIII). Również i w tym przypadku skala RIFLE wykażała przewagę kryterium czasu (12 a nie 16 godzina).

Z analizy krzywych ROC w predykcji AKI dla wieku dzieci i ich masy ciała wynika, że młodszym dzieci, o mniejszej masie ciała były wyraźnie bardziej narażone na ryzyko AKI.

Wartościami granicznymi wieku i masy ciała, poniżej których ryzyko AKI wzrastało 2-krotnie był wiek 5,4 miesiący oraz masa ciała 5,6 kg (AUROC wynosiło odpowiednio 68% i 67%) (rycina 3, tabela IX)

Analiza danych zawartych w tabeli IV - polowej (tabela X) wskazała, że wyniki najbardziej zbliżone do wartości referencyjnych można uzyskać stosując wzór eGFR<sub>1MS</sub>, który charakteryzował się największą liczbą wyników prawdziwie dodatnich oraz prawdziwie ujemnych (odpowiednio 19 i 14) oraz najmniejszą liczbą wyników fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych (odpowiednio 1 i 3) względem wyników eGFR<sub>3MS</sub>, spośród pozostałych metod wyliczania eGFR.

W niniejszym badaniu o charakterze prospektywnym, starannie dobrano kohortę pacjentów poddawanych zabiegom w CPB. Dzieci miały prawidłową funkcją nerek przed zabiegiem operacyjnym, nie były obciążone chorobami współistniejącymi. Próbkę krwi pobierane były w ściśle określonych protokołem interwałach czasowych. Wszystkie te cechy przyczyniły się do stworzenia transparentnej i homogennej grupy

badanej, w której można było oceniać funkcję nerek bez zbędnych czynników zakłócających. Ograniczeniem badania była niewielka liczba pacjentów poddanych zabiegom kardiologicznym oraz fakt, że badanie wykonano tylko w jednym ośrodku. Ponadto, w badaniu oceniano jedynie AKI o etiologii niedokrwiennej a sama obserwacja trwała jedynie przez okres 24-godzin, nie obejmując okresu czasu do normalizacji wartości badanych parametrów. Jednak nawet na tej podstawie można konkludować, że rozpoznanie ryzyka AKI już po 6 godzinach po zabiegu kardiologicznym w krążeniu pozaustrojowym umożliwił szybkie wdrożenie procedur, mających na celu ochronę funkcji nerek, do których współcześnie można zaliczyć ściśle monitorowanie stanu nawodnienia dziecka, ciśnienia tętniczego, unikanie leków nefrotoksycznych i dostosowanie dawek pozostałych leków do aktualnej wartości filtracji kłębuszkowej. W wielu przypadkach już te działania pozwalają zatrzymać naturalną progresję AKI na etapie uszkodzenia (*Injury*), co skutkuje obniżeniem śmiertelności towarzyszącej dokonaniu uszkodzenia i niewydolności nerek (*Failure*).

#### Podsumowanie

W ocenie autorów - zastosowanie 1-markerowego wzoru *Schwartz*a i wsp. do wyliczenia eGFR wykorzystującego jedynie surowicze stężenie kreatyniny SCr, pomimo wielu swoich ograniczeń, już w 6 godzinie po CPB, dla wartości punktu odcięcia eGFR wynoszącego 63 ml/min, pozwala wykryć u operowanych dzieci 2-krotny wzrost ryzyka wystąpienia AKI. Sam wzór zdaje się być prostym i wiarygodnym sposobem do oceny funkcji nerek w omawianej populacji chorych. Natomiast roli tej nie spełniają metody wykorzystujące do obliczeń wyłącznie stężenie cystatyny C.

#### Pismienictwo

- Akcan-Arikan A., Zappitelli M., Loftis L.L. et al.:** Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007, 71, 1028.
- Askenazi D.J., Bunchman T.E.:** Pediatric acute kidney injury: The use of the RIFLE criteria. *Kidney Int.* 2007, 71, 963.
- Bellomo R., Kellum J.A., Ronco C.:** Defining acute renal failure: physiological principles. *Int. Care Med.* 2004, 30, 33.
- 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.
- Devarajan P.:** Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 1503.
- 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, 127.
- Dharmidharka V.R., Kvon C., Stevens G.:** Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 40, 221.
- Grubb A., Nyman U., Bjork J. et al.:** Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin. Chem.* 2005, 51, 8, 1420.
- Hojs R., Bevc S., Ekart R. et al.:** Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006, 21, 1855.

- Hyla-Klekot L., Kokot F.:** Biomarkery uszkodzenia nerek. *Post. N. Med.* 2008, 1, 28.
- Korohoda P., Zachwieja K., Pietrzyk J.A., Sulowicz W.:** Wyznaczenie GFR na podstawie stężenia cystatyny C jako substancji markerowej - propozycja nowego wzoru. *Przeg. Lek.* 2009, 66, 12.
- Krawczeski C., Vandevoorde R., Kathman T. et al.:** Serum Cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 5, 1552.
- Knight E.L., Verhave J.C., Spiegelman D. et al.:** Factors influencing serum cystatin C, levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004, 65, 1416.
- Lassnig A., Schmidlin D., Mouhieddine M. et al.:** Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 1597.
- Lok C.E., Austin P.C., Wang H., Tu J.V.:** Impact of renal insufficiency on short- and long-term outcomes after cardiac surgery. *Am. Heart J.* 2004, 148, 430.
- Mak R.:** Acute kidney injury in children: the dawn of a new era. *Pediatr. Nephrol.* 2008, 23, 2147.
- Matuszkiewicz-Rowińska J.:** Ostre uszkodzenie nerek i klasyfikacja RIFLE: zalety i wady. *Nefrol. Dial. Pol.* 2008, 12, 248.
- Mazul-Sunko B., Zarkovic N., Vrkic N. et al.:** Proatrial natriuretic peptide (1-98), but not cystatin C is predictive for occurrence of acute renal insufficiency in critically ill septic patients. *Nephron. Clin. Pract.* 2004, 97, 103.
- 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.
- Nguyen M.T., Devarajan P.:** Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr. Nephrol.* 2007, 23, 2151.
- Plötz F.B., Bouma A.B., van Wijk J.A. et al.:** Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Int. Care Med.* 2008, 34, 1713.
- Royakkers A. A. N. M., Schultz M.J., Spronk P.E.:** Cystatin C as a marker of renal function in critically ill patients at risk for or with acute renal failure. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine.* Springer 2007, 583.
- Schwartz G., Munoz A., Schneider M. et al.:** New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 20, 629.
- 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.
- Thakar C.V., Worley S., Arrigain S. et al.:** Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int.* 2005, 67, 1112.
- Wald R., Liangos O., Perianayagam M.C. et al.:** Plasma cystatin C and acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 5, 1373.
- Won K.H.:** Biomarkers for early detection of acute kidney injury. *Nephrology Rounds.* 2008, 6, 4.
- Xue J., Daniels F., Star R. et al.:** Incidence and mortality of acute renal failure in medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 1135.
- Zappitelli M., Parikh C.P., Akcan-Arikan A. et al.:** Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 948.
- Zachwieja K., Korohoda P., Kwinta-Rybicka J. et al.:** A reliability assessment of the new Schwartz formula (2009) in children with GFR > 60 ml/min / 1.73m<sup>2</sup>. *Pediatr. Nephrol.* 2012, 27, 1792.
- Zeyneloglu P., Pirat A., Baskin E. et al.:** Evaluation of acute kidney injury with pediatric-modified RIFLE criteria after pediatric cardiac surgery. *Crit. Care.* 2011, S1, 15.
- 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, 05, 19.