

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Nauk o Zdrowiu

Małgorzata Mazur-Laskowska

Ocena funkcji nerek u chorych z ostrym zapaleniem trzustki
we wczesnej fazie rozwoju schorzenia

Praca doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Beata Kuśnierz-Cabala

Promotor pomocniczy: dr n. med. Agnieszka Gala-Błądzińska

Pracę wykonano w Zakładzie Diagnostyki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie oraz w Zakładzie Diagnostyki Katedry Biochemii Klinicznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

Kierownik jednostki: dr hab. n. med. Bogdan Solnica, prof. UJ

Kraków, 2016 rok

*Pragnę złożyć serdeczne podziękowania Panu Profesorowi dr hab. med.
Markowi Kuźniewskiemu za nieocenioną pomoc merytoryczną oraz
serdeczność okazaną w trakcie powstawania pracy.*

*Szczególne podziękowania kieruję do Pani Profesor dr hab. med. Beaty
Kuśnierz-Cabali, za opiekę naukową, cenne wskazówki, poświęcony czas i
ogromną życzliwość, bez której niniejsza praca nie mogłaby powstać.*

*Dziękuję również Pani Doktor med. Agnieszce Gali-Błądzińskiej oraz Pani
Doktor med. Paulinie Dumnickiej za wszelką pomoc i zaangażowanie
podczas pisania pracy.*

SPIS TREŚCI

1. WYKAZ SKRÓTÓW	5
2. WSTĘP	8
2.1. Prognozowanie ciężkości przebiegu OZT	10
2.2. Ostre uszkodzenie nerek u chorych z OZT	11
2.3. Cystatyna C	14
2.4. NGAL - lipokalina związana z żelatynazą neutrofili	15
2.5. Albuminuria.....	16
2.6. Uromodulina (UMOD).....	16
3. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	18
4. MATERIAŁ I METODY	19
4.1. Charakterystyka badanej grupy	19
4.2. Pozyskiwanie materiału do badań.....	21
4.3. Metodyka badań laboratoryjnych	21
4.4. Ocena filtracji kłębuszkowej w oparciu o pomiary kreatyniny i cystatyny C w surowicy.	26
4.5. Metody analizy statystycznej	28
5. WYNIKI.....	28
5.1. Wyniki wybranych parametrów laboratoryjnych w całej grupie badanej.	29
5.2. Wyniki wybranych badań laboratoryjnych u chorych z OZT o różnym stopniu ciężkości przebiegu choroby.	32
5.3. Ocena wartości wybranych parametrów laboratoryjnych w grupie chorych z OZT w odniesieniu do ostrego uszkodzenia nerek (AKI wg KDIGO).....	40
5.4. Analiza zmian stężenia wybranych białek u chorych z OZT o różnym stopniu ciężkości w okresie pierwszych 3 dni trwania choroby	48

5.4.1. Zmiany stężenia białka C-reaktywnego w surowicy u chorych z OZT	49
5.4.2. Zmiany stężenia albuminy w surowicy u chorych z OZT	50
5.4.3. Zmiany stężenia cystatyny C w surowicy u chorych z OZT.....	52
5.4.4. Zmiany stężenia uromoduliny w surowicy u chorych z OZT	53
5.5. <i>Analiza korelacji wybranych markerów funkcji nerek w kolejnych dobach badania. ..</i>	55
5.6 <i>Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych biomarkerów w różnicowaniu łagodnego i ciężkiego ostrego zapalenia trzustki oraz w rozpoznawaniu ostrego uszkodzenia nerek (AKI wg KDIGO)</i>	68
5.6.1. Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych markerów funkcji nerek w różnicowaniu łagodnego i ciężkiego OZT oraz w rozpoznawaniu ostrego uszkodzenia nerek (AKI wg KDIGO).	68
5.6.2. Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych białek w różnicowaniu łagodnego i ciężkiego OZT oraz w rozpoznawaniu ostrego uszkodzenia nerek (AKI wg KDIGO). 76	
5.7. <i>Analiza związków pomiędzy wiekiem chorych na OZT oraz wybranymi wskaźnikami ocenianymi w okresie pierwszych 72 godzin trwania choroby.</i>	80
6. DYSKUSJA	82
7. WNIOSKI.....	93
8. PIŚMIENNICTWO	95
9. STRESZCZENIE	103
10. SUMMARY	105
11. SPIS TABEL i RYCIN	107
<i>Spis tabel</i>	107
<i>Spis rycin</i>	110
12. ZAŁĄCZNIK NR 1	112

1. WYKAZ SKRÓTÓW

AKI – (*ang. Acute Kidney Injury*) – ostre uszkodzenie nerek

ALI – (*ang. Acute Lung Injury*) - ostre uszkodzenie płuc

ALP – fosfataza alkaliczna

AMP – adenozymonofosforan

ALT – aminotransferaza alaninowa

APACHE II - (*ang. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*)

ARDS – (*ang. Acute Respiratory Distress Syndrome*)

AST – aminotransferaza asparaginianowa

AUC – (*ang. Area Under the Curve*) – pole pod wykresem krzywej ROC

BASO – (*ang. Basophils*) - liczba bazofili

BCR – (*ang. Blood Urea/Creatinine Ratio*) – stosunek wartości azotu mocznika do kreatyniny

BISAP – (*ang. Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis*)

BMI – (*ang. Body Mass Index*) – indeks masy ciała

BUN – azot mocznika

CHOD - PAP – (*ang. Cholesterol Oxidase – Phenol + Aminophenazone*)

CKD - EPI – (*ang. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)

Cr – kreatynina

CRP – (*ang. C-Reactive Protein*) – białko C-reaktywne

CYR61 – (*ang. Cysteine-rich Protein 61*)

CTSI – (*ang. Computer Tomography Severity Index*)

CysC – cystatyna C

DPD – (*ang. 2,5-Dichlorophenyldiazonium*)

GFR – (*ang. Glomerular Filtration Rate*) - wskaźnik filtracji kłębuszkowej

eGFR – (*ang. estimated Glomerular Filtration Rate*) – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej

ECPW – cholangiopankreatografia wsteczna endoskopowa

EOS – (*ang. Eosinophils*) - liczba eozynofili

GGT – γ -glutamylotranspeptydaza

GLDH – (*ang. Glutamate Dehydrogenase*) – dehydrogenaza glutaminianowa

GPO-PAP – (*ang. Glycerol-3-Phosphate Oxidase, Phenol + Aminophenazone*)

HAPS – (*ang. Harmless Acute Pancreatitis Score*)

HCT – hematokryt

HGB – hemoglobina

IDMS – technika spektrometrii mas rozcieńczania izotopowego

IFCC – (*ang. The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*)

ISE – elektrody jonoselektywne

IL-6, (-18) – interleukina 6, (-18)

KeGFR – (*ang. Kinetic estimated Glomerular Filtration Rate*) – kinetyczny szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej

KIDIGO – (*ang. The Kidney Disease Improving Global Outcomes*)

KIM-1 – (*ang. Kidney Injury Molecule 1*) – cząsteczka uszkodzenia nerek 1

LYM – (*ang. Lymphocytes*) - limfocyty

MAP – (*ang. Mild Acute Pancreatitis*) – łagodna postać ostrego zapalenia trzustki

MDRD – (*ang. Modification of Diet in Renal Disease*)

MONO – (*ang. Monocytes*) - monocyty

MRI – magnetyczny rezonans jądrowy

MSAP – (*ang. Moderately Severe Acute Pancreatitis*) – postać średnio-ciężka ostrego zapalenia trzustki

NADH – dinukleotyd dinikotynoamidoadeninowy

NEU – (*ang. Neutrophils*) - neutrofile

OZT – ostre zapalenie trzustki

PChN – przewlekła choroba nerek

PCR – (*ang. Protein to Creatinine Ratio*) – wskaźnik białka do kreatyniny

PEG – glikol polietylenowy

PLT – (*ang. Platelets*) - płytki krwi

PMN-elastaza – elastaza granulocytów obojętnochłonnych

PNP – p-nitrofenol

RBC – (*ang. Red Blood Cells*) – liczba erytrocytów

RBP – (*ang. Retinol Binding Protein*) – białko wiążące retinol

RDW-CV – (*ang. Red Distribution Width – Coefficient of Variation*) – zróżnicowanie krwinek czerwonych pod względem wielkości (współczynnik zmienności)

RIFLE – (*ang. Risk, Injury, Failure, Loss of function, End stage kidney disease*)

ROC – (*ang. Receiver Operating Characteristic*) – krzywa rozkładu charakterystyki

SAA – (*ang. Serum Amyloid A*) – osoczowe białko amyloidowe A

SAP – (*ang. Severe Acute Pancreatitis*) – ciężka postać ostrego zapalenia trzustki

SAPS II - (*ang. Simplified Acute Physiology Score*)

SIRS – (*ang. Systemic Inflammatory Response Syndrome*) – uogólniony zespół odpowiedzi zapalnej

sNGAL – (*ang. serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*) - stężenie NGAL w surowicy

TK – badanie tomografii komputerowej

TLR4 – (*ang. Toll- Like Receptor 4*)

uACR – (*ang. urine Albumin/Creatinine Ratio*) – wskaźnik albumina/kreatynina w moczu

UMOD - uromodulina

uNGAL – (*ang. urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*) stężenie NGAL w moczu

uNGAL/uCr – wskaźnik oznaczający stosunek stężenia NGAL do kreatyniny w moczu

USG – badanie ultrasonograficzne

WBC – (*ang. white blood cells*) - całkowita liczba krwinek białych

2. WSTĘP

Ostre zapalenie trzustki (OZT) jest jednym z najczęściej rozpoznawanych ostrych schorzeń zapalnych jamy brzusznej, które u niemal 80% chorych przybiera postać samoograniczającego się, łagodnego schorzenia (*MAP - Mild Acute Pancreatitis*) mijającego zwykle bez powikłań po wdrożeniu leczenia zachowawczego.^{2,69,81,111} Jednak, u ok. 15-20% pacjentów w przebiegu OZT dochodzi do rozwoju ciężkiej postaci choroby (*SAP – Severe Acute Pancreatitis*), związanej z wystąpieniem poważnych powikłań narządowych i ogólnoustrojowych oraz śmiertelnością sięgającą 20-30%.^{1,2,13,35,39,55,70,78,81,90,139} Wskaźnik śmiertelności może znacząco wzrastać osiągając 50-80%, gdy SAP rozwija się u osób otyłych ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), starszych (zwykle powyżej 70. roku życia) oraz u pacjentów obciążonych chorobami dodatkowymi, rozwijającymi się przewlekłe, często przez wiele lat poprzedzających epizod OZT tj. cukrzyca, przewlekła choroba nerek (PChN), choroby sercowo-naczyniowe, czy schorzenia autoimmunologiczne itp.^{86,90,130,147} Pomimo to należy podkreślić, że śmiertelność z powodu OZT, uległa w ostatniej dekadzie znaczącemu zmniejszeniu. Śmiertelność ogólna w powodu OZT stanowi aktualnie 1-2%, a rozpoznanie choroby dzięki szerokiemu dostępowi do badań obrazowych, poszerzeniu wiedzy na temat patomechanizmu OZT oraz wdrażaniu do praktyki klinicznej kolejnych aktualizacji zaleceń towarzystw naukowych (*Revised Classification Atlanta 2012*), nie stanowi większego problemu dla doświadczonego lekarza.^{8,64,94}

Zakłada się, że wczesne rozpoznanie z określeniem stopnia ciężkości rozwijającego się OZT, podjęcie decyzji o umieszczeniu pacjenta na oddziale wzmożonego nadzoru oraz związane z tym możliwości intensywnego monitorowania ważnych dla życia układów, tj.: podaż płynów zapewniająca diurezę $\geq 0,5 \text{ ml/kg/h}$, żywienie dojelitowe, antybiotykoterapia, a u chorych z etiologią kamiczą OZT przeprowadzenie zabiegu ECPW (*Endoskopowa Cholangiopankreatografia Wsteczna*), stanowią skuteczny i dający gwarancję na poprawę rokowania sposób postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych.^{2,4,17,55,60,70,75,96,111,130,132,139,143}

W oparciu o przyjętą w 2012 roku i aktualnie obowiązującą klasyfikację *Revised Classification Atlanta 2012*,^{8,130} OZT rozpoznawane jest, gdy występują dwie spośród 3 jej składowych tj.: ból w nadbrzuszu typowy dla OZT, przynajmniej 3-krotny wzrost aktywności lipazy lub amylazy oraz charakterystyczne zmiany w badaniu tomograficznym, MRI lub USG.^{8,52,109,130} W praktyce, silny, opasujący ból w śródbrzuszu oraz wzrost aktywności enzymów trzustkowych wystarczą do postawienia rozpoznania OZT. Badanie obrazowe może

zostać odroczone.⁸ Pilne badanie tomografii komputerowej jest natomiast wskazane przy podejrzeniu OZT u chorego z objawami ostrego brzucha w celu wykluczenia innych przyczyn dolegliwości jak: niedokrwienie jelita lub jego perforacja oraz w przypadku braku poprawy lub progresji przebiegu SAP w ciągu pierwszych 48-72 godzin mimo stosowania adekwatnej terapii.¹³⁰ Szybkie postawienie rozpoznania OZT w warunkach izby przyjęć nie stanowi zwykle trudności dla doświadczonego klinicysty. Decydujące pozostaje natomiast ustalenie właściwej strategii leczenia wynikającej z analizy oceny ciężkości schorzenia w zależności od uszkodzenia narządowego w czasie.⁸ Kluczowe w takiej chwili pozostaje ustalenie momentu, od którego liczony jest czas trwania OZT. Rozpoczęcie choroby definiowane jest aktualnie jako moment pojawienia się bólu brzucha. Wytyczne dotyczące czasu rozpoczęcia OZT przyjęto ze względu na znaczenie rokownicze pierwszych godzin trwania choroby oraz przedział czasowy możliwej interwencji terapeutycznej w odwracalnym stadium choroby. Stanowią je pierwsze 48 godzin opisywane na podstawie rozwoju przemijającej niewydolności narządowej.^{8,17,52,60,81,90}

W przebiegu OZT wyróżniamy dwie fazy trwania choroby. Pierwsza, określana jest jako wczesna i trwa najczęściej ok. 7 (10) dni, po czym OZT wkracza w fazę późną, która może trwać tygodnie lub miesiące, w konsekwencji rozwoju późnych powikłań OZT. W Polsce najczęstszą przyczyną OZT pozostają choroby pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych oraz nadmierne spożycie alkoholu, które stanowią łącznie ok. 80% przypadków. W dalszej kolejności (10-15%) to przypadki idiopatyczne, a u pozostałych chorych tzw. przyczyny rzadsze jak: jatrogenne OZT po ECPW, hiperlipidemia (typ I, IV, V), pierwotna nadczynność przytarczyc, urazy jamy brzusznej, wady wrodzone oraz leki.^{29,30,81,86,125,130}

Podczas wstępnej oceny ciężkości stanu pacjenta możemy wyróżnić 3 stopnie zaawansowania OZT: postać łagodną (*MAP- Mild Acute Pancreatitis*), średnio-ciężką (*MSAP – Moderately Severe Acute Pancreatitis*) oraz ciężką (*SAP – Severe Acute Pancreatitis*).^{8,35,52,60,109,130} Postać łagodna charakteryzuje się brakiem rozwoju niewydolności narządowej oraz powikłań zarówno miejscowych, jak i uogólnionych. Do grupy o średnio-ciężkim przebiegu zaliczamy chorych, u których doszło do rozwoju przemijającej niewydolności narządowej lub powikłań miejscowych bądź uogólnionych. W przypadku pojawienia się przetrwałej niewydolności narządowej, czyli takiej, która nie mija po upływie 48 godzin trwania, obecności SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) oraz rozwoju niewydolności kolejnych narządów, OZT określa się jako ciężkie.^{35,52} Z dostępnych danych wynika, że śmiertelność chorych z tą postacią jest największa i mieści się w przedziale od 36-50%.^{8,11,35,58,60,64,81,86,90,94}

2.1. Prognozowanie ciężkości przebiegu OZT

W oparciu o doświadczenia ekspertów zebrane w ciągu ostatnich 20 lat w postaci konsensusu Atlanta 2012, szczególny nacisk kładzie się na skrupulatną, powtarzaną ocenę stanu chorego w czasie. OZT cechuje bowiem znaczna dynamika, stąd we wczesnej fazie jej rozwoju korzyści przynosi częsta weryfikacja stanu pacjenta. Jeżeli, w chwili przyjęcia oraz w okresie pierwszych 24 godzin rozwoju OZT stwierdza się u pacjenta obecność niewydolności narządowej, wytyczne nakazują kwalifikowanie pacjenta do grupy SAP i umieszczenie go na oddziale intensywnego nadzoru medycznego.^{8,130} W przypadku, jeżeli niewydolność narządowa rozwija się w ciągu pierwszych 48 godzin trwania OZT i ma charakter przemijający, zaleca się, aby chory był leczony zgodnie z kwalifikacją jak dla postaci MSAP.⁷⁰ Zaleca się analizę pod kątem oceny stopnia ciężkości OZT przynajmniej raz w ciągu doby w okresie pierwszych 48 godzin oraz monitorowanie zmian w kolejnych dniach, a w przypadku braku poprawy lub po 7-10 dniach trwania choroby zaleca się przeprowadzenie ponownej oceny ciężkości z dokładną diagnostyką obrazową w oparciu o TK z kontrastem.^{8,99,109}

U chorych z OZT prowadzona jest wielokierunkowa ocena ciężkości obejmująca dokładny wywiad chorobowy z uwzględnieniem potencjalnych czynników ryzyka złego rokowania, badanie przedmiotowe z oceną BMI (*Załącznik 1 – Tabela 1A, 1B, 1C*), a także wyniki badań laboratoryjnych tj.: pomiar stężenia białka C-reaktywnego, wielkość hematokrytu, stężenie prokalcytoniny, azotu mocznika (BUN), kreatyniny, wapnia całkowitego, albuminy, interleukiny 6 (IL-6), osoczonego białka amyloidowego A (SAA), elastazy granulocytów (PMN-elastaza), czy interleukiny 18 (IL-18). Analiza piśmiennictwa dostarcza również informacji na temat nowych badań z zakresu biologii molekularnej.^{2,4,11,13,18,50,52,56,58,63,65,81,90,99,109,125,130,136,137,143}

Do przewidywania ciężkości przebiegu OZT zaleca się stosowanie wieloczynnikowych skal prognostycznych łączących ocenę kliniczną pacjenta z wynikami badań laboratoryjnych, wśród których za przydatne diagnostycznie i zalecane uznano: APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*), skalę Ranson'a, BISAP (*Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis*), zmodyfikowaną skalę Glasgow, SAPS II (*Simplifield Acute Physiology Score*), oraz HAPS (*Harmless Acute Pancreatitis Score*) (*Załącznik nr 1*).^{2,11,52,60,63,93,94,128,138,143}

Jednym z głównych wczesnych objawów patologicznych OZT jest hipowolemia, której obecność zwiększa ryzyko rozwoju hipoperfuzji tkanek oraz niewydolności

narządowej.^{74,75} Jeżeli hipowolemia nie jest przyczyną rozpoznania wstrząsu hipowolemicznego, jej wczesne rozpoznanie nie jest łatwe klinicznie, szczególnie w sytuacji krótkiej obserwacji chorego przyjmowanego do szpitala. Zaburzenia perfuzji narządu możliwe są do wykrycia po podaniu pacjentowi dożylnie środków kontrastowych, co nie jest w Polsce procedurą powszechnie stosowaną ze względu na małą dostępność, znaczny koszt, a także potencjalną nefrotoksyczność środków kontrastowych, w szczególności u chorych ze współistniejącą hipowolemią.⁹⁹ Hipowolemię można również oceniać przy użyciu metod bioimpedancji, ale taka diagnostyka w praktyce jest zwykle mało dostępna. Tymczasem, utrzymywanie się hipowolemii tkanek przyczynia się do rozwoju niewydolności narządowej, której utrzymywanie się po upływie 48 godzin świadczy o przetrwałym charakterze niewydolności, wpływa na pogorszenie rokowania i wzrost śmiertelności chorych z OZT.^{30,70,99} Do najczęściej rozwijających się wczesnych powikłań narządowych OZT zaliczamy: ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), powikłania sercowo-naczyniowe oraz ostre uszkodzenie nerek (*AKI – Acute Kidney Injury*).^{27,35,40,51,63,69,86,111,147}

Do oceny niewydolności narządowej w przebiegu SAP stosowana jest zmodyfikowana skala Marshall'a (*Załącznik nr 1, Tabela nr 6*).^{2,8,35,52,125}

2.2. Ostre uszkodzenie nerek u chorych z OZT.

Śmiertelność w grupie pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej terapii z powikłaniem AKI jest 5-10-krotnie wyższa w porównaniu do pacjentów bez tego powikłania.^{33,48,69,72,74,76,85,88,96,144} Stąd, OZT powikłane AKI stanowi wskazanie do wdrożenia intensywnej terapii.⁹⁶ Do diagnostyki AKI wykorzystywane są aktualnie wprowadzone w 2004 roku kryteria RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss of Function, End stage*) oraz KIDIGO (*The Kidney Disease Improving Global Outcomes*), które opierają się głównie na ocenie stężenia kreatyniny oraz diurezy.^{12,49,69,84,96,110,122} Ocena wzrostu stężenia kreatyniny ma jednak swoje ograniczenia, ponieważ dochodzi do niej po 24-48 godzinach od zadziałania czynnika uszkadzającego, co może uśpić czujność klinicysty i opóźnić wdrożenie leczenia w odwracalnej fazie rozwoju AKI. Na stężenie kreatyniny wpływają ponadto czynniki takie jak: wiek pacjenta, płeć, masa mięśniowa oraz rasa.^{33,48,104,144} Wyrównany bilans płynowy we wczesnej fazie rozwoju SAP ma zasadniczy wpływ na ograniczenie hipoperfuzji nerek i ostrej martwicy cewek nerkowych oraz działa stabilizująco na śródbłonek, ogranicza przesiekanie przez kapilary innych narządów sprzyjając zachowaniu między innymi bariery jelitowej i modulując odpowiedź zapalną.^{35,74,76,82,96}

Ograniczona wartość oceny stężenia kreatyniny we wczesnej fazie rozwoju AKI oraz niejednokrotnie uciążliwa i mało dokładna (szczególnie u chorego bez założonego cewnika do pęcherza moczowego) konieczność monitorowania diurezy skłania do poszukiwania nowych biopskaźników uszkodzenia nerek.^{12,49,50}

Stąd poszukuje się markera wyprzedzającego w czasie wzrost kreatyniny w surowicy, swoistego dla uszkodzenia nerek, dynamicznie zmieniającego się wraz ze stanem chorego, pozostającego w korelacji z innymi powikłaniami narządowymi i stosowanym leczeniem oraz niezależnego od wielkości filtracji kłębuszkowej (GFR; *Glomerular Filtration Rate*).^{33,74,84} Poszukiwany biopskaźnik uszkodzenia nerek u chorych z OZT, powinien również umożliwić klinicyście oszacowanie stopnia zagrożenia SAP przed ujawnieniem się nieodwracalnych zmian narządowych. Do chwili obecnej opisano ponad 20 potencjalnych markerów AKI oznaczanych w moczu i/lub w surowicy.^{6,37,121,122,142} W grupie markerów AKI oznaczanych w moczu wyróżniamy:

- białka niskocząsteczkowe (<40kDa), ulegające swobodnej filtracji w kłębuszkach nerkowych, których obecność w moczu świadczy o prawidłowo działającej błonie filtracyjnej oraz o zaburzeniu ich zwrotnego wchłaniania z moczu pierwotnego przez uszkodzone komórki kanalików proksymalnych (α_1 -mikroglobulina, β_2 -mikroglobulina, cystatyna C, białko wiążące retinol; RBP)
- białka specyficzne produkowane przez komórki nabłonka cewek nerkowych w przebiegu AKI (NGAL: *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*), CYR61 (*Cysteine-Rich Protein 61*), cząsteczka uszkodzenia nerek (KIM-1: *Kidney Injury Molecule -1*).^{7,18,33,49,76,82,96,115}

Ponadto, w patogenezie AKI wywołanej niedotlenieniem duże znaczenie odgrywa grupa markerów zapalnych, do których zaliczamy interleukinę 18 (IL-18), interleukinę 6 (IL-6), interleukinę 8 (IL-8) oraz białko wiążące kwasy tłuszczowe (L-FABP; *Fatty Acid Binding Protein*).^{36,56,65,76,84,115,121,144}

Znaczącą wartość jako pojedynczego markera rokowniczego przypisuje się wzrostowi stężenia azotu mocznika (BUN) w okresie pierwszych 24 godzin trwania OZT.^{97,132,139} Do wykazania azotemii związanej z przednerkowym AKI, w diagnostyce różnicowej pomocne może być wyliczanie stosunku BUN do kreatyniny (wskaźnik BCR>100).^{102,131}

Najbardziej precyzyjną oraz najdokładniejszą metodą oceny funkcji filtracyjnej nerek opartą na badaniach biochemicznych jest oznaczanie klirensu egzogennej inuliny. Jednak, ze względu na kosztowną i mało praktyczną metodę badanie tego wskaźnika nie jest rozpowszechnione i ogranicza się tylko do badań naukowych.²⁵ W praktyce, za złoty standard oceny GFR przyjmuje się wyznaczanie klirensu endogennej kreatyniny oraz coraz częściej

cystatyny C. Ograniczenia klirensu endogennej kreatyniny wynikają z jej sekrecji kanalikowej, która fałszywie zawyża wynik GFR. Poważnym praktycznym ograniczeniem oznaczenia klirensu kreatyniny jest konieczność wykonania dokładnej dobowej zbiórki moczu.¹¹⁸ Z kolei problemy w stosowaniu cystatyny C w wyznaczaniu GFR dotyczą kosztów oraz wzrostu jej stężenia w surowicy nie związanego z uszkodzeniem nerek, co ma miejsce u chorych leczonych steroidami, w przebiegu chorób nowotworowych oraz chorób tarczycy. W praktyce klinicznej, w celu oszacowania filtracji kłębuszkowej stosuje się wzory pozwalające oszacować GFR (tzw. eGFR). Mają one szerokie zastosowanie, ponieważ nie wymagają zbiórki dobowej moczu, są oparte na podstawowych danych laboratoryjnych i osobowych oraz mogą być obliczane automatycznie. Wyrażają one jednak zaledwie przybliżoną wartość GFR, co stymuluje ciągle poszukiwania algorytmu, który odzwierciedlałby rzeczywisty GFR. Najstarszym algorytmem szacującym GFR jest wzór Cocrofta-Gaulta, który u pacjentów w podeszłym wieku oraz z zaawansowaną chorobą nerek w przebiegu cukrzycy, choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego daje wyniki o 17-35% zaniżone w stosunku do rzeczywistego GFR. Z kolei u młodych, otyłych pacjentów (w związku z hiperfiltracją), zastosowanie tego wzoru zawyża eGFR nawet ok. 55% w stosunku do rzeczywistego GFR. Postępowaniem korygującym jest zastosowanie wzoru Cocrofta-Gaulta z uwzględnieniem masy ciała, a następnie opracowanie nowego wzoru eGFR, tzw. uproszczonego wzoru MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), który powstał w populacyjnym badaniu pacjentów z PChN i uwzględnia oprócz stężenia kreatyniny, płci wieku pacjenta, również rasę chorego.¹¹⁸ Wzór ten jednak istotnie „niedoszacowuje” GFR w zakresie 60–120 ml/min, a „przeszacowuje” przy GFR wyższym niż 120 ml/min.

Formuła eGFR CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) powstała celem dokładniejszego szacowania eGFR. Chociaż w równaniu eGFR CKD-EPI użyto tych samych zmiennych co w uproszczonym wzorze MDRD (stężenie kreatyniny, wiek, płeć, rasa), to znacznie dokładniej szacuje on filtrację kłębuszkową, zwłaszcza w przedziale 60–90 ml/min. Stąd, w oparciu o wzór CKD-EPI uzyskuje się znacząco mniej fałszywie dodatnich rozpoznań PChN.

Ocena funkcji filtracyjnej nerek oparta na analizie wartości estymowanego GFR posiada zatem liczne ograniczenia, a przede wszystkim nie spełnia swojej roli u chorych z dynamicznie zmieniającymi się stężeniami kreatyniny w surowicy, co ma miejsce u chorych z AKI. Coraz częściej postuluje się, aby w tej grupie chorych, w tym również u chorych z AKI wtórnym do OZT wykorzystywać zmodyfikowaną matematycznie formułę tzw. kinetyczny eGFR (KeGFR), obejmującą zarówno początkową wartość stężenia kreatyniny, objętość

dystrybucji, oraz zmiany wartości kreatyninemii w czasie.^{19,32,98} Formuła ta wydaje się mieć potencjalne zastosowanie diagnostyczne jako dodatkowy wskaźnik oceny funkcji u chorych z AKI w przebiegu OZT, obok zalecanej w kryteriach AKIN-RIFLE oceny wielkości diurezy i zmian wartości kreatyniny (*Załącznik nr 1*). Trudności w ocenie funkcji nerek przy użyciu równań opartych na pomiarze kreatyniny skłoniło do poszukiwania nowych markerów.¹¹⁴

2.3. Cystatyna C

Cystatyna C pod względem biochemicznym należy do grupy endogennych inhibitorów proteinaz cysteinowych, które produkowane są i uwalniane do krwi przez wszystkie komórki jednojądrzaste w stałym tempie, niezależnie od wieku, płci, rasy, masy ciała, diety, czy stanu nawodnienia.^{26,73,83,104,123} Jest białkiem o niskiej masie cząsteczkowej (13,3 kDa), dlatego jest swobodnie filtrowane w kłębuszku nerkowym. Cystatyna C jest niemal całkowicie resorbowana z moczu pierwotnego, a następnie katabolizowana w kanalikach proksymalnych (ok.99%).^{3,21,49,83,123} Synteza tego białka jest wolna od wpływu infekcji, schorzeń wątroby, czy innych chorób zapalnych. Stąd też, cystatyna C bywa określana jako „doskonały” endogenne marker oceniający filtrację kłębuszkową.^{3,12,24,73,76} Jednak zastosowanie cystatyny C w praktyce klinicznej podlega walidacji i pojawiają się sugestie, że wskaźnik ten posiada niewiele lepszą wartość prognostyczną i dyskryminacyjną od kreatyniny.^{9,25}

U chorych z AKI, filtracja kłębuszkowa szacowana w oparciu o stężenie cystatyny C oraz kinetyczny GFR z użyciem tego wskaźnika należy obecnie do nowoczesnych, bardzo dokładnych i obarczonych małym błędem diagnostycznym.^{73,83,98,123} Badania Bell i wsp.¹⁰ oraz Carrasco-Sanchez i wsp.¹⁶ wskazują, że cystatyna C może być również uznawana za czynnik prognostyczny śmiertelności niezależnie od funkcji nerek,^{25,45,123} w szczególności w populacji osób starszych.^{25,88,119,141} Zależność pomiędzy wzrostem stężenia cystatyny C oraz śmiertelnością nie została do chwili obecnej jednoznacznie wyjaśniona. Przypuszcza się, że cystatyna C odzwierciedla równowagę pomiędzy głównymi determinantami fizjologicznymi, takimi jak: wytwarzanie komórek, filtracja nerkowa oraz procesy degeneracji nerek związane ze starzeniem się organizmu.²⁶ Wzrost stężenia cystatyny C w surowicy pozwala na identyfikację wczesnych zaburzeń filtracji kłębuszkowej, stąd może stanowić czuły wskaźnik w „przedklinicznej” fazie rozwoju choroby nerek.^{12,24,83,122} To spostrzeżenie potwierdza obserwacja przeprowadzona przez Nejat i wsp.⁸⁸, którzy wykazali, że u chorych leczonych na oddziałach intensywnego nadzoru, u których doszło do rozwoju AKI, wzrost stężenia cystatyny C w surowicy wyprzedza wzrost stężenia kreatyniny w surowicy i tym samym

może zostać uznany za lepszy wskaźnik prognozowania wczesnego wystąpienia tego powikłania.^{9,45} Jednocześnie, nie zaleca się ograniczania oceny stężenia cystatyny C do pojedynczego pomiaru prowadzonego w chwili przyjęcia na oddział, głównie ze względu na konieczność wykluczenia wzrostu jej stężenia związanego z prowadzonym leczeniem (duże dawki kortykosteroidów), czy u chorych z wywiadem w kierunku chorób nowotworowych.²⁶ Według obserwacji Nejat i wsp.⁸⁸ oraz Chen i wsp.²² utrzymujący się wzrost stężenia cystatyny C może również wskazywać na większe ryzyko śmiertelności chorych.^{23,88,120}

2.4. NGAL - lipokalina związana z żelatynazą neutrofili

Jak dotąd najlepiej poznany i przebadany markerem prognostycznym AKI jest NGAL, czyli lipokalina związana z żelatynazą neutrofili.^{5,17,45,48,49,59,66,92,105,106,121,122,142}

NGAL uznawany jest za marker, którego stężenie wzrasta w moczu w przebiegu AKI kilkanaście godzin wcześniej niż stężenie cystatyny C w surowicy w odpowiedzi na czynnik nefropatogeny.^{17,49} NGAL jest białkiem sekrecyjnym o masie cząsteczkowej 25-kDa, zbudowanym ze 178 aminokwasów, obecnym w ziarnistościach granulocytów obojętnochłonnych i makrofagów, które w warunkach fizjologicznych jest swobodnie filtrowane przez kłębuszek nerkowy, a następnie w większości resorbowane w cewce proksymalnej.^{5,48,79,92,103} Wzrost stężenia NGAL w moczu (uNGAL) uznano za wczesny wskaźnik rozwijającego się AKI, który pojawia się niemal po 2 godzinach w odpowiedzi na bodziec uszkadzający cewki dystalne nefronu. Przez część badaczy uznawany jest, analogicznie do wzrostu troponin w ostrych zespołach wieńcowych, za „troponinę nerkową” szczególnie przydatną w diagnostyce ostrych uszkodzeń nerki, a wyprzedzającą wzrost stężenia kreatyniny oraz innych znanych markerów funkcji nerek.^{33,38,48,49,75,80,103,117,121,122,144}

U chorych bez wcześniejszych schorzeń nerek leczonych na oddziałach intensywnej terapii z powodu AKI, znaczącą wartość prognostyczną posiada pomiar NGAL zarówno w surowicy, jak i w moczu przeprowadzony w okresie pierwszych 72 godzin trwania choroby.^{89,110,117} Ponadto, NGAL wydzielany jest w śladowych ilościach przez hepatocyty, komórki układu immunologicznego, przewodu pokarmowego oraz układu oddechowego.^{46,105,121,122} Badania Zabron i wsp.¹⁴⁵ wykazały obecność NGAL w żółci chorych na nowotwory trzustki i dróg żółciowych. Badania Gumus i wsp.⁴⁶ wykazały istnienie korelacji pomiędzy wzrostem stężenia NGAL w surowicy, natężeniem ostrego procesu zapalnego oraz wzrostem innych znanych markerów zapalnych, jak pentraksyna-3 (PTX-3), bezwzględna liczba neutrofili, czy CRP. Badania Chakraborty i wsp.¹⁷ potwierdziły

przydatność oznaczania NGAL w moczu dla przewidywania ciężkości OZT we wczesnej fazie rozwoju choroby.

2.5. Albuminuria

Albumina jest białkiem o masie cząsteczkowej 66 kDa, które w warunkach fizjologicznych jest syntetyzowane w wątrobie, a następnie swobodnie filtrowane w kłębuszkach nerkowych. Z moczu pierwotnego albumina jest wchłaniana zwrotnie w cewce proksymalnej nefronu. Albuminuria stanowi więc wypadkową procesu filtracji kłębuszkowej i reabsorpcji,⁴⁴ a zwiększone wydalenie albuminy z moczem pozostaje uznanym czynnikiem uszkodzenia nerek. Jest to parametr rekomendowany przez KDIGO do oceny stopnia zaawansowania PChN oraz marker prognostyczny chorób sercowo-naczyniowych, w tej grupie chorych.⁶² Obecność białkomoczu towarzyszącego AKI pozostaje również uznanym biopskaźnikiem uszkodzenia nerek.^{49,61} Albuminuria oceniana w pojedynczej porcji moczu jako iloraz stężenia albuminy do kreatyniny (uACR) stanowi dodatkowy (obok rekomendowanej przez KDIGO oceny filtracji kłębuszkowej i diurezy godzinowej) czynnik rokowniczy AKI o różnej etiologii bez względu na współistnienie chorób towarzyszących tj.: cukrzycy, czy nadciśnienia tętniczego.⁶¹

2.6. Uromodulina (UMOD)

Uromodulina, znana również jako białko Tamm-Horsfalla (THP) zaliczana jest do głównych białek występujących fizjologicznie w moczu.⁹⁵ Jej obecność odkryto już pod koniec XIX w. Dopiero jednak prekursorskie badania przeprowadzone przez Igora Tamm oraz Franka Horsfalla w latach 50. XX w. pozwoliły na poznanie sekwencji aminokwasowej i struktury węglowodanowej tej glikoproteiny.^{31,112} Polski wkład w dziedzinę poznania struktury UMOD zawdzięczamy badaniom Olczak i wsp.⁹¹, którzy w 1998 r. przebadali węglowodanową część cząsteczki białka (wyizolowaną z moczu kobiet ciężarnych i niebędących w ciąży) wykazując brak różnic w strukturach węglowodanowych i potwierdzając jednakową reaktywność UMOD i THP w stosunku do swoistych lektyn.⁹¹

Pod względem chemicznym, UMOD jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 80-90 kDa, która ulega ekspresji w obrębie grubego ramienia wstępującego pętli Henlego oraz w początkowym odcinku kanalikula dystalnego nerki.^{95,112} Wykazano również, że z komórek kanalikula nerkowego może być uwalniana w boczno-podstawnym biegunie błony komórkowej, a w dalszej kolejności do przestrzeni śródmiąższowej nerek oraz do krwi.⁶ Jest to białko specyficzne produkowane w nerkach, nie potwierdzono jego syntezy przez

pozanerkowe tkanki i narządy. W ciągu doby u zdrowego, dorosłego osobnika produkowane jest od 100 do 200 mg tego białka.²⁰ W dotychczasowych badaniach oceny funkcji nerek wykazano zmniejszone stężenie UMOD w moczu u chorych z PChN, czy nefropatią IgA.^{41,146} W ostatnich latach opublikowano dwie prace sugerujące, że stężenie UMOD w surowicy chorych z PChN oraz zdrowych osób starszych koreluje dodatnio z GFR i może być traktowane jako marker zachowanej masy, czy funkcji nerek.^{107,126}

UMOD należy do białek stosunkowo mało poznanych, a jego rola biologiczna nie została do chwili obecnej jednoznacznie zdefiniowana. Stosunkowo najlepiej poznana funkcja biologiczna UMOD wiąże się z wpływem na transport wody i elektrolitów w ramieniu wstępującym pętli Henlego oraz w początkowym odcinku kanalik dystalnego nerki.¹¹³ W zależności od warunków jonowych, UMOD tworzy strukturę żelową, nieprzenikliwą dla wody, która umożliwia jednak przepływ jonów odgrywając ważną rolę w absorpcji zwrotnej potasu w ramieniu grubym pętli Henlego oraz wydzielaniu potasu w kanaliku zbiorczym. W warunkach prawidłowych UMOD może również sekwestrować wapń hamując krystalizację kryształów wapniowych i zapobiega tworzeniu się złogów wapniowych w nerkach.¹²⁷ UMOD pełni istotną funkcję immunomodulującą odgrywając rolę chemoatraktanta dla monocytów, neutrofilów oraz komórek dendrytycznych szpiku kostnego działając poprzez receptory *Toll-like 4 (TLR4-Toll-Like Receptor 4)*.^{57,108,116,134}

Aktualnie brak badań oceniających użyteczność pomiarów UMOD w surowicy u chorych z OZT, brak również informacji na temat jej przydatności diagnostycznej dla potrzeb wczesnego prognozowania ciężkości OZT.

3. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Ocena funkcji nerek u chorych z ostrym zapaleniem trzustki w okresie pierwszych 72 godzin trwania choroby stanowi jeden z podstawowych elementów monitorowania stanu pacjentów, mający wpływ na późniejsze decyzje diagnostyczno-terapeutyczne oraz rokowanie w omawianej grupie chorych. W związku z niedoskonałością tradycyjnych wskaźników (stężenie kreatyniny w surowicy i diureza) w rozpoznawaniu AKI u chorych z OZT, zaplanowano poszerzenie oceny o wskaźniki funkcji nerek, zarówno dobrze znane, jednak rzadziej stosowane (stężenie cystatyny C w surowicy, eGFR szacowane w oparciu o stężenia kreatyniny i cystatyny C w surowicy oraz kinetyczny eGFR i BCR), jak i nowoczesne (stężenie uNGAL). Dodatkowo ocenie poddano przydatność pomiarów uromoduliny w surowicy w badanej grupie chorych.

Zaplanowano następujące etapy analizy:

1. Ocena zmian stężeń badanych markerów oraz wartości wyliczanych na ich podstawie wskaźników w czasie 72 godzin trwania OZT.
2. Ocena różnic wartości badanych biowskaźników między chorymi o różnym stopniu ciężkości OZT oraz między chorymi, u których doszło do rozwoju AKI, a chorymi bez takiego powikłania w przebiegu OZT.
3. Ocena zależności między poszczególnymi markerami funkcji nerek.
4. Analiza użyteczności diagnostycznej badanych markerów w prognozowaniu ciężkiego przebiegu OZT oraz w rozpoznaniu AKI. Analizę prowadzono z wykorzystaniem krzywych ROC (*Receiver Operating Characteristic*), w celu znalezienia optymalnego punktu odcięcia.

W szczególności oceniono użyteczność diagnostyczną wskaźników, które stwarzają możliwości szerszego wykorzystania w praktyce klinicznej, w tym:

1. Kinetycznej oceny eGFR (KeGFR);
2. Stężenia cystatyny C oraz wielkości eGFR_{cys} oraz eGFR_{cys+kreat};
3. Oznaczeń NGAL w moczu.

Dodatkowo oceniono przydatność oznaczeń uromoduliny w surowicy, jako nowego wskaźnika, do tej pory nie ocenianego u chorych z OZT o różnym stopniu ciężkości schorzenia oraz z AKI i bez AKI we wczesnej fazie choroby.

4. MATERIAŁ I METODY

4.1. Charakterystyka badanej grupy

Grupę badaną stanowiło 66 chorych hospitalizowanych i leczonych w Oddziale Chirurgicznym Szpitala Powiatowego w Suchej Beskidzkiej z powodu ostrego zapalenia trzustki (OZT) w okresie od stycznia do grudnia 2014 roku. Do grupy badanej włączono 32 (48,5%) kobiety oraz 34 (51,5%) mężczyzn w wieku powyżej 18 lat. Średnia wieku wynosiła $61 \pm 18,5$ lat, najmłodszy pacjent miał 23 lata, natomiast najstarszy 86 lat. Średni wiek chorych, u których rozpoznano AKI wynosił 69 ± 17 lat i chorzy ci byli starsi w porównaniu do grupy bez AKI ($59,0 \pm 18$ lat).

Rozpoznawanie OZT prowadzono zgodnie z obowiązującymi kryteriami klasyfikacji Atlanta 2012 (*Revised Atlanta Classification 2012*), która zakłada obecność przynajmniej 2 spośród 3 ocenianych objawów tj. (1) ból w nadbrzuszu typowy dla OZT (o ostrym początku często promieniujący do pleców); (2) co najmniej 3-krotny wzrost aktywności enzymów trzustkowych (amylazy lub lipazy) oraz (3) obecność zmian w badaniu obrazowym (tomografia komputerowa ze wzmocnieniem kontrastowym, rezonans magnetyczny).⁸

Do badania włączono chorych spełniających kryterium wieku (powyżej 18 roku życia), deklarujących dobrowolną chęć udziału w badaniu potwierdzoną własnoręcznym podpisem. W każdej chwili chorzy mieli możliwość odstąpienia od badań zgodnie z Deklaracją Helsińską.

W chwili przyjęcia przeprowadzono wstępną ocenę ciężkości OZT. Według klasyfikacji Atlanta 2012⁸ do grupy o łagodnym przebiegu OZT (*Mild Acute Pancreatitis – MAP*) kwalifikowani byli chorzy, u których w chwili przyjęcia nie obserwowano obecności niewydolności narządowej, ani powikłań miejscowych. W przypadku wystąpienia niewydolności narządowej trwającej do 48 godzin od momentu pojawienia się objawów OZT określanej jako przemijająca niewydolność narządowa, obecności powikłań miejscowych tj.: martwica, ostry zbiornik martwiczy, otorbiona martwica trzustki i/lub zaostżenia choroby współistniejącej z OZT, pacjenci kwalifikowani byli do grupy o średnio-ciężkim przebiegu OZT (*Moderate Acute Pancreatitis – MSAP*). W sytuacji, gdy u pacjenta doszło do rozwoju przetrwałej niewydolności narządowej (trwającej powyżej 48 godzin) i wystąpienia przynajmniej 1 powikłania miejscowego, chory kwalifikowany był do grupy o ciężkim przebiegu OZT (*severe acute pancreatitis – SAP*).

Łącznie do grupy o MAP zakwalifikowano 46 (70%) chorych, do grupy MSAP 15 chorych (23%), natomiast u 5 (7%) rozpoznano SAP. Charakterystykę grupy badanej przedstawiono w Tabeli 1. Czynniki etiologiczne odpowiedzialne za rozwój OZT w badanej grupie chorych zebrano w Tabeli 2. Charakterystykę badanej grupy pod względem obecności chorób towarzyszących przedstawiono w Tabeli 3.

Projekt badania posiadał wymaganą zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego (Nr opinii 122.6120.241.2015).

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy chorych z OZT.

Badany parametr	MAP (n=46)	MSAP (n=15)	SAP (n=5)	p*
Wiek [lata (x±SD)]	59±19	64±16	70±19	NS
Mężczyźni [n (%)]	25 (54)	6 (40)	3 (60)	NS
Czas trwania bólu brzucha do zgłoszenia się do szpitala [godziny (min-maks)]	12 (6-24)	12 (6-36)	24 (24-48)	NS
Czas hospitalizacji [dni]	6 (5-7)	12 (10-17)	27 (13-31)	<0,001 ^{a,b}
Choroby towarzyszące [n (%)]	33 (72)	12 (80)	5 (100)	NS
Śmiertelność [n (%)]	0	0	3 (60)	-

MAP – postać łagodna OZT; MSAP – postać średnio-ciężka OZT; SAP – postać ciężka OZT; *p– wartość różnicy pomiędzy grupami; ^a – różnica pomiędzy MAP i SAP; ^b – różnica pomiędzy MAP i MSAP; NS – nieistotne statystycznie; x±SD – przedział arytmetyczny ± odchylenie standardowe

Tabela 2. Czynniki etiologiczne OZT w badanej grupie.

Etiologia	Liczba pacjentów	(%)
Kamica pęcherzykowa i przewodowa	34	51,5
Alkohol	18	27,3
Hipertriglicerydemia	5	7,6
po ECPW	1	1,5
Idiopatyczne	8	12,1

ECPW – cholangiopankreatografia wsteczna endoskopowa

Tabela 3. Charakterystyka badanej grupy pod względem obecności chorób towarzyszących.

Choroba towarzysząca	Liczba pacjentów	(%)
Nadciśnienie tętnicze	22	37
Choroba niedokrwienna serca	18	30
Cukrzyca	10	16,5
Choroby płuc	7	11,5
PChN	3	5

PChN – przewlekła choroba nerek

4.2. Pozyskiwanie materiału do badań

Materiał do badania stanowiły krew pełna pobierana na wersenian dwupotasowy, surowica oraz mocz uzyskane od chorych hospitalizowanych i leczonych z powodu OZT w Oddziale Chirurgicznym Szpitala Powiatowego w Suchej Beskidzkiej. Pobieranie materiału do badania prowadzone było w dniu przyjęcia na oddział, a następnie w ciągu kolejnych 48 i 72 godzin, licząc czas od momentu rozpoczęcia choroby. Dodatkowo, u wszystkich chorych pobrano próbkę moczu, odpowiednio w chwili przyjęcia na oddział (próbka przypadkowa) oraz w kolejnych dniach hospitalizacji (pierwsza próbka poranna). U wszystkich chorych wykonane zostały wstępne badania podstawowe, niezbędne do oceny i monitorowania stanu klinicznego obejmujące: oznaczanie aktywności amylazy, stężenie wapnia całkowitego, albuminy, mocznika, kreatyniny, glukozy, białka C-reaktywnego, badanie morfologii krwi obwodowej wraz z rozmazem oraz ogólne badanie moczu.

Surowicę do badania uzyskiwano poprzez wirowanie pobranej krwi przez okres 10 minut z prędkością 4000 obr./min. Po przeprowadzeniu rutynowych badań biochemicznych, pozostałą po badaniu surowicę porcjowano, a następnie zamrożono w temp. -70°C i przechowywano do czasu zebrania pełnego kompletu próbek. Materiał zabezpieczany w ten sposób wykorzystywany był do przeprowadzenia dodatkowych pomiarów biochemicznych i immunochemicznych (tj.: uromodulina, cystatyna C).

4.3. Metodyka badań laboratoryjnych

Krew do badania morfologii krwi pobierano na wersenian dwupotasowy (K₂EDTA), a pomiar przeprowadzano przy użyciu automatycznego analizatora hematologicznego typu 5-diff Sysmex XE 2100 (Sysmex Corp. Japan). Zakres wartości prawidłowych podstawowych parametrów morfologii krwi obwodowej dla osób dorosłych zamieszczono w Tabeli 4.

Tabela 4. Wartości referencyjne w oznaczeniach morfologii krwi obwodowej.

Badany parametr	Jednostki	Wartości referencyjne
RBC	$10^6/\mu\text{L}$	♀ 3,5 – 5,5 ♂ 4,5 – 6,5
HGB	g/dL	♀ 11,0 – 15,0 ♂ 12,0 – 17,0
HCT	%	♀ 37,0 – 47,0 ♂ 40,0 – 54,0
RDW-CV	%	♀/♂ 11,0 – 15,0
PLT	$10^3/\mu\text{L}$	♀/♂ 125,0 – 350,0
WBC	$10^3/\mu\text{L}$	♀/♂ 4,0 – 10,0
NEU	$10^3/\mu\text{L}$ (%)	♀/♂ 2,4 – 7,0 (58,0–66,0)
LYM	$10^3/\mu\text{L}$ (%)	♀/♂ 0,8 -4,0 (20,0 – 40,0)
MONO	$10^3/\mu\text{L}$ (%)	♀/♂ 0,16 – 0,8 (4,0 – 8,0)
EOS	$10^3/\mu\text{L}$ (%)	♀/♂ 0,04 – 0,3 (1,0 – 4,0)
BASO	$10^3/\mu\text{L}$ (%)	♀/♂ 0,0 – 0,1(0 – 1,0)

Rutynowe badania biochemiczne i immunochemiczne wykonano przy użyciu automatycznego analizatora Cobas 6000 firmy Roche (Roche Diagnostics, Germany). Informacje o zakresie badań, stosowanej metodyce oznaczeń oraz wartościach referencyjnych dla poszczególnych badań podano w Tabeli 5. Wszystkie badania określone jako rutynowe przeprowadzone były w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej ZOZ w Suchej Beskidzkiej w dniu zlecenia.

Tabela 5. Rutynowe badania biochemiczne i immunochemiczne wykonane w surowicy krwi – metodyka i wartości referencyjne.

Badany parametr	Metoda oznaczania	Jednostki	Wartości referencyjne
Albumina	kolorymetryczna z zielenią bromokrezolową	g/L	35,0 – 52,0
Amylaza	enzymatyczna z PNP, temp. 37°C	U/L	28,0 - 100

Tabela 5 cd. Rutynowe badania biochemiczne i immunochemiczne wykonane w surowicy krwi – metodyka i wartości referencyjne.

Badany parametr	Metoda oznaczania	Jednostki	Wartości referencyjne
ALT	kinetyczna z NADH, bez aktywacji z fosforanem pirydoksalu IFCC, temp. 37°C	U/L	♀ 5,0 – 33,0 ♂ 5,0 – 41,0
ALP	kinetyczna z paranitrofenylofosforanem, buf. AMP, IFCC, temp. 37°C	U/L	♀ 35,0 – 104,0 ♂ 40,0 – 129,0
AST	kinetyczna z NADH, bez aktywacji z fosforanem pirydoksalu IFCC, temp. 37°C	U/L	♀ 5,0 – 32,0 ♂ 5,0 – 40,0
Bilirubina całkowita	DPD	µmol/L	0 – 21,0
Białko całkowite	metoda biuretowa	g/L	60,0 – 80,0
Cholesterol całkowity	enzymatyczna CHOD-POD	mmol/L	3,2 – 5,2
Cholesterol-HDL	enzymatyczna z esterazą i oksydazą cholesterolową zmodyfikowane przez PEG	mmol/L	0,9-3,0
Cholesterol-LDL	wartość wyliczana ze wzoru Friedewalda	mmol/L	0,2 - 3,4
Triglicerydy	enzymatyczna, GPO-PAP	mmol/L	0,2 - 2,3
CRP	immunoturbidymetryczna	mg/L	< 5,0
Fosforany	z fosfomolibdenianem amonu i kwasem siarkowym	mmol/L	0,81 – 1,45
Glukoza	kinetyczna z heksokinazą	mmol/L	3,3 – 5,1
GGT	kinetyczna z L gamaglutamylo-p-nitroanilidem wg. IFCC, temp. 37°C	U/L	♀ 5,0 -36,0 ♂ 8,0 – 61,0

Tabela 5 cd. Rutynowe badania biochemiczne i immunochemiczne wykonane w surowicy krwi – metodyka i wartości referencyjne.

Badany parametr	Metoda oznaczania	Jednostki	Wartości referencyjne
Kreatynina	kinetyczna z alkalicznym pikrynianem metoda standaryzowana względem IDMS	μmol/L	♀ 44,0 – 80,0 ♂ 62,0 – 106,0
Kwas moczowy	kolorymetryczna z urykazą	μmol/L	♀ 143,0 – 340,0 ♂ 202,0 – 416,0
Mocznik	kinetyczna z ureazą i GLDH	mmol/L	2,76 – 8,07
Potas	ISE, pośrednia	mmol/L	3,5 – 5,1
Sód	ISE, pośrednia	mmol/L	136,0 – 145,0
Wapń całkowity	kolorymetryczna z kompleksem o-krezoftaleiny, w środowisku zasadowym	mmol/L	2,02 – 2,61

Dodatkowo, na podstawie pomiarów stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy wyliczono wartość wskaźnika azot mocznika/kreatynina (*Blood Urea Nitrogen/Creatinine*), zgodnie z podanym poniżej wzorem:

$$\text{BCR} = \text{azot mocznika [mmol/L]} \times 1000 / \text{kreatynina [\mu\text{mol/L}]}$$

Stężenia azotu mocznika oraz mocznika wyrażone w mmol/L są sobie równe.

Mocznik : Cr	Przyczyna/pochodzenie
>100:1	przednerkowe, wzrost reabsorpcji BUN, odwodnienie, hipoperfuzja
40-100:1	normalny zakres, schorzenia pozanerkowe
<40:1	przyczyna wewnątrznerkowa

Pomiar stężenia cystatyny C w surowicy krwi przeprowadzony został przy użyciu metody immunonefelometrycznej na aparacie Nephelometer BN II firmy Siemens Healthcare Diagnostic, Germany) w Zakładzie Diagnostyki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Zakres wartości prawidłowych dla cystatyny C w surowicy mieścił się od 0,59 do 1,040 mg/L.

Oznaczanie stężenia uromoduliny w surowicy wykonane zostało przy użyciu techniki ELISA z wykorzystaniem zestawów Human Uromodulin ELISA firmy BioVendor (Brno, Czech Republic). Odczyt przeprowadzono przy użyciu automatycznego czytnika mikropłytek Automatic Micro ELISA Reader ELX 808 (BIO-TEK® Instruments Inc., Winooski, VT, USA). Oznaczenia stężenia uromoduliny przeprowadzono w Zakładzie Diagnostyki Katedry Biochemii Klinicznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. Zakres wartości wyznaczony przez producenta zestawu dla osób zdrowych mieścił się w przedziale od 37,0 – do 501,0 ng/mL. Czulość analityczna testu wynosiła 0,12 ng/mL.

U wszystkich chorych przeprowadzono badanie ogólne moczu (celem wyeliminowania obecności infekcji dróg moczowych) oraz zmierzono stężenie albuminy, NGAL i kreatyniny w moczu. Badanie ogólne moczu wykonano przy użyciu analizatora Labumat-Urised 2. Stężenie albuminy oznaczone było przy użyciu metody immunonefelometrycznej na aparacie Nephelometer BNII firmy Siemens (Siemens Healthcare Diagnostic, Germany). Stężenie NGAL w moczu (uNGAL) oznaczano w trybie rutynowym na aparacie ARCHITECT Analizer firmy Abbott Diagnostics (Abbott Park, USA), przy użyciu metody chemiluminescencji z mikrocząsteczkami (CMIA). Stężenie kreatyniny oceniano metodą kinetyczną z alkalicznym pikrynianem. Oznaczenia uNGAL przeprowadzone były w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej ZOZ w Suchej Beskidzkiej, zaś oznaczenia albuminy i kreatyniny w moczu w Zakładzie Diagnostyki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Dodatkowo, na podstawie oznaczonych w pojedynczych porcjach moczu stężeń albuminy, NGAL i kreatyniny obliczono wskaźniki albumina/kreatynina (uACR) oraz uNGAL/kreatynina (uNGAL/uCr), zgodnie z poniższymi wzorami:

$$\text{Albumina (mg/L) / Kreatynina (g/L)} = \text{uACR (mg/g)}$$

$$\text{NGAL (}\mu\text{g/L) / kreatynina (g/L)} = \text{uNGAL/uCr (}\mu\text{g/g)}$$

Do przeliczenia stężenia kreatyniny w moczu wyrażonego w mmol/L na g/L stosowano następujący wzór:

$$\text{kreatynina (g/L)} = 0,113 \times \text{kreatynina (mmol/L)}$$

Wartości referencyjne wybranych wskaźników oceniających funkcję nerek przeprowadzone w pojedynczej porcji moczu przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Zakres wartości referencyjnych badanych wskaźników oceny funkcji nerek oznaczanych w pojedynczej porcji moczu.

Badany parametr	Jednostka	Wartości referencyjne
uNGAL*	µg/L	<131,7**
Albumina*	mg/L	<30,0
Kreatynina*	mmol/L	♀: 2,5 – 19,0 ♂: 3,5 - 23,0
uACR	mg/g	<30,0

*badania wykonano w porannej porcji moczu;**wartość podana przez producenta zestawu – firmę Abbott Diagnostics

4.4. Ocena filtracji kłębuszkowej w oparciu o pomiary kreatyniny i cystatyny C w surowicy

W oparciu o wyniki oznaczeń kreatyniny i cystatyny C oraz dane na temat wieku, płci oraz rasy pacjentów wyliczono szacowane wartości eGFR zgodnie z obowiązującymi wzorami estymacji. W poniższych wzorach stężenia kreatyniny w surowicy wyrażono w jednostkach zwyczajowych (mg/dL). Do przeliczenia stężenia kreatyniny w surowicy wyrażonego w µmol/L na mg/dL stosowano wzór:

$$\text{kreatynina (mg/dL)} = 0,011 \times \text{kreatynina (µmol/L)}.$$

Wartość eGFR wyliczono w oparciu o poniższe wzory uwzględniające stężenie kreatyniny w surowicy.

- **MDRD** (stężenie kreatyniny wystandaryzowane wobec IMDS)

$$\text{eGFR [mL/min/1,73m}^2\text{]} = 175 \times (\text{Cr}_{\text{sur}})^{-1,154} \times (\text{wiek w latach})^{-0,203} \times (0,742, \text{ jeśli kobieta}) \times (1,212, \text{ jeśli Afroamerykanin})$$

- **CKD-EPI, 2009** (w dalszej części pracy stosowany jest skrót CKD-EPI)

płeć	stężenie kreatyniny w surowicy	eGFR
♀	≤0,7 mg/dL	$144 \times (\text{Cr}_{\text{sur}}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{wiek}} [\times 1,159 \text{ rasa czarna}]$
♀	>0,7 mg/dL	$144 \times (\text{Cr}_{\text{sur}}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{wiek}} [\times 1,159 \text{ rasa czarna}]$
♂	≤0,9 mg/dL	$141 \times (\text{Cr}_{\text{sur}}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{wiek}} [\times 1,159 \text{ rasa czarna}]$
♂	>0,9 mg/dL	$141 \times (\text{Cr}_{\text{sur}}/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{wiek}} [\times 1,159 \text{ rasa czarna}]$

Cr_{sur} – stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dL

Dodatkowo, na podstawie stężeń kreatyniny w surowicy oszacowano wartości kinetycznego eGFR (KeGFR) w oparciu o formułę podaną przez Chen [19] według poniższego wzoru:

$$\text{KeGFR} = \frac{\text{SSP}_{\text{Cr}} \times \text{CrCl}}{\text{Mean P}_{\text{Cr}}} \times \frac{24 \times \Delta \text{P}_{\text{Cr}}}{\Delta \text{Time (h)} \times \text{Max} \Delta \text{P}_{\text{Cr}} / \text{Day}}$$

SSP_{Cr} – początkowe stężenie kreatyniny w surowicy krwi

CrCl – klirens kreatyniny oszacowany np. na podstawie formuły MDRD

$\text{Mean P}_{\text{Cr}}$ – średnie stężenie kreatyniny w danym czasie obserwacji

$\Delta \text{P}_{\text{Cr}}$ – przyrost kreatyninemii (różnica między początkowym i końcowym stężeniem kreatyniny w surowicy krwi w czasie obserwacji)

ΔTime – czas trwania obserwacji kreatyninemii (w godzinach)

$\text{Max} \Delta \text{P}_{\text{Cr}} / \text{Day}$ – maksymalna zmiana (wzrost) kreatyninemii w ciągu doby – u chorych z anurią wartość ta zwykle wynosi 1-1,5mg/dL na dobę.

Wartości eGFR wyliczono również w oparciu o wzory uwzględniające stężenie cystatyny C w surowicy, podane w wytycznych KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline.⁶²

- **CKD-EPI Cystatin C, 2012** (w dalszej części pracy stosowany jest skrót CKD-EPI_{cys})

płeć stężenie cystatyny C
w surowicy

♀/♂	≤0,8 mg/L	$133 \times (\text{CysC}_{\text{sur}} / 0,8)^{-0,499} \times 0,996^{\text{wiek}} [\times 0,932, \text{ jeśli kobieta}]$
♀/♂	>0,8 mg/L	$133 \times (\text{CysC}_{\text{sur}} / 0,8)^{-1,328} \times 0,996^{\text{wiek}} [\times 0,932, \text{ jeśli kobieta}]$

- **CKD-EPI Cystatin C and Creatinine, 2012** (w dalszej części pracy stosowany jest skrót CKD-EPI_{kr-cys})

pleć	stężenie kreatyniny	stężenie cystatyny C	eGFR
♀	≤0,7 mg/dL	≤0,8 mg/L	$130 \times (\text{Cr}_{\text{sur}}/0,7)^{-0,248} \times (\text{CysC}_{\text{sur}}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{wiek}} [x1,08 \text{ rasa czarna}]$
		>0,8 mg/L	$130 \times (\text{Cr}_{\text{sur}}/0,7)^{-0,248} \times (\text{CysC}_{\text{sur}}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{wiek}} [x1,08 \text{ rasa czarna}]$
♀	>0,7 mg/dL	≤0,8 mg/L	$130 \times (\text{Cr}_{\text{sur}}/0,7)^{-0,601} \times (\text{CysC}_{\text{sur}}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{wiek}} [x1,08 \text{ rasa czarna}]$
		>0,8 mg/L	$130 \times (\text{Cr}_{\text{sur}}/0,7)^{-0,601} \times (\text{CysC}_{\text{sur}}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{wiek}} [x1,08 \text{ rasa czarna}]$
♂	≤0,9 mg/dL	≤0,8 mg/L	$130 \times (\text{Cr}_{\text{sur}}/0,9)^{-0,207} \times (\text{CysC}_{\text{sur}}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{wiek}} [x1,08 \text{ rasa czarna}]$
		>0,8 mg/L	$130 \times (\text{Cr}_{\text{sur}}/0,9)^{-0,207} \times (\text{CysC}_{\text{sur}}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{wiek}} [x1,08 \text{ rasa czarna}]$
♂	>0,9 mg/dL	≤0,8 mg/L	$130 \times (\text{Cr}_{\text{sur}}/0,9)^{-0,601} \times (\text{CysC}_{\text{sur}}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{wiek}} [x1,08 \text{ rasa czarna}]$
		>0,8 mg/L	$130 \times (\text{Cr}_{\text{sur}}/0,9)^{-0,601} \times (\text{CysC}_{\text{sur}}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{wiek}} [x1,08 \text{ rasa czarna}]$

CysC_{sur} – stężenie cystatyny C w surowicy w mg/L; Cr_{sur} – stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dL.

4.5. Metody analizy statystycznej

Dla zmiennych jakościowych w statystyce opisowej podano liczbę osób w danej kategorii i odsetek odpowiedniej grupy. Różnice między grupami dotyczące zmiennych jakościowych analizowano testem chi-kwadrat. W przypadku zmiennych ilościowych podano średnią ± odchylenie standardowe lub medianę (dolny-górny kwartyl), odpowiednio dla zmiennych o rozkładzie normalnym i różnym od normalnego. Normalność rozkładów oceniano testem Shapiro-Wilka. Różnice między grupami badano testem t-Studenta dla zmiennych niezależnych (zmienne o rozkładzie normalnym) lub testem Manna-Whitney'a (zmienne o rozkładzie różnym od normalnego). Różnice między obserwacjami prowadzonymi w kolejnych dobach hospitalizacji oceniano odpowiednio przy pomocy analizy wariancji z powtarzanymi pomiarami lub z użyciem testu Friedmana. Do badania korelacji stosowano współczynnik korelacji Pearsona (zmienne o rozkładzie normalnym) lub Spearmana (zmienne o rozkładzie różnym od normalnego). Użyteczność diagnostyczną ocenianych wskaźników laboratoryjnych badano z wykorzystaniem analizy krzywych ROC (*Receiver Operating Characteristic*): analizowano pole pod krzywą (AUC, *Area Under Curve*) oraz wyznaczano arbitralnie punkt odcięcia dla danego wskaźnika oraz analizowano czułość i swoistość diagnostyczną dla wybranego punktu odcięcia. Wszystkie użyte testy statystyczne były dwustronne. Przyjęto poziom istotności $\alpha=0,05$.

Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem pakietu Statistica 10 (StatSoft, Tulsa, USA) wraz z Zestawem Medycznym (StatSoft Polska).

5. WYNIKI

5.1. Wyniki wybranych parametrów laboratoryjnych w całej grupie badanej.

Wartości wybranych wskaźników laboratoryjnych (hematologicznych i biochemicznych) w całej badanej grupie chorych z OZT w kolejnych dobach obserwacji przedstawiono w Tabeli 7. Dla zmiennych o rozkładzie normalnym podano średnią wraz z odchyleniem standardowym (średnia $\pm$ SD), natomiast dla zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego wartość mediany oraz dolnego i górnego kwartyla.

Tabela 7. Wartości wybranych wskaźników laboratoryjnych oznaczone w całej grupie badanej w kolejnych dobach trwania OZT.

Badany parametr [jednostka]	24 godz.*	48 godz.*	72 godz.*	p
albumina w surowicy [g/L]	40,1 (37,2 – 43,9)	37,6 (32,6 – 40,2)	36,9 (32,0 – 40,5)	<0,0001
albumina w moczu [mg/L]	35,0 (18,2 – 116,1)	30,7 (14,8 – 77,7)	24,3 (12,1 – 77,1)	0,086
amylaza [U/L]	1072,7 (618,9 – 1872,9)	171,9 (114,4 – 336,1)	93,0 (62,3 – 153,0)	<0,0001
ALP [U/L]	129,7 (73,9 – 199,8)	113,2 (73,2 – 171,4)	110,4 (79,2 – 165,0)	<0,0001
ALT [U/L]	131,2 (46,7 – 350,5)	114,2 (34,3 – 222,1)	83,5 (27,8 – 138,0)	<0,0001
AST [U/L]	126,3 (49,2 – 308,2)	50,7 (29,0 – 71,0)	34,2 (23,2 – 49,3)	<0,0001
bilirubina [μmol/L]	35,0 (21,1 – 66,0)	25,5 (15,3 – 38,7)	19,0 (12,8 – 30,6)	<0,0001
białko C-reaktywne [mg/L]	13,85 (2,6 – 86,7)	119,7 (52,0 – 237,5)	105,0 (33,8 – 239,0)	<0,0001
BCR	76,4 (58,9 – 89,5)	59,8 (50,6 – 76,0)	58,5 (51,0 – 74,1)	0,001
cystatyna C [mg/L]	0,880 (0,690 - 1,240)	0,940 (0,770 – 1,380)	0,985 (0,730 – 1,470)	0,23

Tabela 7 cd. Wartości wybranych wskaźników laboratoryjnych oznaczone w całej grupie badanej w kolejnych dobach trwania OZT.

Badany parametr [jednostka]	24 godz.*	48 godz.*	72 godz.*	p
eGFR (MDRD) [ml/min/1,73m²]	77,2±30,5	81,8±32,3	85,9±32,3	0,002
KeGFR	--	80,0±30,6	84,4±28,0	0,027
eGFR wg CKD-EPI	78,3±29,9	81,9±30,9	84,9±29,8	0,002
eGFR wg CKD-EPI _{cys}	84,0±39,7	76,5±38,4	77,9±38,1	0,23
eGFR wg CKD-EPI _{kr-cys}	81,4±38,0	75,4±36,3	78,2±36,6	0,39
GGT [U/L]	320,7 (175,6 – 650,0)	251,9 (137,7 – 536,2)	222,3 (115,5 – 512,6)	<0,0001
glukoza [mmol/L]	7,83 (6,43 – 10,65)	5,32 (4,53 – 6,20)	5,27 (4,76 – 6,42)	<0,0001
kreatynina w surowicy [μmol/L]	76,0 (65,7 – 99,1)	70,3 (62,4 – 90,7)	70,4 (57,7 – 89,1)	0,002
kreatynina w moczu [mmol/L]	7,32 (4,47 – 15,97)	7,81 (4,92 – 16,03)	8,63 (4,32 – 15,33)	0,48
mocznik [mmol/L]	6,11 (4,31 – 7,97)	4,34 (3,35 – 7,33)	4,36 (3,26 – 5,44)	<0,0001
uNGAL [μg/L]	28,5 (15,5 – 57,0)	38,3 (16,5 – 95,3)	41,7 (17,0 – 65,1)	0,38
uNGAL/uCr [μg/g]	29,3 (18,9 – 65,6)	45,9 (20,6 – 116,3)	28,11 (12,5 – 56,5)	0,057
uACR [mg/g]	43,3 (21,0 – 79,4)	35,8 (20,8 – 89,5)	22,2 (14,2 – 92,3)	0,047
uromodulina [ng/ml]	168,0±79,5	147,9±65,8	144,7±77,0	0,31
wapń całkowity [mmol/L]	2,31 (2,19 – 2,43)	2,25 (2,12 – 2,33)	2,25 (2,13 – 2,33)	<0,0001
WBC [x10³/μL]	11,21 (9,55 – 15,28)	9,83 (6,62 – 13,39)	8,48 (6,17 – 11,0)	<0,0001
MONO [x10 ³ /μL]	0,49 (0,39 – 0,73)	0,60 (0,43 – 0,88)	0,59 (0,43 – 0,81)	0,42

Tabela 7 cd. Wartości wybranych wskaźników laboratoryjnych oznaczone w całej grupie badanej w kolejnych dobach trwania OZT.

Badany parametr [jednostka]	24 godz.*	48 godz.*	72 godz.*	p
NEU [x10³/μL]	9,22 (7,35 – 13,40)	7,57 (4,36 – 11,37)	6,03 (4,21 – 8,87)	<0,0001
LYM [x10³/μL]	1,47±0,87	1,42±0,66	1,53±0,67	0,89
PLT [x10³/μL]	226,7±63,1	200,6±70,4	205,6±70,1	<0,0001
HCT [%]	42,9±5,0	40,0±5,1	39,0±4,8	<0,0001

*Podano medianę (dolny – górny kwartył) dla zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego i średnią ± SD dla zmiennych o rozkładzie normalnym

Najwyższe stężenie albuminy w surowicy obserwowano po upływie 24 godzin trwania OZT, w dalszych dniach prowadzonego badania wartości albuminy ulegały istotnemu spadkowi. Znamienne statystycznie wzrost stężenia wykazano w przypadku CRP, a wartość najwyższą zarejestrowano w drugiej dobie badania. Po tym czasie wartości CRP wykazywały tendencję spadkową. Zmiany dotyczące wybranych białek ostrej fazy w podgrupach chorych z łagodnym i ciężkim przebiegiem OZT oraz z AKI/bez AKI przedstawiono w rozdziale 5.4. W ciągu pierwszej doby badania wykazano również najwyższe wartości aktywności takich enzymów, jak amylaza oraz aminotransferazy. W kolejnych dniach obserwowano spadek ich aktywności. Odmiennie przedstawia się dynamika zmian aktywności dla GGT, która w okresie badania wykazywała znaczący wzrost przekraczając blisko 4-rotnie zakres wartości prawidłowych w 3 dobie badania.

W grupie chorych z OZT wykazano podwyższone stężenie glukozy w pierwszym oznaczeniu, w kolejnych dobach przeciętna glikemia była zbliżona do górnej granicy wartości prawidłowych dla populacji osób zdrowych.

Wykazano spadek stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy po 48 i 72 godzinach OZT w porównaniu z pierwszą dobą, czemu towarzyszył wzrost eGFR szacowanego ze wzorów opartych na oznaczeniach kreatyniny, w tym również KeGFR. Stężenia cystatyny C nie zmieniały się istotnie statystycznie w czasie badania. Obserwowano znamienne spadek wartości wskaźnika BCR. Wartości uACR również były najwyższe w czasie pierwszych 24 godzin OZT i spadały w kolejnych dniach.

W okresie pierwszych 24 godzin trwania OZT u większości chorych obserwowano wyraźnie podwyższoną całkowitą liczbę krwinek białych oraz neutrofilie bezwzględną. W

kolejnych dniach wartości te ulegały normalizacji. W przebiegu badania obserwowano istotny statystycznie spadek liczby płytek krwi oraz wartości hematokrytu.

5.2. Wyniki wybranych badań laboratoryjnych u chorych z OZT o różnym stopniu ciężkości przebiegu choroby

Łagodne OZT (MAP) zdiagnozowano u 46 (70%) badanych osób, średnio-ciężkie (MSAP) u 15 (23%), zaś ciężkie (SAP) u 5 pacjentów (7%). Wyniki wybranych badań laboratoryjnych (biochemicznych i hematologicznych) porównano w grupach chorych z OZT o różnym stopniu ciężkości w kolejnych dobach obserwacji. Ze względu na niewielką liczbę chorych z SAP, porównanie przeprowadzono między chorymi z łagodnym OZT (grupa MAP) a chorymi z cięższym przebiegiem OZT (grupa MSAP+SAP). Wyniki zaprezentowano w Tabelach od 8 do 10.

Tabela 8. Porównanie wybranych parametrów laboratoryjnych u chorych z MAP oraz MSAP+SAP po 24 godzinach od rozpoczęcia OZT.

Badany parametr [jednostka]	MAP*	MSAP+SAP*	p
albumina w surowicy [g/L]	40,3 (37,9 – 44,0)	37,6 (34,4 – 42,0)	0,065
albumina w moczu [mg/L]	33,9 (14,2 – 87,2)	98,5 (31,9 – 380,1)	0,18
amylaza [U/L]	1085 (570 – 1722)	1031 (733 – 1917)	0,63
ALP [U/L]	131,7 (73,9 – 186,3)	127,4 (69,2 – 240,6)	0,77
ALT [U/L]	131,3 (44,6 – 350,5)	99,8 (46,7 – 285,3)	0,85
AST [U/L]	128,8 (44,6 – 350,5)	67,9 (29,1 – 81,2)	0,85
bilirubina [μ mol/L]	34,1 (20,5 – 58,6)	35,5 (30,2 – 81,0)	0,35
białko C-reaktywne [mg/L]	5,95 (1,90 – 48,6)	74,6 (13,7 – 133,2)	0,001
BCR	77,8 (56,9 – 89,5)	71,9 (62,5 – 92,7)	0,77
cystatyna C [mg/L]	0,870 (0,650 – 1,070)	1,370 (0,790 – 1,775)	0,03
eGFR MDRD [ml/min/1,73m²]	84,3±26,0	60,9±34,4	0,003
eGFR CKD-EPI [ml/min/1,73m²]	85,9±25,2	60,7±32,9	0,003
eGFR CKD-EPI_{cys} [ml/min/1,73m²]	91,8±34,3	69,5±45,7	0,03
eGFR CKD-EPI_{kr-cys} [ml/min/1,73m²]	89,5±32,5	65,5±43,1	0,01

Tabela 8 cd. Porównanie wybranych parametrów laboratoryjnych u chorych z MAP oraz MSAP+SAP po 24 godzinach od rozpoczęcia OZT.

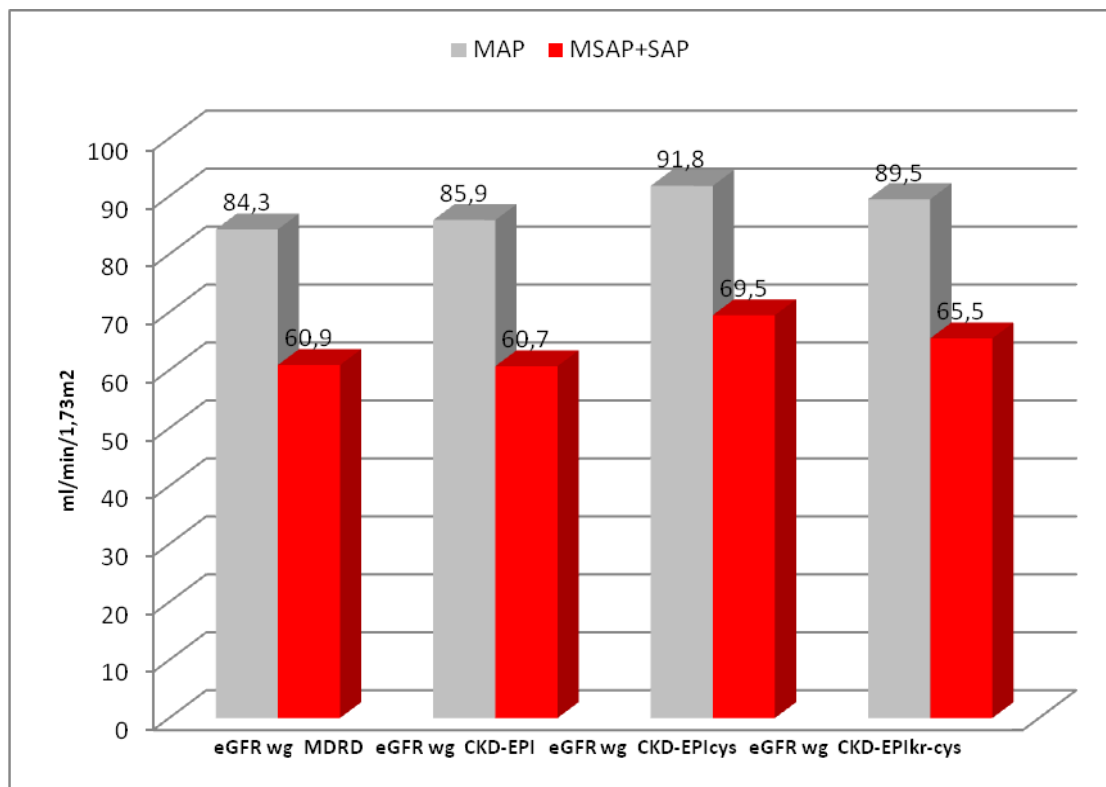
Badany parametr [jednostka]	MAP*	MSAP+SAP*	p
GGT [U/L]	293,4 (111,0 – 584,1)	427,9 (175,6 – 650,0)	0,57
glukoza [mmol/L]	7,73 (6,36 – 9,80)	9,18 (7,07 – 12,56)	0,04
kreatynina w surowicy [μmol/L]	72,7 (63,4 – 94,8)	93,4 (72,6 – 165,3)	0,01
kreatynina w moczu [mmol/L]	7,50 (4,60 – 15,16)	6,62 (4,25 – 20,50)	0,91
mocznik [mmol/L]	5,50 (4,14 – 6,77)	7,24 (5,94 – 13,45)	0,005
uNGAL [μg/L]	23,25 (14,25 – 33,75)	147,9 (72,3 – 669,5)	<0,0001
uNGAL/uCr [μg/g]	21,7 (16,5 – 32,5)	164,2 (58,8 – 2503,2)	<0,0001
uACR [mg/g]	28,8 (20,6 – 67,4)	87,22 (50,0 – 917,8)	0,13
uromodulina [ng/ml]	185,7±82,2	142,1±69,4	0,07
wapń całkowity [mmol/L]	2,35 (2,21 – 2,43)	2,23 (2,14 – 2,41)	0,40
WBC [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	11,18 (9,22 – 14,64)	14,67 (10,29 – 15,95)	0,35
MONO [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0,51 (0,40 – 0,73)	0,46 (0,25 – 0,76)	0,50
NEU [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	9,18 (7,35 – 12,71)	9,38 (6,59 – 14,06)	0,58
LYM [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	1,36±0,61	1,64±1,28	0,99
PLT [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	232,0±58,0	212,3±75,1	0,26
HCT [%]	42,5±4,1	42,1±6,9	0,91

*Podano medianę (dolny – górny kwartył) dla zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego i średnią ± SD dla zmiennych o rozkładzie normalnym

W pierwszej dobie obserwacji wykazano istotnie wyższe stężenia CRP oraz cystatyny C u chorych o cięższym przebiegu OZT (MSAP+SAP) w porównaniu do chorych z łagodną postacią choroby (MAP).

W grupie chorych o cięższym przebiegu OZT, obserwowano niższe wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej oszacowane w oparciu o wzory MDRD, CDK-EPI, CKD-EPI_{cys} i CKD-EPI_{kr-cys}, a także wyższe stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy oraz uNGAL i uNGAL/uCr w moczu. Graficzną prezentację wartości eGFR wyliczonych wg. kolejnych wzorów przedstawiono na Rycinie 1 i zamieszczono poniżej.

Ponadto, w pierwszym dniu badania u chorych z grupy MSAP+SAP występowały znamienne statystycznie wyższe wartości glikemii w porównaniu do chorych z MAP, mimo, że w obu grupach glikemia wyraźnie przekraczała wartości prawidłowe.



Rycina 1. Porównanie średnich wartości eGFR wyliczonego wg wzorów MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI_{cys} oraz CKD-EPI_{kr-cys} u chorych z MAP i MSAP+SAP po upływie pierwszych 24 godzin.

Tabela 9. Porównanie wybranych parametrów laboratoryjnych u chorych z MAP oraz MSAP+SAP po 48 godzinach od rozpoczęcia OZT.

Parametr badany [jednostka]	MAP*	MSAP+SAP*	p
albumina w surowicy [g/L]	38,4 (36,6 – 40,3)	31,6 (28,1 – 33,2)	0,001
albumina w moczu [mg/L]	23,5 (14,3 – 153,2)	43,2 (32,8 – 56,0)	0,08
amylaza [U/L]	145,4 (105,1 – 251,1)	285,8 (141,5 – 478,3)	0,01
ALP [U/L]	110,0 (68,0 – 167,4)	115,4 (86,1 – 200,6)	0,53
ALT [U/L]	109,8 (39,2 – 160,1)	114,2 (28,2 – 262,4)	0,68
AST [U/L]	46,5 (27,8 – 70,3)	67,9 (28,1 – 262,3)	0,68
bilirubina [μmol/L]	19,3 (13,1 – 35,8)	32,8 (20,7 – 46,0)	0,02
białko C-reaktywne [mg/L]	82,65 (32,1 – 167,4)	237,5 (161,8 – 299,0)	0,001
BCR	57,9 (46,8 – 65,2)	76,0 (50,4 – 100,1)	0,03
cystatyna C [mg/L]	0,820 (0,730 – 1,260)	1,600 (0,810 – 2,190)	0,008
eGFR (MDRD) [ml/min/1,73m²]	89,4±26,0	64,4±34,2	0,007
KeGFR [ml/min]	88,1±25,2	61,3±34,2	0,003
eGFR CKD-EPI [ml/min/1,73m²]	89,3±28,6	65,0±34,6	0,01
eGFR CKD-EPI_{cys} [ml/min/1,73m²]	88,6±34,5	59,0±37,9	0,02
eGFR CKD-EPI_{kr-cys} [ml/min/1,73m²]	87,0±31,8	58,8±37,0	0,02
GGT [U/L]	199,0 (112,6 – 561,8)	269,6 (150,3 – 476,3)	0,43
glukoza [mmol/L]	4,96 (4,53 – 5,73)	6,23 (5,52 – 8,07)	0,004
kreatynina w surowicy [μmol/L]	69,2 (60,6 – 84,8)	85,8 (68,0 – 191,6)	0,02
kreatynina w moczu [mmol/L]	8,87 (5,42 – 14,32)	5,12 (2,83 – 17,57)	0,39
mocznik [mmol/L]	4,14 (3,16 – 5,18)	8,80 (3,49 – 15,70)	0,004
uNGAL [μg/L]	24,35 (14,15 – 44,95)	117,8 (71,4 – 293,0)	<0,0001
uNGAL/uCr [μg/g]	22,4 (18,5 – 59,3)	196,4 (75,5 – 431,4)	0,007

Tabela 9 cd. Porównanie wybranych parametrów laboratoryjnych u chorych z MAP oraz MSAP+SAP po 48 godzinach od rozpoczęcia OZT.

Parametr badany [jednostka]	MAP*	MSAP+SAP*	p
uACR [mg/g]	33,2 (19,7 – 84,5)	68,5 (29,6 – 94,5)	0,48
uromodulina [ng/ml]	165,1±63,4	144,1±72,0	0,36
wapń całkowity [mmol/L]	2,27 (2,22 – 2,38)	1,97 (1,70 – 2,12)	<0,0001
WBC [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	9,31 (6,10 – 11,21)	14,59 (9,68 – 18,60)	0,001
MONO [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0,54 (0,42 – 0,82)	0,78 (0,47 – 1,15)	0,12
NEU [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	6,21 (4,12 – 8,98)	11,37 (7,45 – 16,21)	<0,0001
LYM [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	1,49±0,60	1,24±0,79	0,05 ^{NS}
PLT [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	206,8±66,1	183,4±80,1	0,24 ^{NS}
HCT [%]	39,7±4,6	37,1±6,1	0,09 ^{NS}

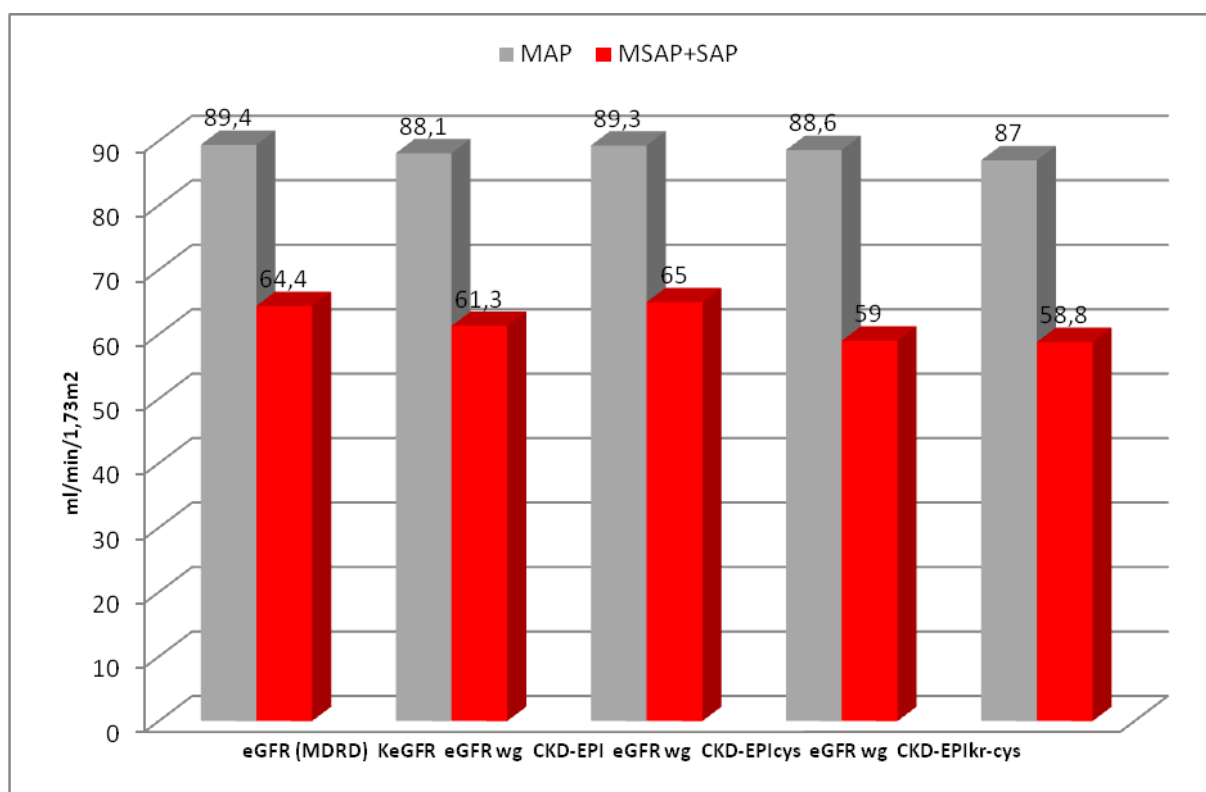
*Podano medianę (dolny – górny kwartył) dla zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego i średnią ± SD dla zmiennych o rozkładzie normalnym

W drugiej dobie badania u chorych o cięższym przebiegu OZT obserwowano niższe stężenia albuminy w surowicy oraz wyższe stężenia CRP i cystatyny C w porównaniu z grupą MAP.

W grupie MSAP+SAP wartości eGFR wyliczone wg wzorów MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI_{cys} i CKD-EPI_{kr-cys}, a także wartości KeGFR (Rycina 2) były wyraźnie niższe w porównaniu do pacjentów z łagodną postacią choroby, czemu towarzyszyły wyższe stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy oraz uNGAL i uNGAL/uCr w moczu. U chorych z cięższym przebiegiem OZT obserwowano także wyższe wartości wskaźnika BCR.

Cięższy przebieg OZT wiązał się z niższymi niż w MAP stężeniami wapnia całkowitego.

Ponadto, w drugiej dobie badania u pacjentów z cięższym przebiegiem OZT utrzymywała się leukocytoza z neutrofilią bezwzględną.



Rycina 2. Porównanie średnich wartości eGFR wyliczonego wg wzorów MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI_{cys} oraz CDK-EPI_{kr-cys} oraz KeGFR u chorych z MAP i MSAP+SAP po upływie 48 godzin.

Tabela 10. Porównanie wybranych parametrów laboratoryjnych u chorych z MAP oraz MSAP+SAP po upływie 72 godzin od rozpoczęcia OZT.

Parametr badany [jednostka]	MAP*	MSAP+SAP*	p
albumina w surowicy [g/L]	39,3 (36,3 – 41,7)	30,5 (26,3 – 32,1)	0,001
albumina w moczu [mg/L]	9,2 (8,2 – 35,7)	31,6 (14,8 – 86,3)	0,13
amylaza [U/L]	89,7 (61,9 – 133,7)	93,6 (67,1 – 191,1)	0,44
ALP [U/L]	106,3 (75,6 – 165,0)	123,6 (92,0 – 177,0)	0,40
ALT [U/L]	90,9 (28,5 – 138,0)	74,5 (18,4 – 159,9)	0,40
AST [U/L]	35,0 (23,2 – 55,8)	32,9 (23,2 – 42,2)	0,41
bilirubina [μ mol/L]	17,9 (12,7 – 28,5)	21,6 (15,9 – 43,2)	0,14
białko C-reaktywne [mg/L]	67,55 (23,5 – 137,0)	239,0 (131,4 – 304,7)	0,001
BCR	56,9 (46,8 – 65,2)	78,1 (52,3 – 102,1)	0,001
cystatyna C [mg/L]	0,860 (0,730 – 1,250)	1,330 (0,880 – 2,200)	0,05
eGFR (MDRD) [ml/min/1,73m ²]	90,1 $\pm$ 26,8	76,1 $\pm$ 41,4	0,17
KeGFR [ml/min]	89,2 $\pm$ 23,4	73,2 $\pm$ 34,6	0,09
eGFR CKD-EPI [ml/min/1,73m ²]	90,3 $\pm$ 24,9	72,4 $\pm$ 36,5	0,06
eGFR CKD-EPI_{cys} [ml/min/1,73m²]	88,6$\pm$33,6	63,2$\pm$40,0	0,03
eGFR CKD-EPI _{kr-cys} [ml/min/1,73m ²]	87,6 $\pm$ 31,2	65,4 $\pm$ 40,4	0,08
GGT [U/L]	206,2 (111,1 – 512,6)	256,9 (161,6 – 568,8)	0,59
glukoza [mmol/L]	5,21 (4,65 – 6,16)	6,23 (5,07 – 7,10)	0,04
kreatynina w surowicy [μ mol/L]	71,4 (59,1 – 78,9)	69,2 (54,8 – 169,5)	0,56
kreatynina w moczu [mmol/L]	11,79 (4,76 – 17,16)	4,30 (3,45 – 8,71)	0,09
mocznik [mmol/L]	3,80 (3,01 – 5,09)	7,28 (3,62 – 13,66)	0,002
uNGAL [μg/L]	20,75 (13,15 – 50,45)	139,4 (64,5 – 190,0)	0,000
uNGAL/uCr [μg/g]	17,6 (11,9 – 32,1)	129,6 (44,9 – 258,1)	0,002
uACR [mg/g]	18,6 (18,5 – 21,1)	28,1 (9,6 – 94,7)	0,60
uromodulina [ng/ml]	171,5 $\pm$ 73,3	146,3 $\pm$ 3	0,44
wapń całkowity [mmol/L]	2,29 (2,22 – 2,38)	1,98 (1,83 – 2,16)	<0,0001

Tabela 10 cd. Porównanie wybranych parametrów laboratoryjnych u chorych z MAP oraz MSAP+SAP po upływie 72 godzin od rozpoczęcia OZT.

Parametr badany [jednostka]	MAP*	MSAP+SAP*	p
WBC [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	7,85 (5,60 – 9,35)	11,64 (8,89 – 15,15)	<0,0001
MONO [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0,54 (0,37 – 0,71)	0,72 (0,59 – 0,82)	0,006
NEU [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	4,98 (3,39 – 6,97)	8,31 (6,44 – 12,25)	<0,0001
LYM [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	1,58 $\pm$ 0,65	1,42 $\pm$ 0,74	0,47
PLT [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	218,0 $\pm$ 66,6	176,2 $\pm$ 73,0	0,08
HCT [%]	39,9 $\pm$ 3,7	34,4 $\pm$ 5,2	<0,0001

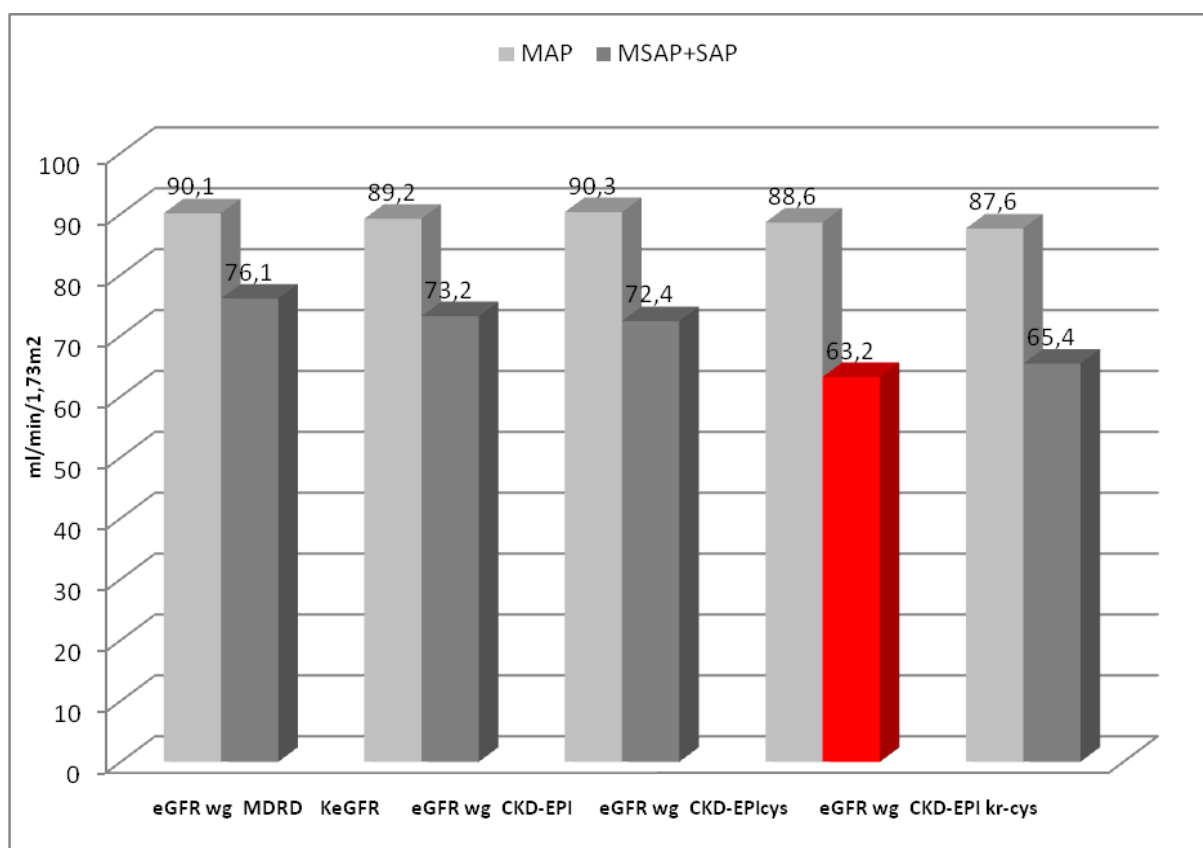
*Podano medianę (dolny – górny kwartyl) dla zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego i średnią $\pm$ SD dla zmiennych o rozkładzie normalnym

W trzeciej dobie badania u chorych o cięższym przebiegu OZT utrzymywały się niższe stężenia albuminy w surowicy oraz wyższe stężenia CRP niż w grupie MAP. Również stężenie cystatyny C było wyższe w grupie MSAP+SAP, chociaż różnica ta nie była istotna statystycznie (wartość p nieznacznie przekraczała 0,05).

Średnie wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej w grupie MSAP+SAP wciąż były niższe niż u pacjentów z MAP, jednak istotne statystycznie różnice obserwowano jedynie dla eGFR szacowanego w oparciu o stężenia cystatyny C (wg. wzoru CKD-EPI_{cys}) (Tabela 10, Rycina 3). W grupie SAP utrzymywały się wyższe stężenia mocznika w surowicy i wyższe wartości BCR oraz wyższe stężenia uNGAL i uNGAL/uCr w moczu w porównaniu z grupą o łagodnym przebiegu choroby.

Stężenia wapnia całkowitego w surowicy wciąż były niskie w grupie MSAP+SAP.

Badanie morfologii krwi u chorych o ciężkim przebiegu OZT wykazywało znaczącą leukocytozę i bezwzględną neutrofilię. Dodatkowo, w trzeciej dobie u chorych z cięższym OZT obserwowano wyższą liczbę monocytów oraz niższy hematokryt niż w grupie MAP.



Rycina 3. Porównanie średnich wartości eGFR wyliczonego wg wzorów MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI_{cys} oraz CKD-EPI_{kr-cys} oraz kinetycznego KeGFR u chorych z łagodną (MAP) i ciężką postacią OZT (MSAP+SAP) po 72 godzinach trwania choroby.

5.3. Ocena wartości wybranych parametrów laboratoryjnych w grupie chorych z OZT w odniesieniu do ostrego uszkodzenia nerek (AKI wg KDIGO).

Podane przez KDIGO kryteria rozpoznania ostrego uszkodzenia nerek spełniało we wczesnej fazie OZT 12 chorych (18% badanej grupy). Wybrane parametry laboratoryjne (biochemiczne i hematologiczne) oceniono w grupie chorych z OZT powikłanym AKI (wg KDIGO)⁶¹ w porównaniu do chorych bez takiego powikłania. Analizę przeprowadzono w kolejnych dobach obserwacji, a wyniki zamieszczono w Tabelach od 11 do 13. Porównanie średnich wartości eGFR wyliczonego według wzorów MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI_{cys} i CKD-EPI_{kr-cys} w kolejnych dobach oraz wartości kinetycznego GFR w drugiej i trzeciej dobie badania zaprezentowano na Rycinach od 4 do 6.

Tabela 11. Wyniki wybranych badań laboratoryjnych u chorych z OZT w grupie z AKI oraz bez AKI po 24 godzinach od rozpoczęcia choroby.

Badany parametr [jednostka]	Chorzy bez AKI *	Chorzy z AKI *	p
albumina w surowicy [g/L]	40,6 (37,7 – 40,0)	37,5 (28,9 – 40,0)	0,014
albumina w moczu [mg/L]	33,9 (15,5 – 98,8)	230,5 (56,4 – 465,0)	0,13
amylaza [U/L]	1217 (631 – 1873)	733 (432 – 1046)	0,08
ALP [U/L]	126,8 (73,5 – 186,3)	132,0 (95,4 – 294,1)	0,48
ALT [U/L]	109,4 (42,1 – 350,5)	195,2 (53,4 – 285,3)	0,59
AST [U/L]	123,3 (48,9 – 307,1)	128,1 (53,1 – 317,9)	0,84
bilirubina [$\mu\text{mol/L}$]	33,5 (20,5 – 58,6)	48,7 (32,9 – 81,0)	0,14
białko C-reaktywne [mg/L]	6,65 (2,50 – 47,90)	128,0 (74,6 – 225,7)	<0,0001
BCR	78,7 (61,0 – 89,6)	71,8 (51,9 – 77,9)	0,35
cystatyna C [mg/L]	0,84 (0,67 – 1,07)	1,71 (1,50 – 2,14)	<0,0001
eGFR MDRD [ml/min/1,73m²]	84,0±26,0	46,5±31,7	<0,0001
eGFR CKD-EPI [ml/min/1,73m²]	85,6±25,0	45,2±28,3	<0,0001
eGFR CKD-EPI_{cys} [ml/min/1,73m²]	92,8±32,9	53,7±47,3	0,001
eGFR CKD-EPI_{kr-cys} [ml/min/1,73m²]	90,6±31,6	49,7±42,4	<0,0001
GGT [U/L]	293,5 (94,4 – 569,8)	447,7 (261,5 – 990,5)	0,13
glukoza [mmol/L]	7,77 (6,40 – 10,11)	9,59 (6,57 – 12,56)	0,10
kreatynina w surowicy [$\mu\text{mol/L}$]	72,8 (63,4 – 91,8)	157,2 (104,0 – 211,5)	<0,0001
kreatynina w moczu [mmol/L]	8,1 (4,6 – 16,3)	5,30 (4,25 – 6,62)	0,47
mocznik [mmol/L]	5,93 (4,27 – 6,88)	11,7 (6,7 – 15,2)	0,002
uNGAL [$\mu\text{g/L}$]	26,3 (14,9 – 43,7)	550,5 (72,5 – 856,2)	<0,0001
uNGAL/uCr [$\mu\text{g/g}$]	23,0 (16,4 – 40,7)	576,8 (118,5–2503,1)	0,008
uACR [mg/g]	28,8 (20,3 – 58,6)	512,9 (87,2 – 1016,7)	0,010
uromodulina [ng/ml]	182,0±81,6	129,9±62,0	0,07
wapń całkowity [mmol/L]	2,35 (2,21 – 2,43)	2,18 (1,80 – 2,39)	0,07
WBC [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	11,17 (9,32 – 14,64)	13,64 (10,42 – 18,41)	0,13

Tabela 11 cd. Wyniki wybranych badań laboratoryjnych u chorych z OZT w grupie z AKI oraz bez AKI po 24 godzinach od rozpoczęcia choroby.

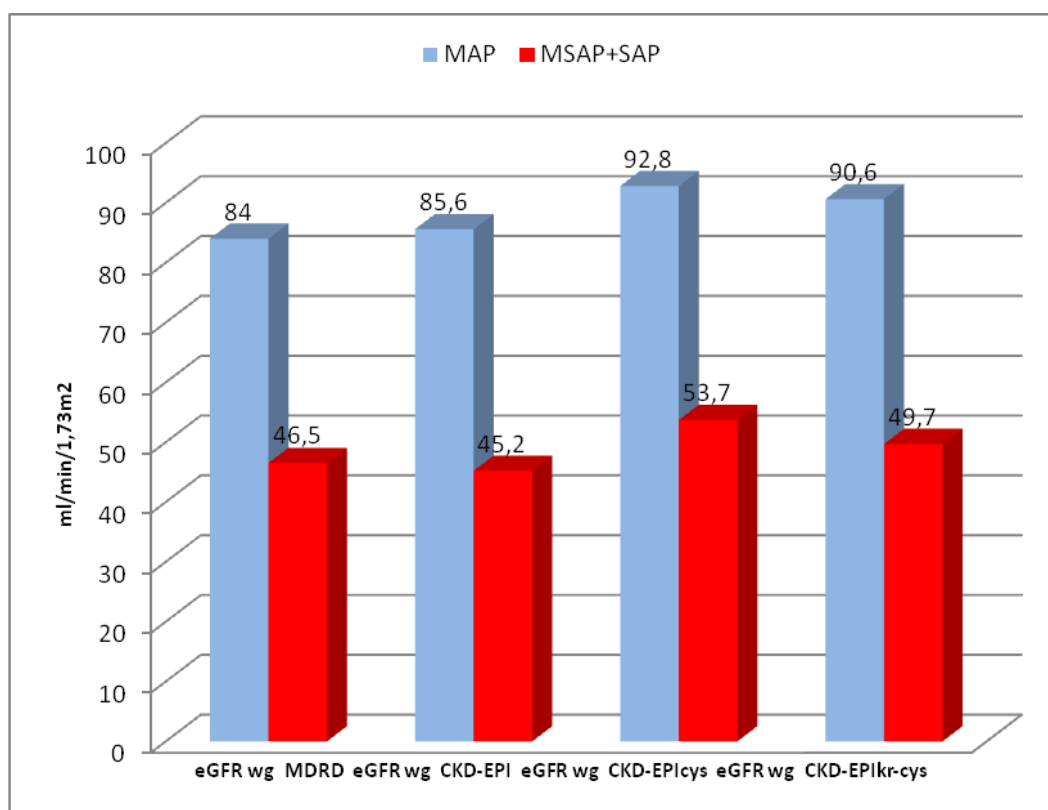
Badany parametr [jednostka]	Chorzy bez AKI *	Chorzy z AKI *	p
MONO [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0,51 (0,40 – 0,71)	0,46 (0,17 – 0,89)	0,93
NEU [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	9,10 (7,35 – 11,0)	10,72 (6,59 – 15,56)	0,14
LYM [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	1,46 $\pm$ 0,81	1,38 $\pm$ 1,13	0,38
PLT [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	238,8$\pm$56,7	165,0$\pm$61,8	0,001
HCT [%]	43,0 $\pm$ 4,6	39,4 $\pm$ 6,3	0,07

*Podano medianę (dolny – górny kwartył) dla zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego i średnią $\pm$ SD dla zmiennych o rozkładzie normalnym

W pierwszej dobie OZT u pacjentów, u których doszło do rozwoju AKI, obserwowano niższe stężenia albuminy w surowicy oraz wyższe stężenia CRP i cystatyny C w porównaniu do chorych bez AKI.

U chorych z AKI wykazano wyraźnie niższe wartości eGFR wyliczanego na podstawie wzorów MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI_{cys} i CKD-EPI_{kr-cys} (Tabela 11, Rycina 4) oraz wyższe stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy niż u chorych bez AKI. Oznaczane w porannej porcji moczu stężenia uNGAL oraz wartości wskaźników uNGAL/uCr i uACR były zdecydowanie wyższe u pacjentów z AKI niż u osób bez AKI.

W badaniu morfologii krwi zaobserwowano niższą liczbę płytek krwi u chorych z AKI.



Rycina 4. Porównanie średnich wartości eGFR wg wzorów MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI_{cys} oraz CKD-EPI_{kr-cys} po 24 godzinach od rozpoczęcia OZT u chorych z AKI i bez AKI.

Tabela 12. Wyniki wybranych badań laboratoryjnych u chorych z OZT w grupie z AKI oraz bez AKI po 48 godzinach od rozpoczęcia choroby.

Badany parametr [jednostka]	Chorzy bez AKI*	Chorzy z AKI*	p
albumina w surowicy [g/L]	37,8 (35,3 – 40,2)	31,7 (26,6 – 33,1)	0,002
albumina w moczu [mg/L]	28,6 (15,4 – 91,3)	32,8 (3,1 – 56,0)	0,59
amylaza [U/L]	159,3 (108,9 – 351,9)	190,2 (141,1 – 286,0)	0,85
ALP [U/L]	110,0 (68,0 – 167,3)	125,0 (90,3 – 232,3)	0,33
ALT [U/L]	114,2 (34,4 – 192,3)	101,7 (32,8 – 299,2)	0,93
AST [U/L]	46,4 (27,8 – 70,4)	128,1 (53,1 – 102,4)	0,21
bilirubina [μ mol/L]	20,0 (14,3 – 38,7)	32,8 (20,7 – 42,3)	0,08
białko C-reaktywne [mg/L]	108,2 (45,7 – 206,3)	230,1 (129,2 – 299,0)	0,02
BCR	58,6 (50,4 – 71,4)	76,0 (53,7 – 77,9)	0,10
cystatyna C [mg/L]	0,81 (0,74 – 1,18)	1,86 (1,27 – 2,26)	<0,0001
eGFR (MDRD) [ml/min/1,73m ²]	89,1±28,3	49,2±29,8	<0,0001

Tabela 12 cd. Wyniki wybranych badań laboratoryjnych u chorych z OZT w grupie z AKI oraz bez AKI po 48 godzinach od rozpoczęcia choroby.

Badany parametr [jednostka]	Chorzy bez AKI*	Chorzy z AKI*	p
KeGFR [ml/min]	87,5±24,8	46,6±33,0	<0,0001
eGFR CKD-EPI [ml/min/1,73m ²]	88,9±26,0	50,6±32,6	<0,0001
eGFR CKD-EPI _{cys} [ml/min/1,73m ²]	87,1±34,5	49,4±35,5	0,003
eGFR CKD-EPI _{kr-cys} [ml/min/1,73m ²]	86,3±31,7	47,9±33,7	0,002
GGT [U/L]	215,3 (85,5 – 517,3)	269,6 (244,4 – 729,4)	0,17 ^{NS}
glukoza [mmol/L]	5,04 (4,53 – 6,03)	6,20 (5,39 – 8,72)	0,01
kreatynina w surowicy [μmol/L]	69,2 (60,6 – 82,9)	139,4 (85,8 – 220,0)	<0,0001
kreatynina w moczu [mmol/L]	8,87 (5,73 -16,32)	3,53 (1,88 – 14,3)	0,08
mocznik [mmol/L]	4,04 (3,29 – 5,63)	11,7 (7,2 – 220,0)	<0,0001
uNGAL [μg/L]	32,4 (15,3 – 67,7)	189,8 (63,5 – 371,8)	0,002
uNGAL/uCr [μg/g]	26,3 (19,0 – 61,2)	196,4 (95,9 – 404,0)	0,01
uACR [mg/g]	33,9 (19,9 – 84,5)	68,5 (29,6 – 56,0)	0,48
uromodulina [ng/ml]	166,8±67,0	125,1±55,0	0,09
wapń całkowity [mmol/L]	2,28 (2,20 – 2,33)	2,05 (1,67 – 2,12)	0,001
WBC [x10 ³ /μL]	9,59 (6,57 – 12,2)	12,34 (9,61 – 22,90)	0,12
MONO [x10 ³ /μL]	0,57 (0,43 – 0,82)	0,81 (0,29 – 1,34)	0,30
NEU [x10 ³ /μL]	7,09 (4,18 – 9,53)	10,16 (6,21 – 19,64)	0,07
LYM [x10 ³ /μL]	1,48±0,67	1,10±0,62	0,08
PLT [x10 ³ /μL]	211,7±66,3	142,4±65,5	0,003
HCT [%]	40,0±4,7	33,9±4,2	<0,0001

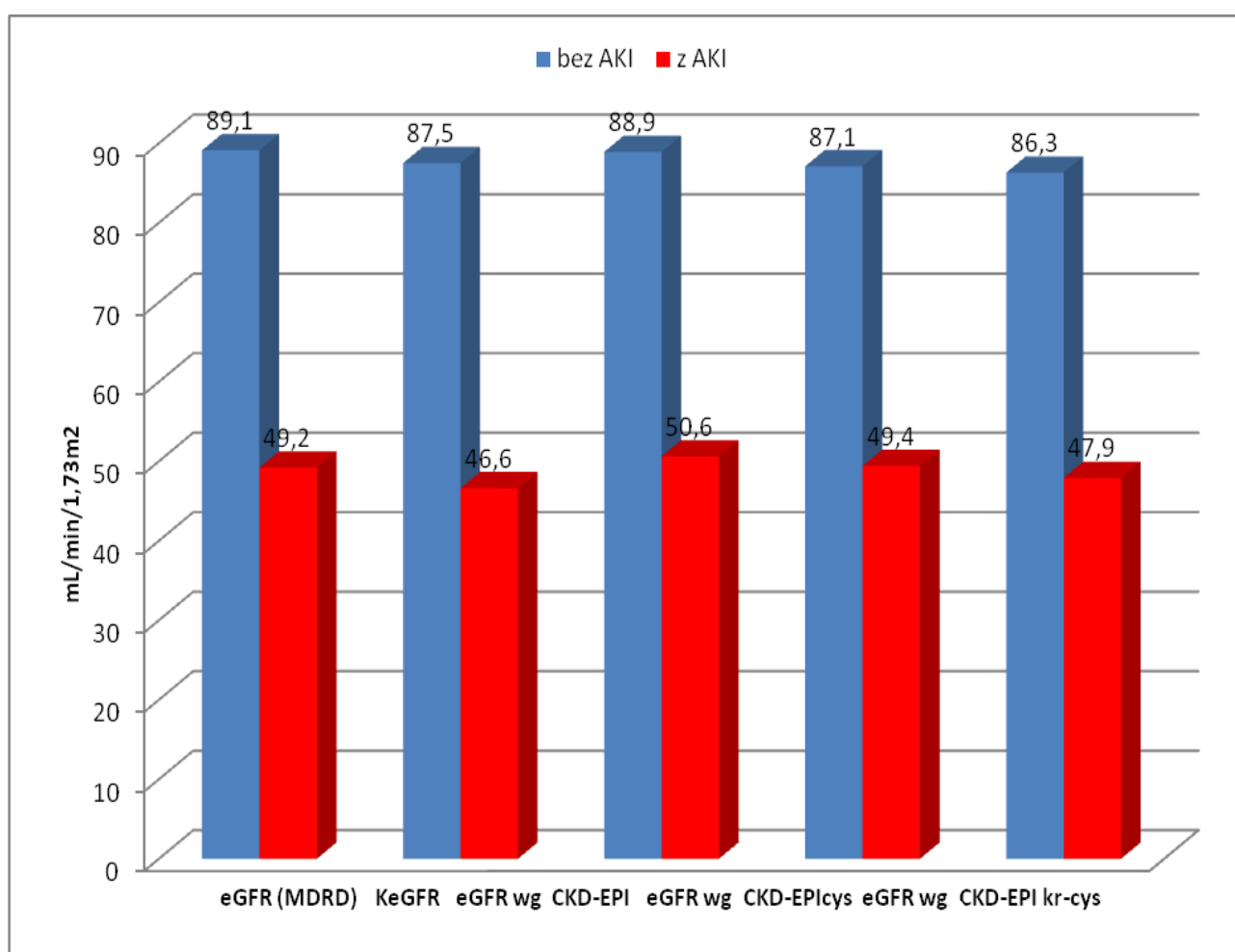
*Podano medianę (dolny – górny kwartył) dla zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego i średnią ± SD dla zmiennych o rozkładzie normalnym

Po 48 godzinach trwania OZT u chorych z AKI utrzymywało się niższe stężenie albuminy w surowicy oraz wyższe stężenia CRP i cystatyny C w porównaniu do chorych bez AKI.

Wskaźnik filtracji kłębuszkowej szacowany wg wszystkich ocenianych wzorów, w tym KeGFR, był u chorych z AKI prawie dwukrotnie niższy niż w grupie pacjentów bez AKI. W grupie z AKI obserwowano wyższe stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy oraz uNGAL i uNGAL/uCr w moczu.

Dodatkowo, w grupie pacjentów z OZT powikłanym AKI wykazano niższe stężenia wapnia całkowitego w porównaniu do chorych bez AKI.

W badaniu morfologii krwi obwodowej u pacjentów z AKI utrzymywała się niższa liczba płytek, ponadto obserwowano niższe wartości hematokrytu niż w grupie bez AKI.



Rycina 5. Porównanie średnich wartości eGFR wg wzorów MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI_{cys}, CKD-EPI_{kr-cys} oraz KeGFR po 48 godzinach trwania OZT u chorych z AKI i bez AKI.

Tabela 13. Wyniki wybranych badań laboratoryjnych u chorych z OZT w grupie z AKI oraz bez AKI po 72 godzinach od rozpoczęcia choroby.

Parametr badany [jednostka]	Chorzy bez AKI*	Chorzy z AKI*	p
albumina w surowicy [g/L]	38,5 (35,3 – 41,6)	30,4 (24,5 – 33,4)	<0,0001
albumina w moczu [mg/L]	9,20 (5,1 – 35,7)	31,6 (14,8 – 82,2)	0,16
amylaza [U/L]	99,1 (62,3 – 153,0)	71,0 (58,4 – 117,2)	0,42
ALP [U/L]	106,3 (75,6 – 160,0)	137,5 (92,0 – 214,7)	0,19
ALT [U/L]	86,0 (27,8 – 138,0)	74,5 (26,4 – 169,7)	0,84
AST [U/L]	33,6 (23,2 – 53,4)	35,0 (28,7 – 46,2)	0,85
bilirubina [μ mol/L]	18,6 (12,7 – 30,2)	21,5 (18,0 – 43,2)	0,29
białko C-reaktywne [mg/L]	94,1 (28,0 – 187,4)	225,0 (95,1 – 278,0)	0,03
BCR	57,5 (51,0 – 70,2)	78,1 (51,9 – 96,7)	0,05
cystatyna C [mg/L]	0,88 (0,70 – 1,25)	1,83 (1,05 – 2,24)	0,01
eGFR (MDRD) [ml/min/1,73m²]	91,0±27,4	62,6±42,6	0,01
KeGFR [ml/min]	89,5±23,3	61,1±36,1	0,01
eGFR CKD-EPI [ml/min/1,73m²]	90,5±24,7	59,6±47,3	0,007
eGFR CKD-EPI_{cys} [ml/min/1,73m²]	86,9±33,7	55,7±40,8	0,02
eGFR CKD-EPI_{kr-cys} [ml/min/1,73m²]	87,1±31,2	56,4±41,0	0,02
GGT [U/L]	212,5 (103,9 – 471,5)	256,9 (204,2 – 595,5)	0,2
glukoza [mmol/L]	5,24 (4,62 – 6,16)	7,10 (5,70 – 10,0)	0,001
kreatynina w surowicy [μmol/L]	69,7 (57,2 – 76,8)	141,5 (67,1 – 194,0)	0,01
kreatynina w moczu [mmol/L]	11,79 (4,36 – 16,02)	4,06 (2,94 – 6,70)	0,08
mocznik [mmol/L]	3,79 (3,10 – 5,20)	8,42 (5,08 – 17,63)	0,001
uNGAL [μg/L]	23,6 (15,1 – 57,1)	163,5 (49,9 – 365,0)	0,002
uNGAL/uCr [μg/g]	21,3 (11,9 – 34,7)	129,5 (50,7 – 284,5)	0,01
uACR [mg/g]	18,6 (11,0 – 93,2)	23,3 (17,4 – 91,4)	0,83
uromodulina [ng/ml]	171,6±74,1	131,1±87,4	0,14
wapń całkowity [mmol/L]	2,28 (2,20 – 2,36)	2,04 (1,64 – 2,21)	0,005

Tabela 13 cd. Wyniki wybranych badań laboratoryjnych u chorych z OZT w grupie z AKI oraz bez AKI po 72 godzinach od rozpoczęcia choroby.

Parametr badany [jednostka]	Chorzy bez AKI*	Chorzy z AKI*	p
WBC [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	7,83 (6,17 – 9,51)	11,0 (8,26 – 17,0)	0,02
MONO [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	0,56 (0,39 – 0,72)	0,81 (0,59 – 1,17)	0,01
NEU [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	5,48 (3,58 – 7,98)	8,87 (6,15 – 14,3)	0,01
LYM [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	1,54 $\pm$ 3,16	1,48 $\pm$ 0,70	0,93
PLT [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	216,5 $\pm$ 65,2	153,6 $\pm$ 75,9	0,02
HCT [%]	39,5 $\pm$ 3,9	32,0 $\pm$ 4,3	<0,0001

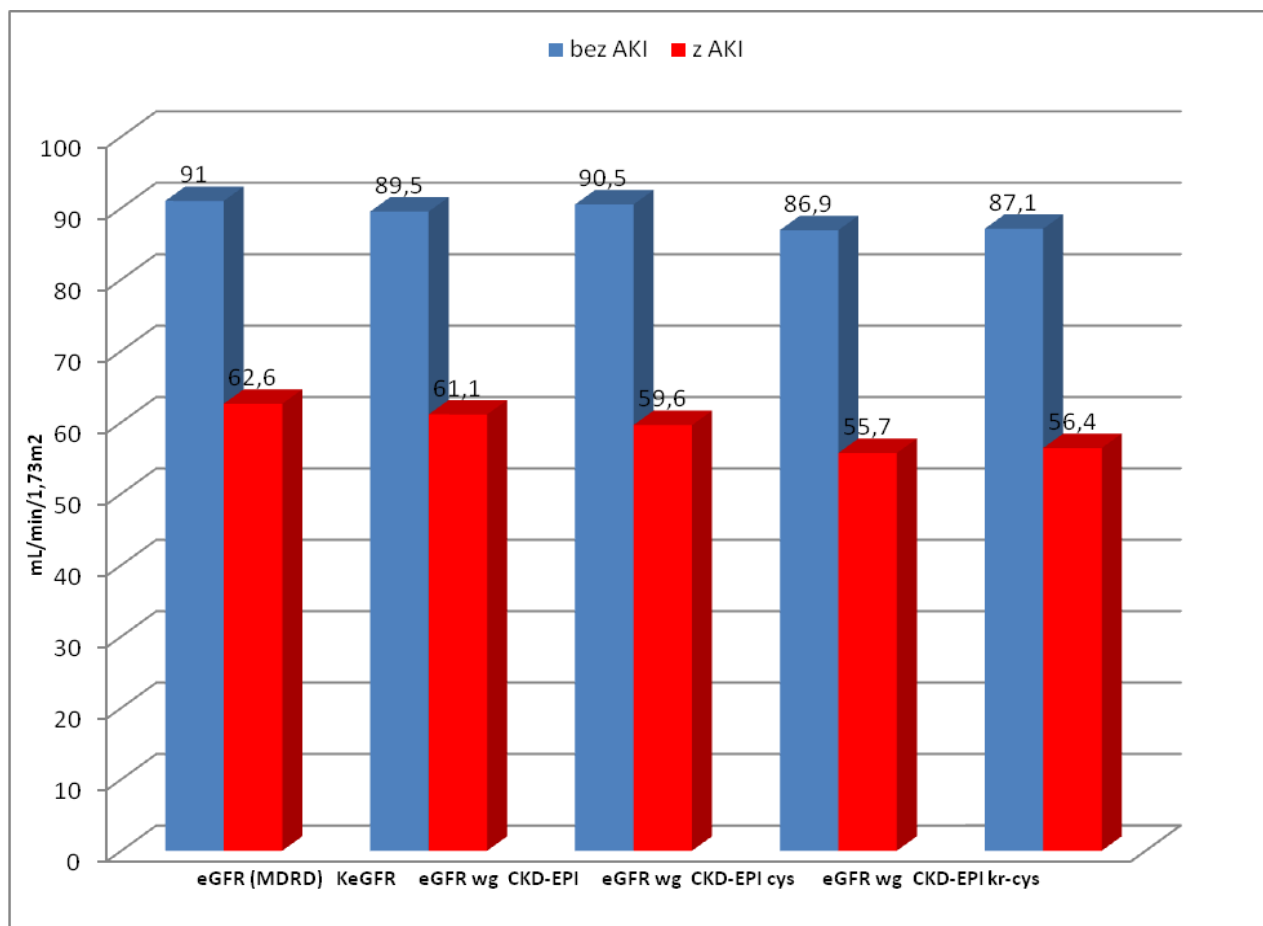
*Podano medianę (dolny – górny kwartyl) dla zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego i średnią $\pm$ SD dla zmiennych o rozkładzie normalnym

W trzeciej dobie u chorych z AKI utrzymywało się niższe stężenia albuminy w surowicy oraz wyższe stężenia CRP i cystatyny C.

Mimo poprawy wskaźnika filtracji kłębuszkowej w porównaniu z drugą dobą OZT, chorzy z AKI wciąż wykazywali istotnie niższe wartości eGFR wg wzorów MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI_{cys}, CKD-EPI_{kr-cys} oraz KeGFR w porównaniu do chorych bez AKI (Tabela 13, Rycina 6). Niższym wartościom eGFR u chorych z AKI towarzyszyły wyższe stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy oraz uNGAL i uNGAL/uCr w moczu.

W trzeciej dobie utrzymywały się niższe stężenia wapnia całkowitego u chorych z AKI.

W badaniu morfologii krwi obwodowej, poza niższą liczbą płytek i wartością hematokrytu, u chorych z AKI obserwowano także istotnie statystycznie wyższą liczbę leukocytów wraz z wyższą bezwzględną liczbą monocytów i neutrofilów w porównaniu do wartości w grupie bez AKI.



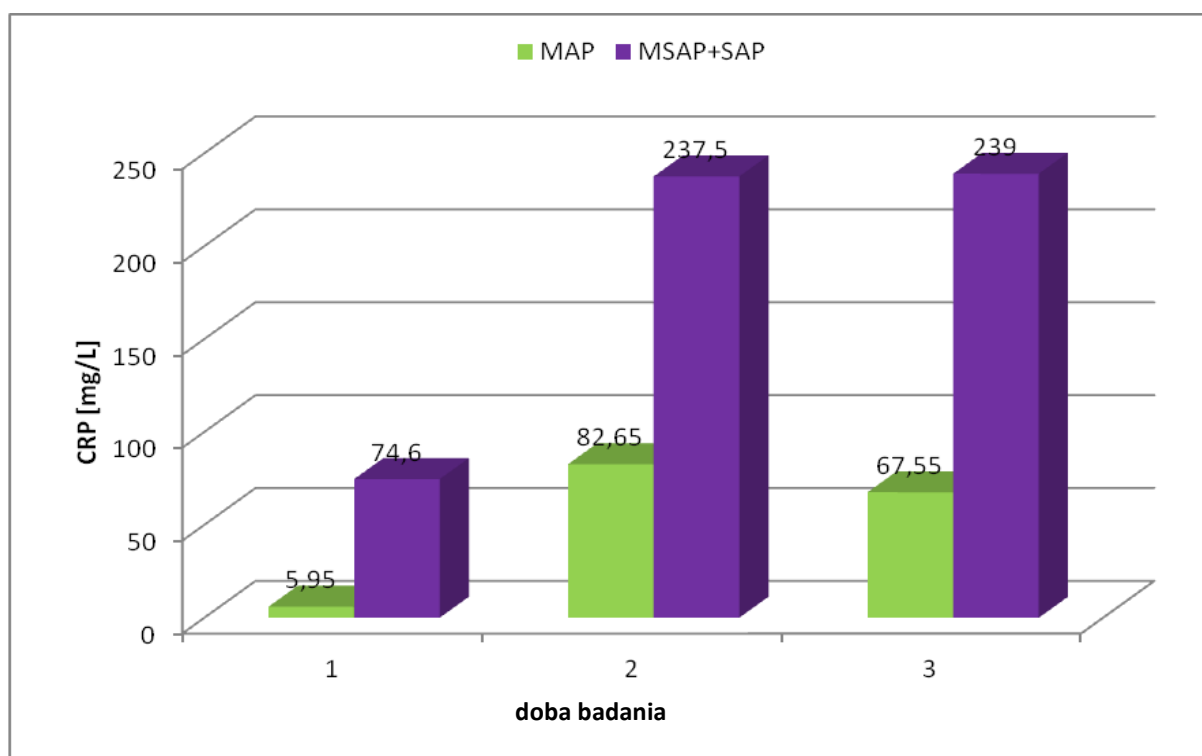
Rycina 6. Porównanie średnich wartości eGFR wg wzorów MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI_{cys}, CKD-EPI_{kr-cys} oraz KeGFR po 72 godzinach trwania OZT u chorych z AKI i bez AKI.

5.4. Analiza zmian stężenia wybranych białek u chorych z OZT o różnym stopniu ciężkości w okresie pierwszych 3 dni trwania choroby

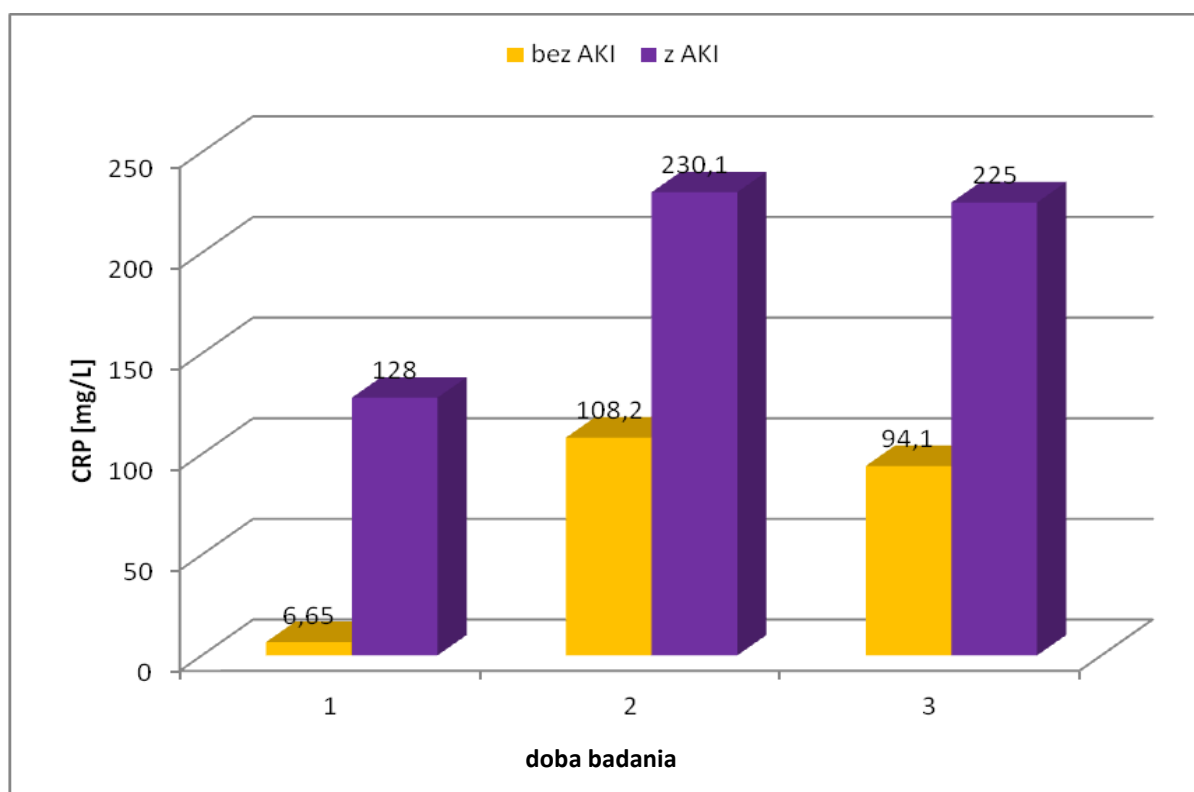
Zmiany stężeń wybranych białek: albuminy, białka C-reaktywnego, cystatyny C oraz uromoduliny w kolejnych 3 dobach badania porównano w grupach chorych o łagodnym (MAP) i cięższym (MSAP+SAP) przebiegu OZT. Podobnie oceniono zmiany stężeń białek u chorych z OZT, u których doszło do rozwoju AKI i u chorych bez tego powikłania. Powyżej omówiono zmiany stężenia badanych białek w grupach z MAP i MSAP+SAP (Tabele 8 do 10) oraz z AKI i bez AKI (Tabele 11 do 13). Zamieszczone poniżej Ryciny (7 do 12) prezentują zmiany stężeń wybranych białek w kolejnych dobach badania w ocenianych podgrupach chorych.

5.4.1. Zmiany stężenia białka C-reaktywnego w surowicy u chorych z OZT

Stężenia CRP obserwowane u chorych z OZT w drugiej i trzeciej dobie badania były istotnie wyższe w porównaniu z pierwszą dobą (Tabela 7). Opisywane różnice były istotne statystycznie także w analizowanych podgrupach chorych (MAP, MAP+MSAP oraz z AKI i bez AKI; $p < 0,01$ dla wszystkich podgrup). U chorych o cięższym przebiegu OZT stężenia CRP były znacznie wyższe w porównaniu do chorych o łagodnym przebiegu choroby (Tabele 8-10, Rycina 7), podobnie sytuacja przedstawiała się w przypadku chorych z AKI (Tabele 11-13, Rycina 8), u których stężenia CRP w ciągu całego badania były wyraźnie wyższe w porównaniu do chorych bez AKI. We wszystkich analizowanych podgrupach chorych stężenie CRP osiągało maksymalne wartości po upływie 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów OZT.



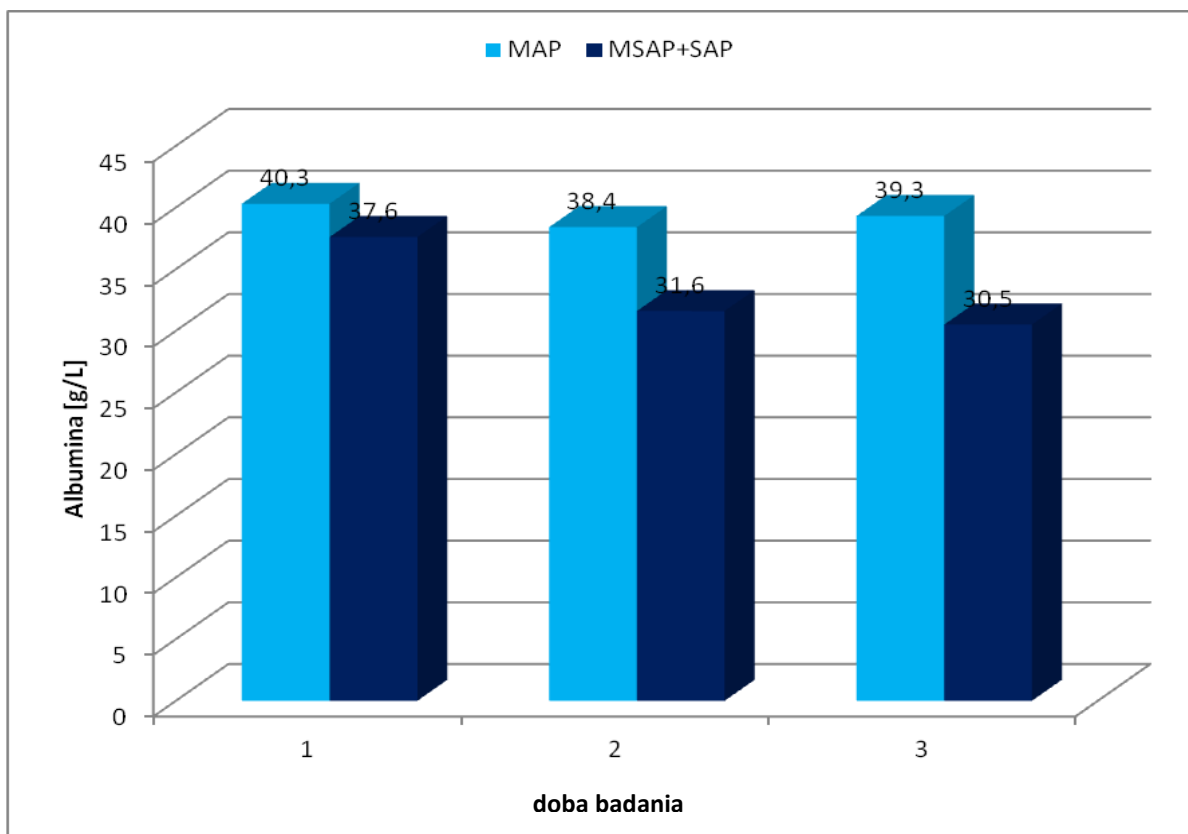
Rycina 7. Porównanie wartości mediany stężeń białka CRP u chorych z łagodną (MAP) oraz ciężką postacią OZT (MSAP+SAP) w kolejnych 3 dobach obserwacji.



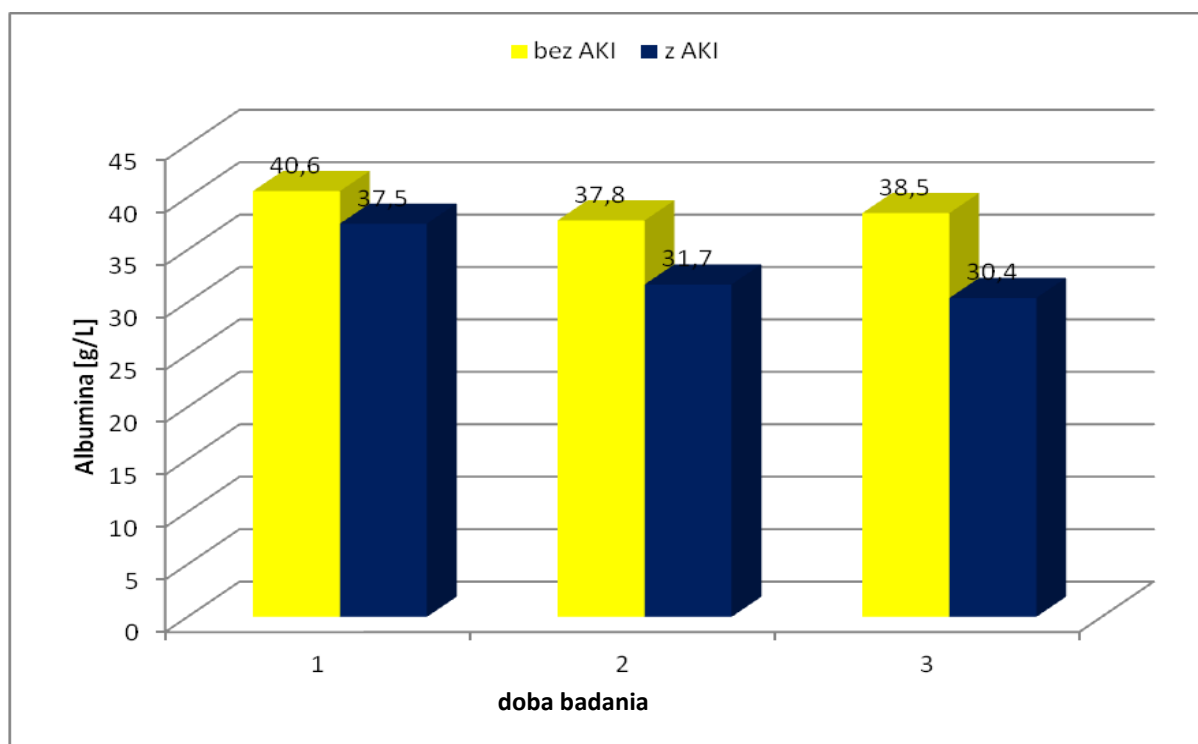
Rycina 8. Porównanie wartości mediany stężeń białka CRP u chorych z OZT z objawami AKI oraz bez AKI w kolejnych 3 dobach obserwacji chorego.

5.4.2. Zmiany stężenia albuminy w surowicy u chorych z OZT

Zaobserwowano znamieny pod względem statystycznym spadek stężenia albuminy u chorych z OZT w kolejnych 3 dobach badania (Tabela 7). U chorych o cięższym przebiegu OZT (MSAP+SAP) wykazano postępujący spadek stężenia albuminy w kolejnych dobach badania ($p < 0,001$, Rycina 9). Natomiast, w grupie MAP istotny statystycznie spadek stężenia albuminy obserwowano jedynie w drugiej dobie badania ($p = 0,010$, Rycina 9). Różnice pomiędzy grupami MSAP+SAP i MAP stają się statystycznie istotne począwszy od 2 doby badania (Tabele 8-10, Rycina 9). U chorych na OZT z objawami AKI wykazano istotny statystycznie spadek stężenia albuminy w kolejnych dobach badania ($p = 0,004$, Rycina 10). W grupie tej niższe stężenia albuminy w porównaniu do chorych bez AKI utrzymywały się we wszystkich 3 dobach badania (Tabele 11-13, Rycina 10). U chorych z AKI najniższe stężenie albuminy występowało w 3 dobie badania, zaś u chorych bez AKI stężenia w drugiej i trzeciej dobie były podobne.



Rycina 9. Porównanie wartości mediany stężeń albuminy w surowicy u chorych z łagodną (MAP) oraz ciężką postacią OZT (MSAP+SAP) w kolejnych 3 dobach obserwacji.

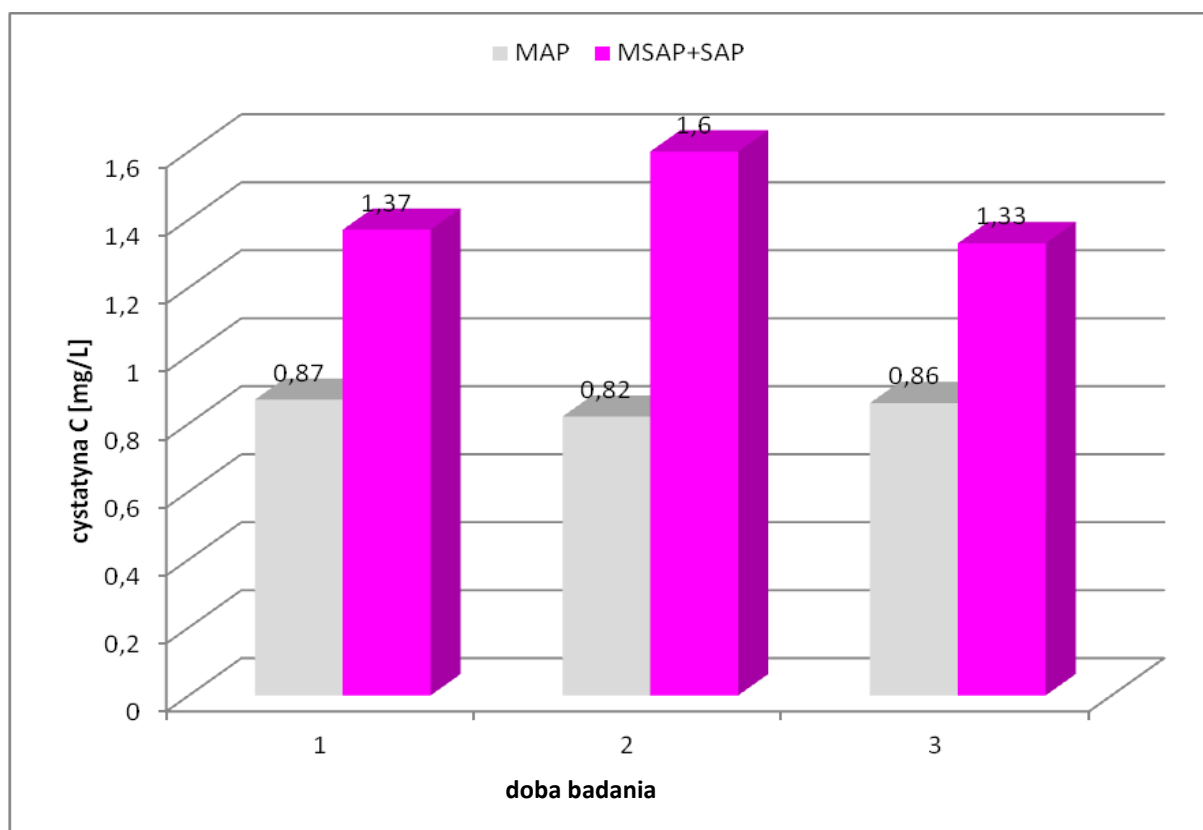


Rycina 10. Porównanie wartości mediany stężeń albuminy w surowicy u chorych z OZT z objawami AKI oraz bez AKI w kolejnych 3 dobach obserwacji

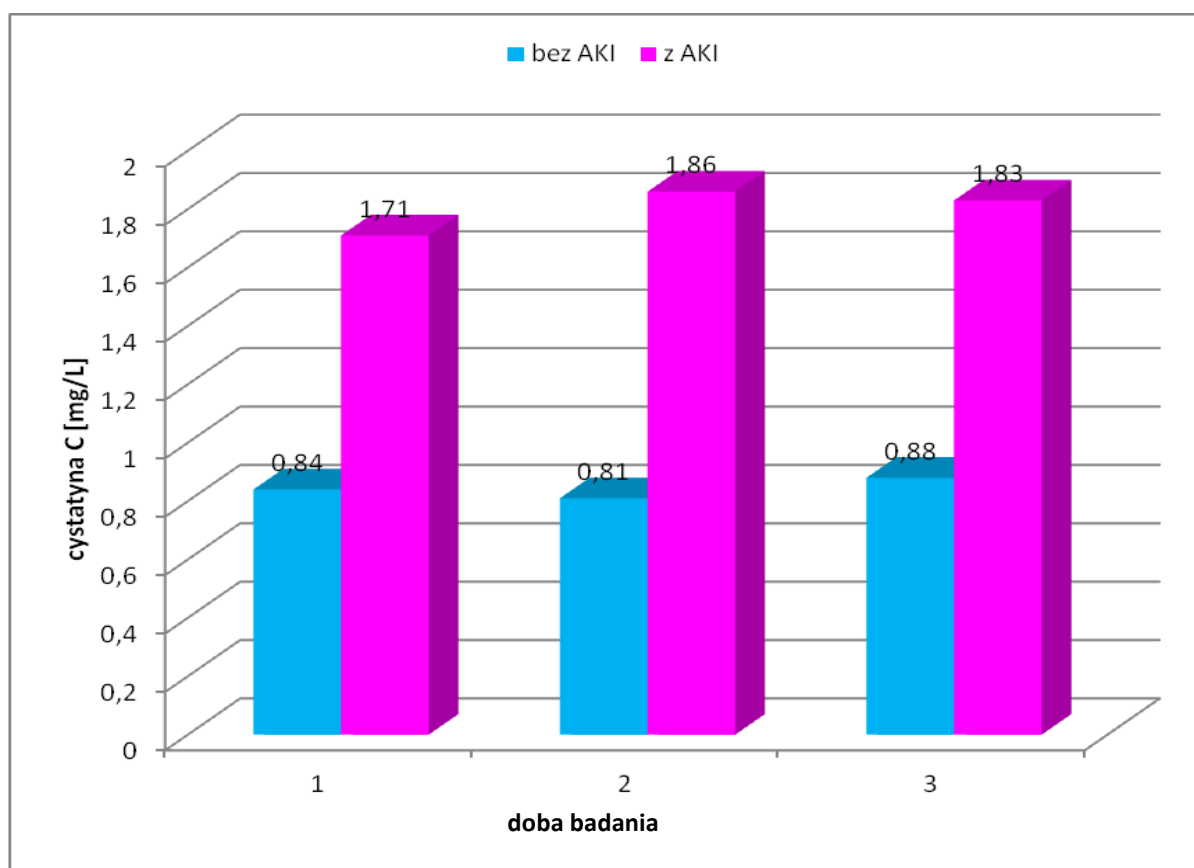
5.4.3. Zmiany stężenia cystatyny C w surowicy u chorych z OZT

Zaobserwowano znamienne wyższe stężenia cystatyny C u chorych z cięższym przebiegiem OZT w porównaniu do chorych z łagodną postacią choroby począwszy od pierwszej doby badania (Tabele 8-10, Rycina 11). U chorych z MAP, wartości mediany stężeń cystatyny C przez cały okres badania mieściły się w zakresie wartości prawidłowych. Podobnie w zakresie wartości prawidłowych utrzymywały się stężenia cystatyny C u chorych bez AKI (Rycina 12).

U chorych na OZT powikłane AKI obserwowano wysokie stężenia cystatyny C w każdym z 3 dni badania (Tabele 11-13, Rycina 12). Jednak w żadnej z analizowanych podgrup zmiany stężenia cystatyny C w czasie badania (różnice między wynikami uzyskanymi w pierwszej, drugiej i trzeciej dobie) nie były istotne statystycznie.



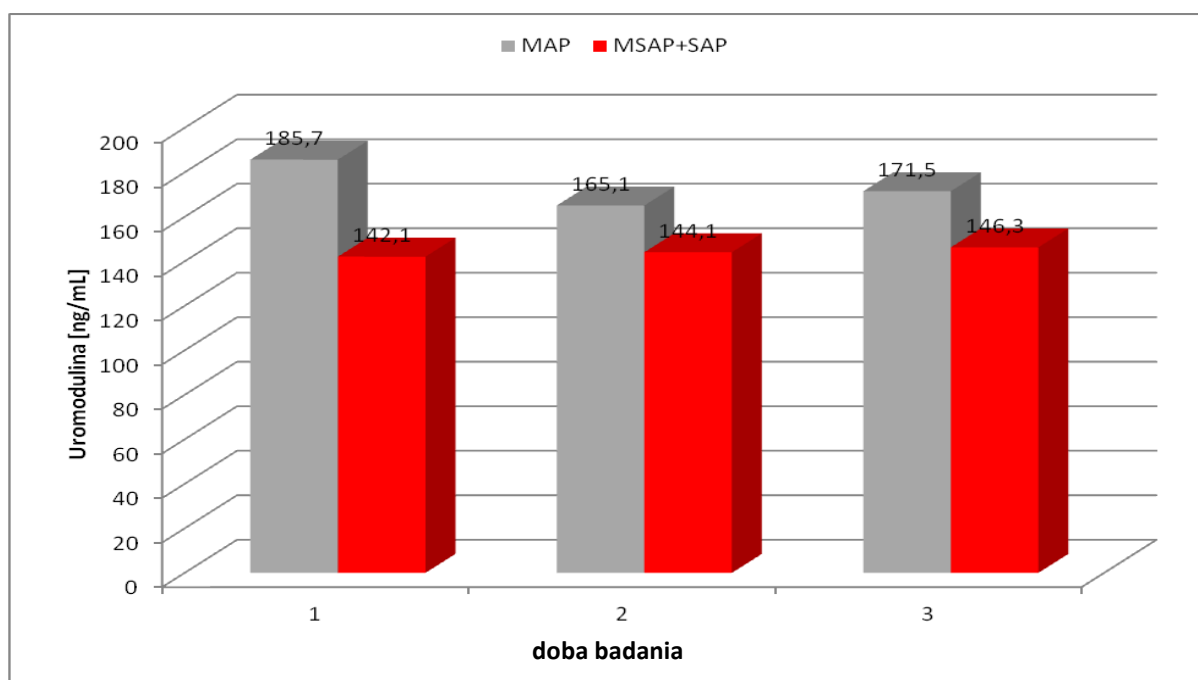
Rycina 11. Porównanie wartości mediany stężeń cystatyny C w surowicy u chorych z łagodną (MAP) oraz ciężką postacią OZT (MSAP+SAP) w kolejnych 3 dobach obserwacji.



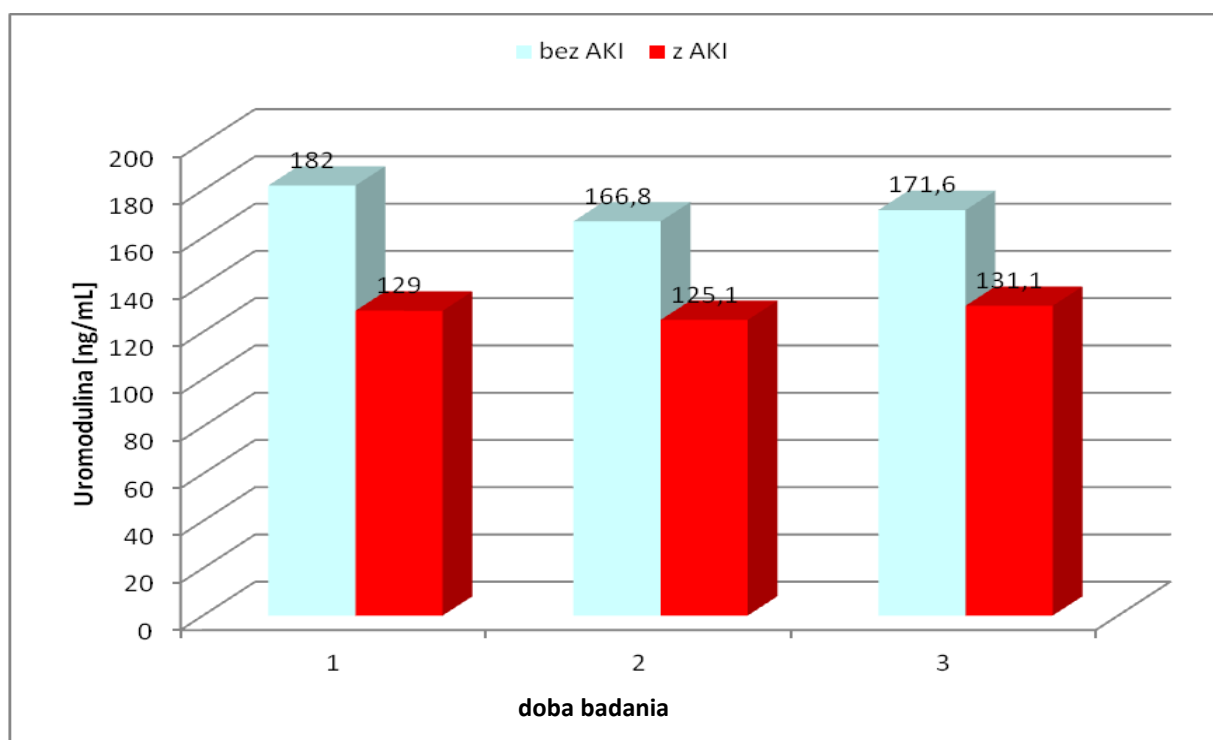
Rycina 12. Porównanie wartości mediany stężeń cystatyny C w surowicy u chorych z OZT z objawami AKI oraz bez AKI w kolejnych 3 dobach obserwacji.

5.4.4. Zmiany stężenia uromoduliny w surowicy u chorych z OZT

Zaobserwowano nieznamienny pod względem statystycznym spadek stężenia uromoduliny u chorych z OZT w kolejnych dobach badania (Tabela 7). Jednocześnie, u chorych o cięższym przebiegu choroby (Tabele 8-10, Rycina 13), podobnie jak i u chorych z AKI (Tabele 11-13, Rycina 14) obserwowano tendencję do niższych stężeń uromoduliny w porównaniu do chorych z MAP oraz bez AKI, jednak różnice te nie były istotne statystycznie.



Rycina 13. Porównanie wartości mediany stężeń uromoduliny w surowicy u chorych z łagodną (MAP) oraz ciężką postacią OZT (MSAP+SAP) w kolejnych 3 dobach obserwacji.



Rycina 14. Porównanie wartości mediany stężeń uromoduliny w surowicy u chorych z OZT z objawami AKI oraz bez AKI w kolejnych 3 dobach obserwacji.

5.5. Analiza korelacji wybranych markerów funkcji nerek w kolejnych dobach badania

Przeprowadzono analizę zależności pomiędzy wybranymi wskaźnikami analizowanymi pod kątem ich potencjalnej użyteczności diagnostycznej w ocenie funkcji nerek w kolejnych 3 dobach trwania OZT. Współczynniki korelacji obliczone dla całej badanej grupy chorych z OZT zamieszczono w Tabelach od 14 do 23.

Tabela 14. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem kreatyniny w surowicy a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.

Parametr	Współczynnik korelacji R Spearmana; $p < 0,05$		
	24 h	48h	72h
eGFR wg MDRD	-0,88	-0,84	-0,84
KeGFR	NS	-0,78	-0,76
eGFR wg CKD-EPI	-0,87	-0,78	-0,75
eGFR wg CKD-EPI _{cys}	-0,86	-0,77	-0,76
eGFR wg CKD-EPI _{kr-cys}	-0,89	-0,95	-0,84
cystatyna C	0,88	0,81	0,65
uromodulina	-0,47	-0,46	-0,34
mocznik	0,76	0,80	0,71
BCR	NS	0,32	NS
uNGAL	NS	0,32	NS
uACR	0,61	0,51	NS

NS - korelacja nieistotna statystycznie

W okresie pierwszych 3 dni badania wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniem kreatyniny oraz wartością eGFR wg wzorów MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI_{cys} i CKD-EPI_{kr-cys}, a także KeGFR. Stężenie kreatyniny w kolejnych dobach badania najsilniej korelowało z eGFR wg CKD-EPI_{kr-cys} (Tabela 14).

W każdym dniu badania obserwowano silne dodatnie korelacje między stężeniem kreatyniny a stężeniem cystatyny C oraz słabsze ujemne korelacje ze stężeniem uromoduliny w surowicy. W ciągu pierwszych 48 godzin badania wykazano istnienie dodatniej zależności pomiędzy stężeniem kreatyniny w surowicy a wartością uACR w moczu.

Tabela 15. Analiza korelacji pomiędzy eGFR wg wzoru MDRD a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.

Parametr	Współczynnik korelacji R Spearmana; $p < 0,05$		
	24 h	48h	72h
KeGFR	NS	0,96	0,96
eGFR wg CKD-EPI	0,97	0,96	0,96
eGFR wg CKD-EPI _{cys}	0,91	0,93	0,91
eGFR wg CKD-EPI _{kr-cys}	0,96	0,97	0,96
kreatynina	-0,88	-0,84	-0,84
cystatyna C	-0,91	-0,91	-0,77
uromodulina	0,50	0,38	0,33
mocznik	-0,80	-0,80	-0,75
BCR	NS	-0,43	-0,30
uNGAL/uCr	-0,42	NS	-0,46
uACR	-0,51	-0,46	NS

NS - korelacja nieistotna statystycznie

Wartości eGFR wg wzoru MDRD silnie korelowały z eGFR wyliczanym w oparciu o inne wzory (CKD-EPI, CKD-EPI_{cys}, CKD-EPI_{kr-cys}) oraz KeGFR. Również w całym okresie badania wartości eGFR korelowały ujemnie ze stężeniami kreatyniny, mocznika oraz cystatyny C w surowicy.

W okresie pierwszych 48 godzin badania wykazano obecność ujemnej korelacji pomiędzy eGFR wg MDRD a wielkością wskaźnika uACR w pierwszej porannej porcji moczu. W pierwszej i trzeciej dobie badania obserwowano też ujemną zależność między eGFR wg MDRD a wartością uNGAL/uCr, a począwszy od 2 doby z wartością wskaźnika BCR.

Tabela 16. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem cystatyny C w surowicy a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.

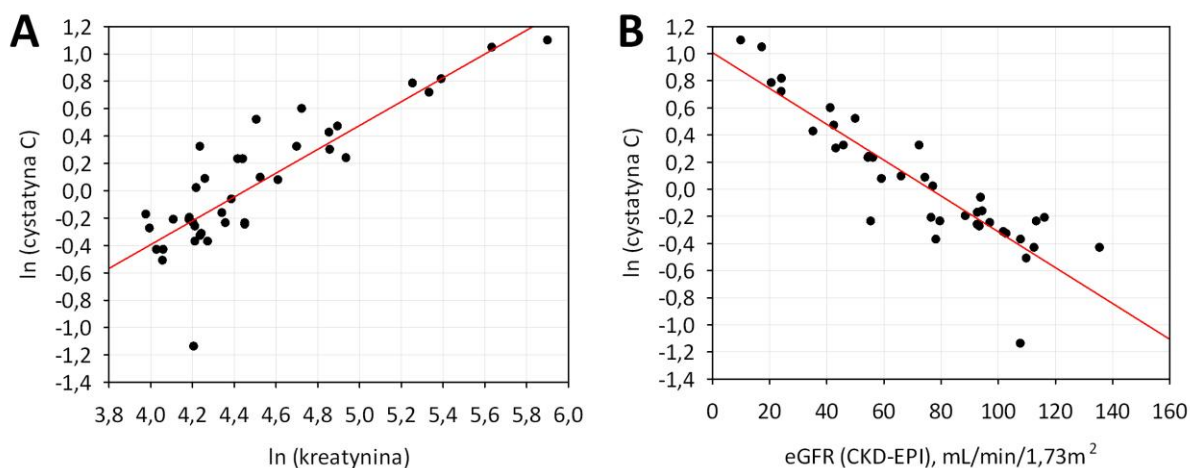
Parametr	Współczynnik korelacji R Spearmana; $p < 0,05$		
	24 h	48h	72h
kreatynina	0,88	0,81	0,65
eGFR MDRD	-0,91	-0,91	-0,77
KeGFR	NS	-0,88	-0,88
eGFR wg CKD-EPI	-0,90	-0,90	-0,89
eGFR wg CKD-EPI _{cys}	-0,98	-0,97	-0,98
eGFR wg CKD-EPI _{kr-cys}	-0,97	-0,95	-0,96
uromodulina	-0,48	-0,51	-0,45
mocznik	0,79	0,79	0,63
BCR	NS	0,33	NS
uNGAL	NS	0,49	NS
uNGAL/uCr	0,45	0,65	0,79
uACR	0,64	NS	NS

NS - korelacja nieistotna statystycznie

Wykazano obecność silnej ujemnej korelacji pomiędzy stężeniem cystatyny C a wielkością filtracji kłębuszkowej wyliczaną w oparciu o wszystkie analizowane wzory estymacji GFR.

W każdym z badanych dni wykazano istnienie dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem cystatyny C oraz mocznika i kreatyniny w surowicy. Stężenie cystatyny C korelowało ujemnie ze stężeniem uromoduliny w surowicy oraz dodatnio z wartością wskaźnika uNGAL/uCr w moczu. W pierwszej dobie badania cystatyna C wykazywała też dodatnią zależność z wartością wskaźnika uACR w moczu, zaś w drugiej dobie z wartością wskaźnika BCR.

Zależności między cystatyną C a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w drugiej dobie OZT przedstawiono na Rycinie 15.



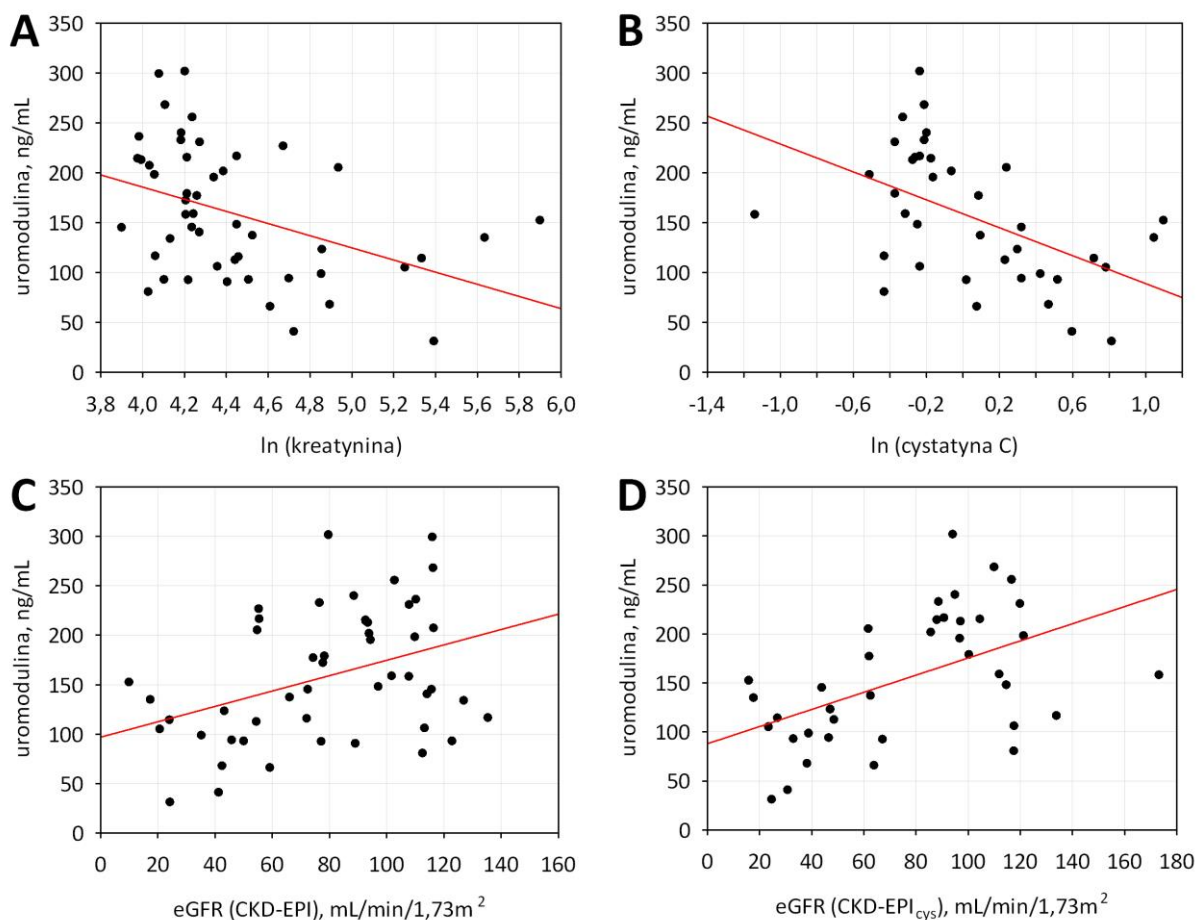
Rycina 15. Zależności między stężeniem kreatyniny w surowicy (A) oraz wartością eGFR wg CKD-EPI (B) a stężeniem cystatyny C w surowicy chorych z OZT w drugiej dobie badania.

Tabela 17. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem uromoduliny w surowicy a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.

Parametr	Współczynnik korelacji R Spearmana; p<0,05		
	24 h	48h	72h
kreatynina	-0,47	-0,46	-0,34
eGFR MDRD	0,50	0,38	0,33
KeGFR	NS	0,35	0,29
eGFR wg CKD-EPI	0,47	0,36	0,32
eGFR wg CKD-EPI _{cys}	0,48	0,48	0,38
eGFR wg CKD-EPI _{kr-cys}	0,47	0,49	0,38
cystatyna C	-0,48	-0,51	-0,45
mocznik	-0,51	-0,44	-0,37
uACR	-0,48	NS	NS

NS - korelacja nieistotna statystycznie

W ciągu całego badania wykazano obecność dodatnich korelacji pomiędzy stężeniem uromoduliny w surowicy a wielkością filtracji kłębuszkowej ocenianej w oparciu o wszystkie analizowane wzory estymacji (Tabela 17). W każdym dniu wykazano również ujemne zależności między stężeniem uromoduliny a stężeniami kreatyniny, cystatyny C oraz mocznika w surowicy. W pierwszej dobie stężenie uromoduliny w surowicy korelowało też ujemnie z wartością uACR w moczu. Wybrane zależności obrazuje Rycina 16.



Rycina 16. Zależności między stężeniami kreatyniny (A) i cystatyny C w surowicy (B) oraz wartościami eGFR wg CKD-EPI (C) i wg CKD-EPI_{cys} (D) a stężeniem uromoduliny w surowicy chorych z OZT po 48 godzinach od rozpoczęcia choroby.

Tabela 18. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem mocznika w surowicy a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.

Parametr	Współczynnik korelacji R Spearmana; $p < 0,05$		
	24 h	48h	72h
kreatynina	0,76	0,80	0,71
eGFR MDRD	-0,80	-0,80	-0,75
KeGFR	NS	-0,79	-0,72
eGFR wg CKD-EPI	-0,83	-0,79	-0,74
eGFR wg CKD-EPI _{cys}	-0,82	-0,77	-0,71
eGFR wg CKD-EPI _{kr-cys}	-0,85	-0,78	-0,76
cystatyna C	0,79	0,79	0,63
uromodulina	-0,51	-0,44	-0,37
BCR	0,65	0,78	0,75
uNGAL	NS	0,34	0,35
uNGAL/uCr	0,43	0,51	0,54
uACR	0,42	NS	NS

NS - korelacja nieistotna statystycznie

Stężenie mocznika w surowicy korelowało ujemnie z wielkością filtracji kłębuszkowej oraz stężeniem uromoduliny w surowicy w każdym z 3 dni badania. Obserwowano dodatnią zależność między stężeniem mocznika oraz stężeniem kreatyniny i cystatyny C w surowicy.

W każdym dniu badania wykazano korelację pomiędzy stężeniem mocznika w surowicy a wielkością wskaźnika uNGAL/uCr w moczu. Jedynie w pierwszej dobie badania obserwowano dodatnią korelację między stężeniem mocznika w surowicy a wielkością uACR w moczu.

Tabela 19. Analiza korelacji pomiędzy wartością wskaźnika BCR w surowicy a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.

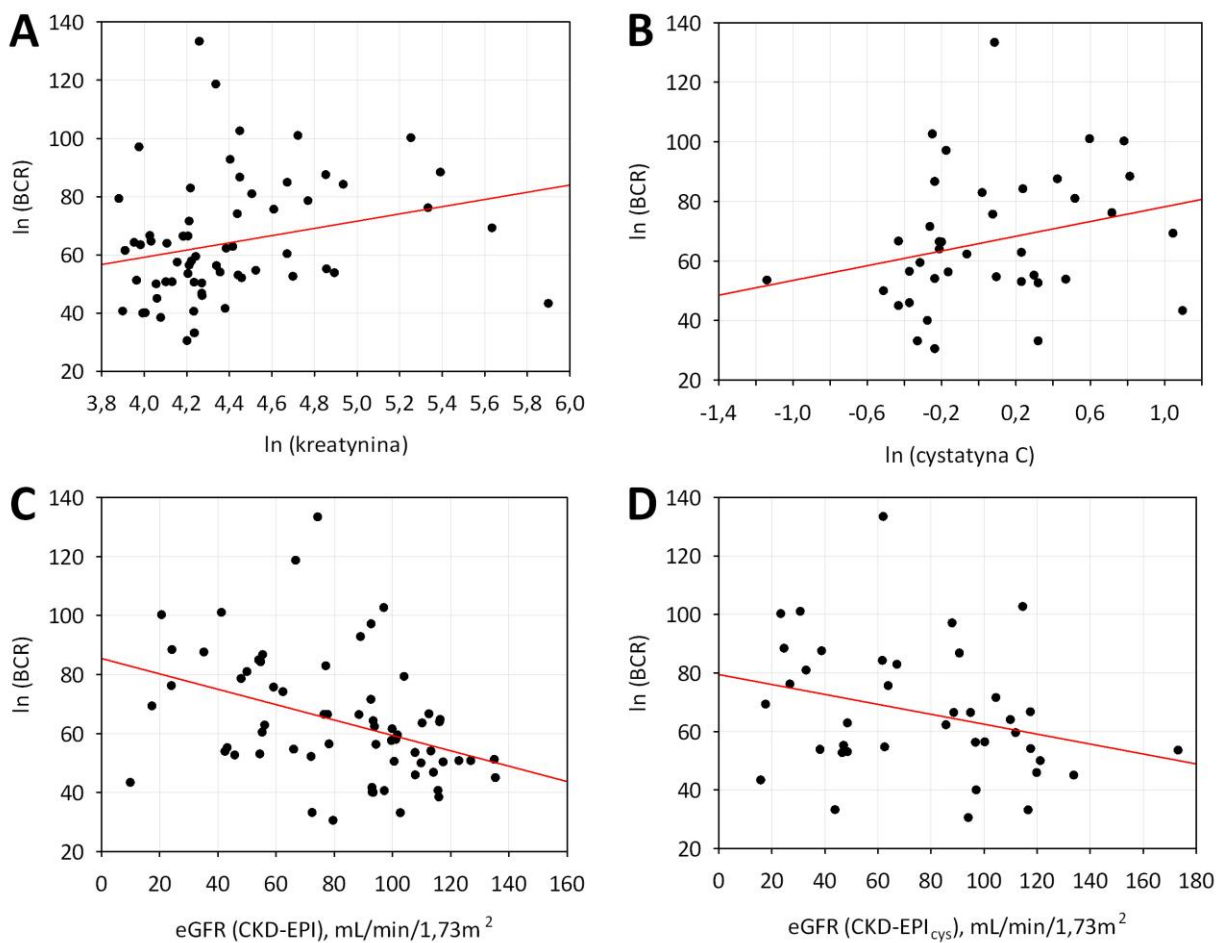
Parametr	Współczynnik korelacji R Spearmana; $p < 0,05$		
	24 h	48h	72h
kreatynina	NS	0,32	NS
eGFR MDRD	NS	-0,43	-0,30
KeGFR	NS	-0,42	-0,31
eGFR wg CKD-EPI	-0,29	-0,45	-0,33
eGFR wg CKD-EPI _{cys}	NS	-0,33	-0,28
eGFR wg CKD-EPI _{kr-cys}	NS	-0,32	-0,29
cystatyna C	NS	0,33	NS
mocznik	0,65	0,78	0,75
uNGAL	NS	NS	0,31
uNGAL/uCr	NS	0,44	NS

NS - korelacja nieistotna statystycznie

Wykazano istnienie ujemnej korelacji pomiędzy wartością wskaźnika BCR a wielkością eGFR wyliczaną wg wzorów MDRD, CKD-EPI_{cys} oraz CKD-EPI_{kr-cys} począwszy od drugiej doby badania. We wszystkich dniach wielkość BCR korelowała ujemnie z wartością eGFR wg. CKD-EPI.

W drugim dniu badania wykazano zależność pomiędzy wielkością BCR a stężeniem kreatyniny i cystatyny C w surowicy oraz wielkością wskaźnika uNGAL/uCr w moczu.

Zależności między wartością BCR a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w drugiej dobie badania przedstawiono też na Rycinie 17.



Rycina 17. Zależności między stężeniami kreatyniny (A) i cystatyny C w surowicy (B) oraz wartościami eGFR wg CKD-EPI (C) i wg CKD-EPI_{cys} (D) a wartością wskaźnika BCR u chorych z OZT po 48 godzinach od rozpoczęcia choroby.

Tabela 20. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem uNGAL w moczu a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.

Parametr	Współczynnik korelacji R Spearmana; $p < 0,05$		
	24 h	48h	72h
cystatyna C	NS	0,49	NS
kreatynina	NS	0,32	NS
mocznik	NS	0,34	0,35
BCR	NS	NS	0,31
uNGAL/uCr	0,65	0,79	0,80
albuminuria	0,51	0,58	NS
uACR	NS	0,54	NS

NS - korelacja nieistotna statystycznie

Poza spodziewaną dodatnią korelacją między stężeniem uNGAL oraz wielkością uNGAL/uCr w moczu obserwowaną w ciągu całego badania, wykazano zależność pomiędzy stężeniem uNGAL a stężeniem albuminy w moczu w okresie pierwszych 48 godzin obserwacji oraz uACR w drugiej dobie. W drugim dniu badania stężenie uNGAL korelowało także dodatnio ze stężeniem cystatyny C i kreatyniny w surowicy, w drugim i trzecim dniu ze stężeniem mocznika w surowicy i w trzecim dniu badania z wartością wskaźnika BCR.

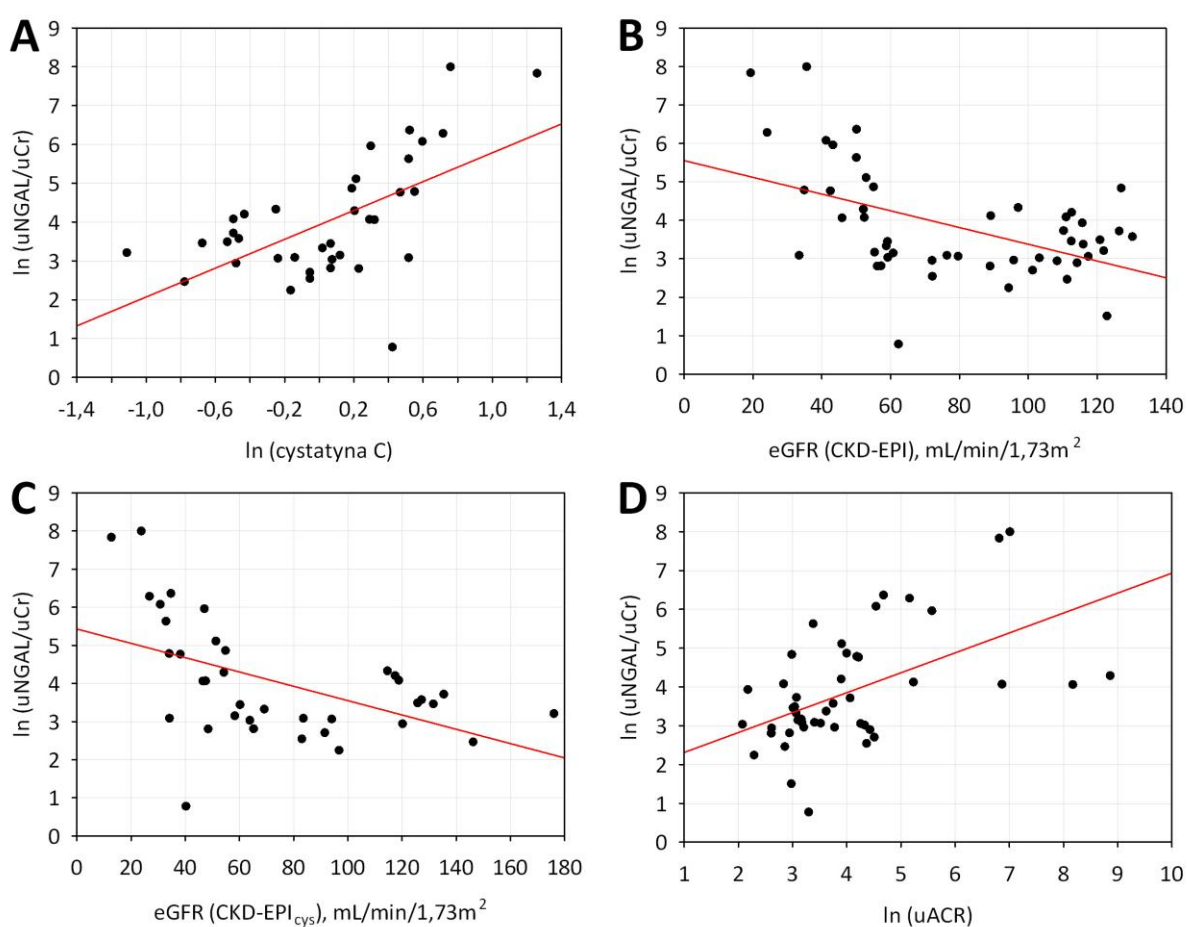
Tabela 21. Analiza korelacji pomiędzy wartością wskaźnika uNGAL/uCr w moczu oraz wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.

Parametr	Współczynnik korelacji R Spearmana; $p < 0,05$		
	24 h	48h	72h
eGFR MDRD	-0,42	-0,40	-0,46
KeGFR	NS	-0,44	-0,49
eGFR wg CKD-EPI	-0,41	-0,45	-0,52
eGFR wg CKD-EPI _{cys}	-0,44	-0,67	-0,75
eGFR wg CKD-EPI _{kr-cys}	-0,42	-0,70	-0,70
cystatyna C	0,45	0,65	0,79
mocznik	0,43	0,51	0,54
BCR	NS	0,44	NS
uNGAL	0,65	0,79	0,80
uACR	0,49	0,50	NS

NS - korelacja nieistotna statystycznie

W każdym dniu badania wartość wskaźnika uNGAL/uCr w moczu korelowała ujemnie z wartością eGFR wyliczanego wg MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI_{cys} oraz CKD-EPI_{kr-cys}. Podobne korelacje z wartością KeGFR obserwowano w drugiej i trzeciej dobie badania. Wykazano obecność dodatniej korelacji pomiędzy wielkością wskaźnika uNGAL/uCr a stężeniem cystatyny C i mocznika w surowicy w kolejnych 3 dobach badania. W ciągu pierwszych 48 godzin badania wykazano dodatnią zależność między uNGAL/uCr a wartością wskaźnika uACR w moczu.

Korelacje wskaźnika uNGAL/uCr z wybranymi zmiennymi w drugiej dobie badania przedstawiono na Rycinie 18.



Rycina 18. Zależności między wartością wskaźnika uNGAL/uCr a stężeniem cystatyny C w surowicy (A), wartościami eGFR wg CKD-EPI (B) i wg CKD-EPI_{cys} (C) oraz wartością wskaźnika uACR (D) u chorych z OZT po 48 godzinach od rozpoczęcia choroby.

Tabela 22. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem albuminy w moczu a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.

Parametr	Współczynnik korelacji R Spearmana; $p < 0,05$		
	24 h	48h	72h
uNGAL	0,51	0,58	NS
uACR	0,74	0,80	0,78

NS - korelacja nieistotna statystycznie

Wykazano dodatnie zależności pomiędzy stężeniem albuminy w moczu a stężeniem uNGAL w moczu w okresie pierwszych dwóch dni badania. W każdym dniu badania obserwowano korelację stężenia albuminy w moczu z wielkością wskaźnika uACR.

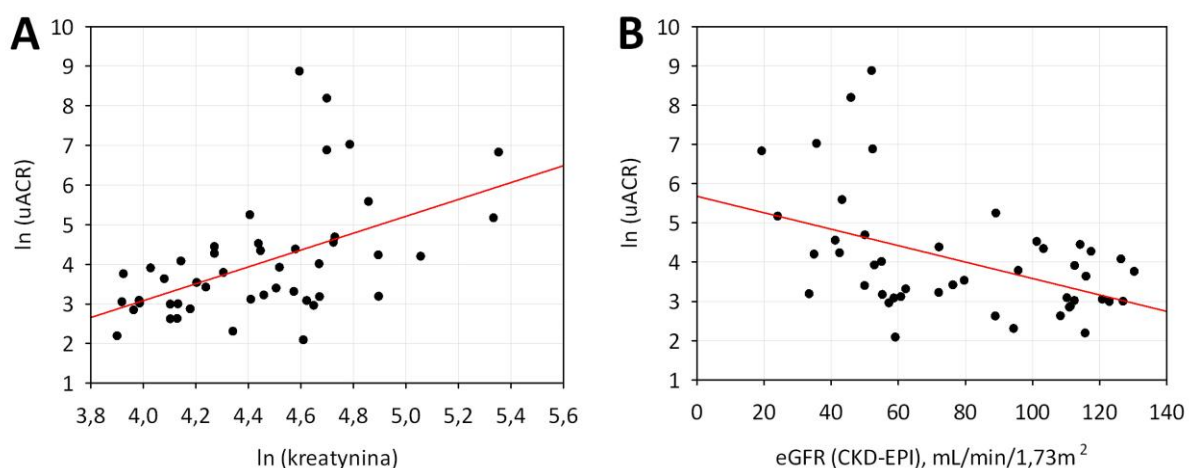
Tabela 23. Analiza korelacji pomiędzy wartością wskaźnika uACR w moczu a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.

Parametr	Współczynnik korelacji R Spearmana; $p < 0,05$		
	24 h	48h	72h
kreatynina	0,61	0,51	NS
eGFR MDRD	-0,51	-0,46	NS
KeGFR	NS	-0,41	NS
eGFR wg CKD-EPI	-0,51	-0,46	NS
eGFR wg CKD-EPI _{cys}	-0,58	-0,44	NS
eGFR wg CKD-EPI _{kr-cys}	-0,56	-0,46	NS
cystatyna C	0,64	NS	NS
uromodulina	-0,48	NS	NS
mocznik	0,42	NS	NS
uNGAL	NS	0,53	NS
uNGAL/uCr	0,49	0,50	NS
albumina w moczu	0,74	0,80	0,78

NS - korelacja nieistotna statystycznie

Wartości wskaźnika uACR wykazywały znacznie więcej istotnych statystycznie korelacji ze wskaźnikami funkcji nerek niż nieskorygowane stężenie albuminy w moczu. W ciągu pierwszych dwóch dni badania obserwowano dodatnią korelację między uACR a stężeniem kreatyniny w surowicy oraz ujemne korelacje między uACR a wartościami eGFR obliczonymi ze wzorów MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI_{cys} oraz CKD-EPI_{kr-cys}. W drugiej dobie wartość uACR korelowała też z KeGFR. Dodatkowo, w pierwszej dobie badania obserwowano dodatnią zależność między wartością uACR a stężeniem cystatyny C i mocznika w surowicy oraz ujemną zależność między uACR a stężeniem uromoduliny w surowicy. Wartość uACR była dodatnio skorelowana z wartością uNGAL/uCr w pierwszych dwóch dobach oraz ze stężeniem uNGAL w drugiej dobie badania.

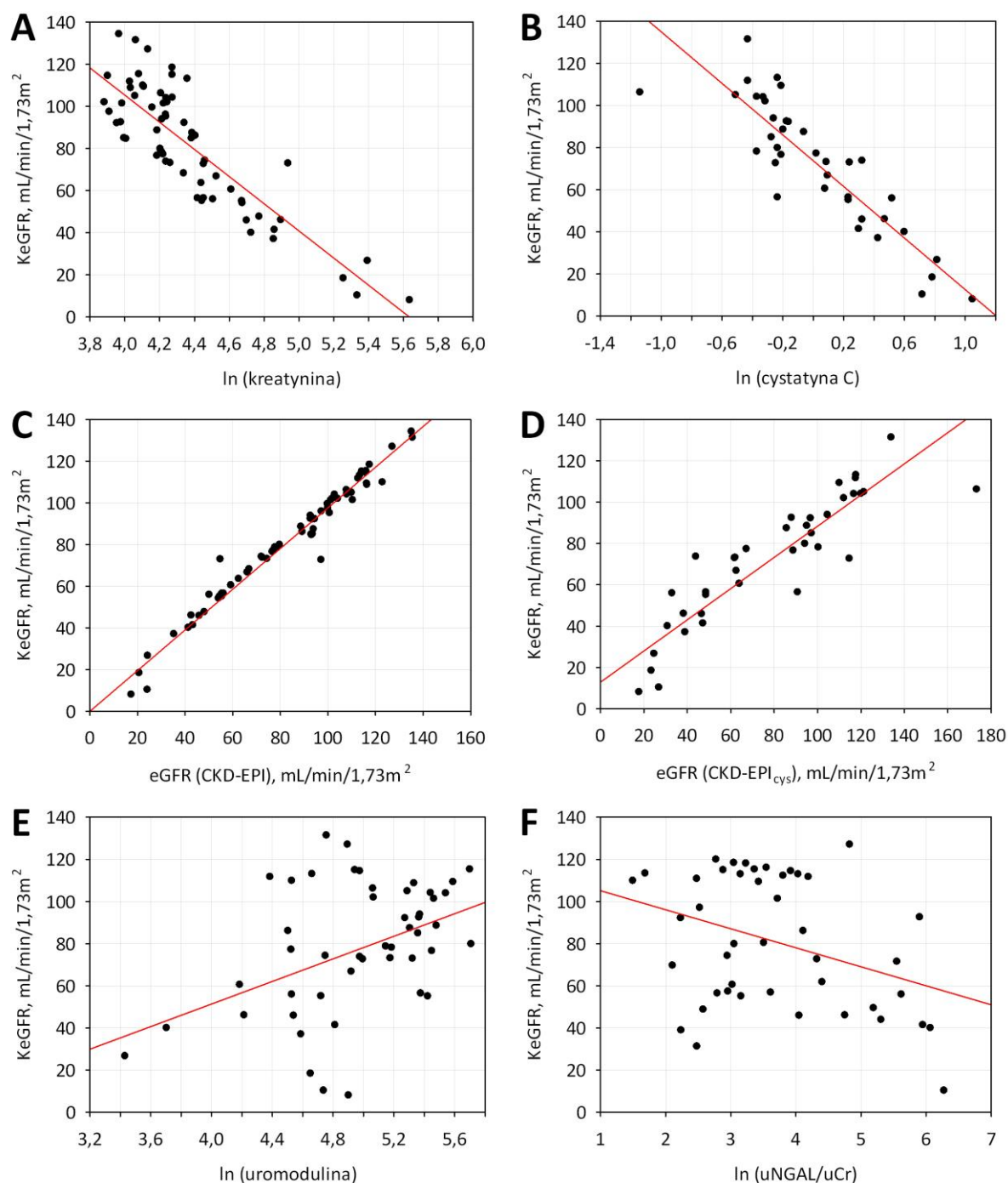
Wybrane korelacje wskaźnika uACR w drugiej dobie badania przedstawia Rycina 19.



Rycina 19. Zależności między wartością wskaźnika uACR a stężeniem kreatyniny w surowicy (A) i wartością eGFR wg CKD-EPI (B) u chorych z OZT po 48 godzinach od rozpoczęcia choroby.

Korelacje między wartością KeGFR a innymi badanymi wskaźnikami funkcji nerek przedstawiono w Tabelach 14-19, 21 i 23. Wartość KeGFR obliczona w drugiej i trzeciej dobie badania była silnie skorelowana ze stężeniami kreatyniny, cystatyny C i mocznika w surowicy oraz wszystkimi ocenianymi wartościami eGFR. Dodatkowo, obserwowano słabsze korelacje KeGFR ze stężeniem uromoduliny w surowicy, wartością BCR oraz ocenianymi w moczu wartościami wskaźników uNGAL/uCr i uACR.

Wybrane korelacje KeGFR przedstawiono graficznie na Rycinie 20.



Rycina 20. Zależności między wartością KeGFR a stężeniami kreatyniny (A) i cystatyny C w surowicy (B), wartościami eGFR wg CKD-EPI (C) i CKD-EPI_{cys} (D), stężeniem uromoduliny w surowicy (E) oraz wartością wskaźnika uNGAL/uCr (F) u chorych z OZT po 48 godzinach od rozpoczęcia choroby.

5.6 Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych biomarkerów w różnicowaniu łagodnego i ciężkiego ostrego zapalenia trzustki oraz w rozpoznawaniu ostrego uszkodzenia nerek (AKI wg KDIGO)

Przeprowadzono analizę wartości diagnostycznej testów pod kątem ich użyteczności we wczesnym różnicowaniu pomiędzy łagodną a ciężką postacią OZT oraz pomiędzy chorymi z rozpoznanym ostrym uszkodzeniem nerek oraz bez AKI w okresie pierwszych 3 dni trwania ostrego zapalenia trzustki. Wartość diagnostyczną oceniano w oparciu o krzywe ROC. W pierwszej części opracowania przedstawiono wartość diagnostyczną wybranych markerów użytecznych w ocenie funkcji nerek, w drugiej części przeanalizowano trafność diagnostyczną wybranych białek we wczesnej fazie trwania OZT. Wyniki przedstawiono w Tabelach od 24 do 27. W tabelach podano jedynie dane dla tych wskaźników, które wykazywały istotną statystycznie wartość dyskryminacyjną dla różnicowania między MAP a MSAP+SAP oraz dla rozpoznania AKI przynajmniej w jednym z badanych dni. Nie podawano wartości odcięcia, czułości i swoistości diagnostycznej, jeśli w danym dniu badany wskaźnik nie wykazywał wartości dyskryminacyjnej (tzn. dolna granica przedziału ufności dla pola pod krzywą ROC była niższa niż 0,5).

5.6.1. Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych markerów funkcji nerek w różnicowaniu łagodnego i ciężkiego OZT oraz w rozpoznawaniu ostrego uszkodzenia nerek (AKI wg KDIGO)

Przeprowadzono analizę krzywych ROC dla wybranych biomarkerów funkcji nerek. W Tabelach 24 i 25 zamieszczono dane określające wartość czułości oraz swoistości diagnostycznej testów dla przyjętego optymalnego punktu odcięcia pozwalającego na różnicowanie pomiędzy różnym stopniem ciężkości schorzenia lub pomiędzy obecnością lub brakiem AKI. Porównanie wybranych krzywych ROC przedstawiono także na Rycinach 21 i 22. Pomimo stosunkowo wysokiej swoistości diagnostycznej wyliczonych wartości eGFR, wartości czułości diagnostycznych mieszczące się w zakresie od 45 do 60% są niewystarczające do wyróżnienia chorych o ciężkim przebiegu OZT. Wartości swoistości diagnostycznych dla przyjętych punktów odcięcia były znacznie wyższe w przypadku analizy dotyczącej różnicowania pomiędzy obecnością i brakiem obecności AKI. Uzyskane wyniki wskazują, że najlepszą optymalną wartość czułości i swoistości diagnostycznej dla wyliczanych wartości GFR osiągają w pierwszej dobie badania. Najniższą wartość czułości diagnostycznej dla różnicowania pomiędzy obecnością i brakiem AKI w drugiej dobie uzyskano dla wyliczeń KeGFR. W trzeciej dobie badania wartości swoistości diagnostycznej

dla wszystkich wyliczeń GFR osiągają najwyższe wartości, jednocześnie widoczny jest wyraźny spadek wartości czułości diagnostycznej, który dla eGFR (MDRD), eGFR (CKD-EPI) i KeGFR jest jednakowy i wynosi 50%, nieco wyższą wartość uzyskują wyliczenia z wykorzystaniem oznaczeń cystatyny C: eGFR wg CKD-EPI_{cys} i eGFR wg CKD-EPI_{kr-cys}. Wartości czułości diagnostycznej na poziomie 50-60% należy jednak uznać za zbyt słabe do wykorzystanie w różnicowaniu pomiędzy obecnością i brakiem AKI w tej grupie chorych.

Podobnie sytuacja wygląda w przypadku pomiarów stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, natomiast wartości czułości diagnostycznych osiągane dla tych parametrów nie pozwalają na prognozowanie na ich podstawie ciężkości przebiegu OZT (Tabela 24). Nieco wyższe, ale również mało zadowalające wartości czułości diagnostycznej osiągnęto podczas prognozowania występowania AKI (Tabela 25).

Oznaczanie stężenia uNGAL w każdym dniu badania należy uznać za badanie o znaczącej czułości diagnostycznej (85%) oraz swoistości od 97-78% w prognozowaniu ciężkości OZT. Najwyższą wartość dyskryminacyjną pomiar stężenia uNGAL posiada już w pierwszej dobie badania dla wartości odcięcia 57 µg/L. Podobnie, najwyższą wartość diagnostyczną posiada oznaczanie wskaźnika uNGAL/uCr już w pierwszej dobie badania.

W przypadku oceny użyteczności diagnostycznej oznaczeń uNGAL dla przewidywania wystąpienia AKI, dla punktu odcięcia równego 57 µg/L uzyskano 100% wartość czułości diagnostycznej. W kolejnych dobach oznaczanie uNGAL dla prognozowania AKI osiąga zadowalające wartości czułości diagnostycznej: 88% w drugiej dobie oraz 75% w trzeciej dobie OZT. Za wartościowe należy również uznać oznaczanie uNGAL/uCr, a począwszy od drugiej doby prognozowanie na ich podstawie wystąpienia AKI w grupie chorych z OZT: dla wartości odcięcia wynoszących odpowiednio 75 µg/g i 45 µg/g osiągnięto wartość czułości diagnostycznej równą 100%.

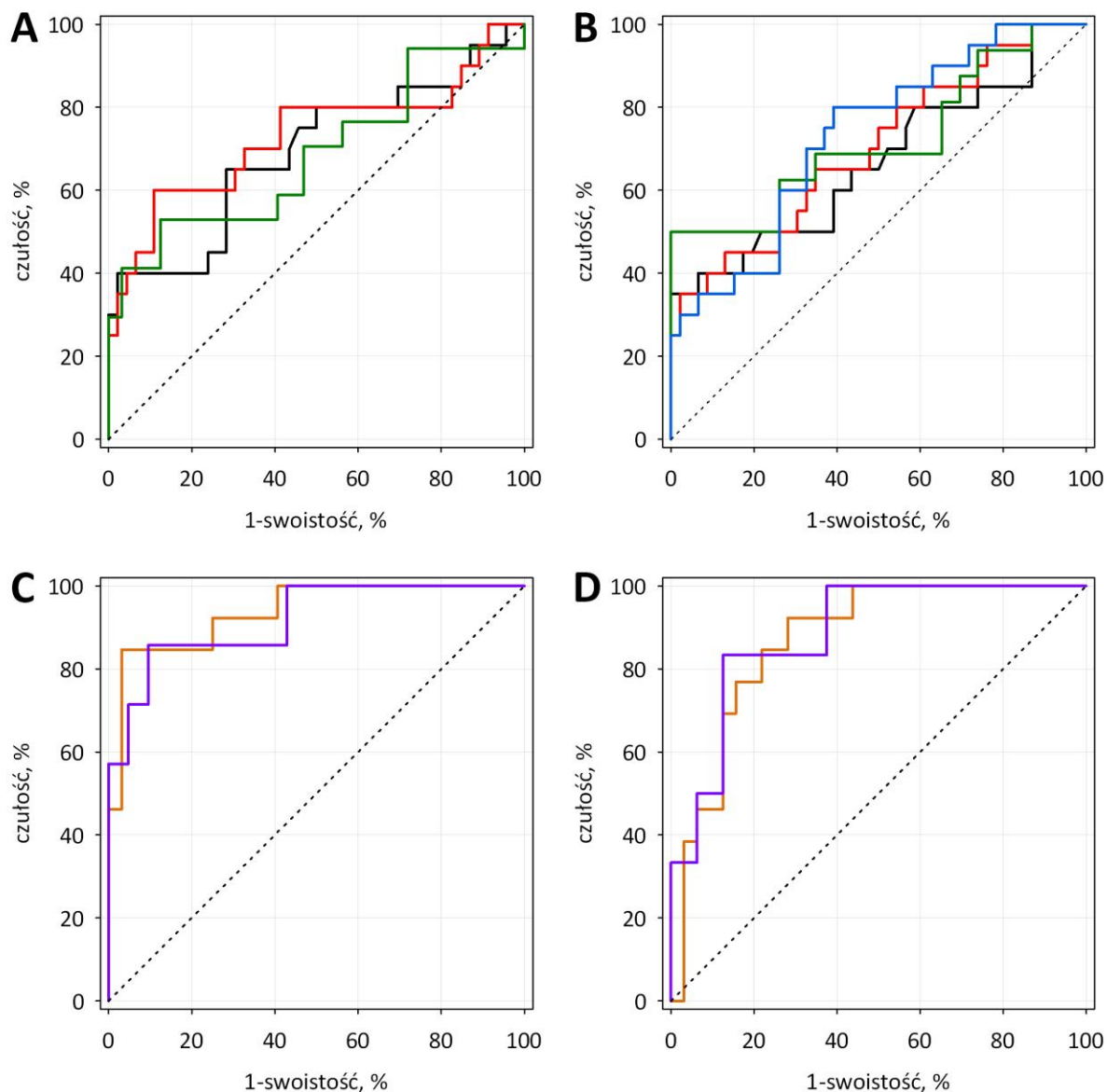
Tabela 24. Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych wskaźników funkcji nerek w okresie pierwszych 3 dni badania w rozpoznawaniu cięższych postaci OZT (MSAP+SAP).

Badany parametr [jednostka]	Doba badania	AUC (95% CI)	Punkt odcinka	Czułość diagnostyczna [%]	Swoistość diagnostyczna [%]
eGFR MDRD [ml/min/1,73m ²]	1	0,729 (0,574-0,885)	53	60	94
	2	0,710 (0,568-0,852)	51	45	91
	3	0,607 (0,437-0,776)	*	*	*
eGFR wg CKD EPI [ml/min/1,73m ²]	1	0,729 (0,577-0,882)	55	60	89
	2	0,700 (0,558-0,842)	55	45	87
	3	0,645 (0,488-0,801)	*	*	*
eGFR wg CKD EPI _{cys} [ml/min/1,73m ²]	1	0,684 (0,513-0,855)	51	53	88
	2	0,720 (0,545-0,895)	39	50	96
	3	0,702 (0,520-0,884)	45	50	91
eGFR CKD EPI _{kr-cys} [ml/min/1,73m ²]	1	0,706 (0,538-0,874)	52	53	88
	2	0,717 (0,546-0,889)	40	50	98
	3	0,668 (0,481-0,885)	*	*	*
KeGFR [ml/min]	2	0,732 (0,602-0,861)	56	40	85
	3	0,633 (0,473-0,792)	*	*	*

Tabela 24 cd. Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych wskaźników funkcji nerek w okresie pierwszych 3 dni badania w rozpoznawaniu cięższych postaci OZT (MSAP+SAP).

Badany parametr [jednostka]	Doba badania	AUC (95% CI)	Punkt odcięcia	Czułość diagnostyczna [%]	Swoistość diagnostyczna [%]
mocznik [mmol/L]	1	0,721 (0,578-0,863)	8,17	45	87
	2	0,713 (0,555-0,871)	8,80	50	94
	3	0,707 (0,555-0,858)	7,28	50	93
kreatynina w surowicy [μmol/L]	1	0,692 (0,541-0,843)	113	40	98
	2	0,667 (0,512-0,821)	113	40	94
	3	0,532 (0,352-0,712)	*	*	*
uNGAL [μg/L]	1	0,938 (0,861-1,000)	57	85	97
	2	0,870 (0,766-0,974)	56	86	78
	3	0,918 (0,834-1,000)	56	85	84
uNGAL/uCr [μg/g]	1	0,918 (0,796-1,000)	59	86	91
	2	0,885 (0,740-1,000)	75	83	87
	3	0,938 (0,837-1,000)	37	100	88

*Nie podano punktu odcięcia, czułości i swoistości z powodu braku istotnej statystycznie wartości dyskryminacyjnej testu



Rycina 21. Porównanie użyteczności diagnostycznej wybranych parametrów w różnicowaniu MAP względem MSAP+SAP po 24 (A, C) i 48 godzinach (B, D) od rozpoczęcia OZT. Krzywe ROC dla stężenia kreatyniny w surowicy (kolor czarny), eGFR wg CKD-EPI (kolor czerwony), eGFR wg CKD-EPI_{cys} (kolor zielony) i KeGFR (kolor niebieski) przedstawiono w panelach A i B; krzywe ROC dla uNGAL (kolor pomarańczowy) i uNGAL/uCr (kolor fioletowy) przedstawiono w panelach C i D.

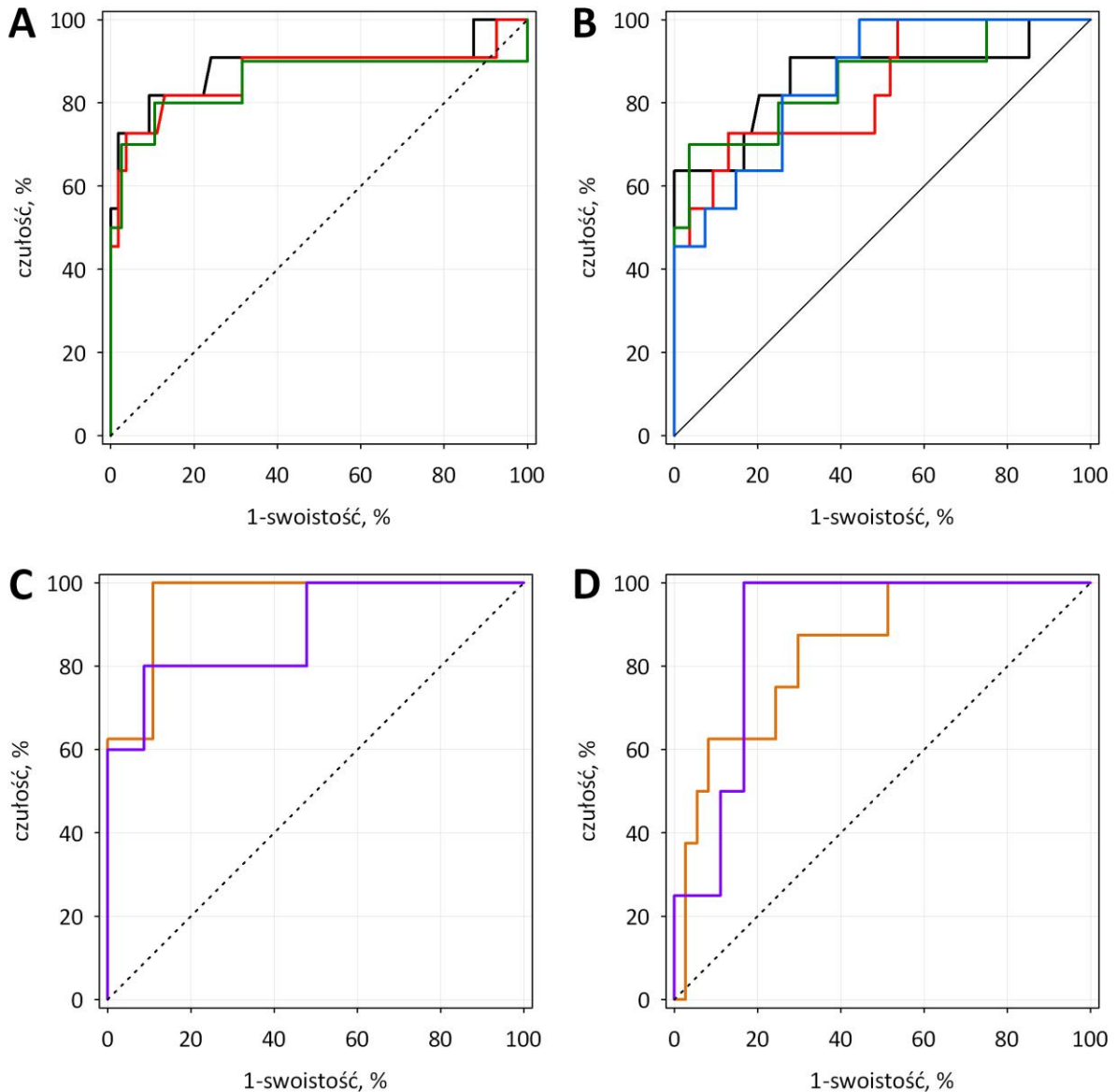
Tabela 25. Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych wskaźników funkcji nerek w okresie pierwszych 3 dni badania w rozpoznawaniu postaci OZT z AKI.

Parametr badany	Doba badania	AUC (95% CI)	Punkt odcięcia	Czułość diagnostyczna [%]	Swoistość diagnostyczna [%]
eGFR (MDRD) [ml/min/1,73m ²]	1	0,876 (0,724-1,000)	53	83	91
	2	0,836 (0,713-0,960)	51	67	91
	3	0,731 (0,542-0,921)	42	50	98
eGFR wg CKD EPI [ml/min/1,73m ²]	1	0,876 (0,727-1,000)	55	83	87
	2	0,819 (0,686-0,953)	55	66	87
	3	0,750 (0,570-0,930)	40	50	100
eGFR wg CKD EPI _{cys} [ml/min/1,73m ²]	1	0,816 (0,629-1,000)	50	73	90
	2	0,808 (0,638-0,978)	38	64	96
	3	0,741 (0,534-0,947)	45	64	89
eGFR CKD EPI _{kr-cys} [ml/min/1,73m ²]	1	0,840 (0,662-1,000)	42	73	97
	2	0,812 (0,653-0,971)	40	64	93
	3	0,737 (0,532-0,942)	39	55	100
KeGFR [ml/min]	2	0,840 (0,729-0,950)	56	58	85
	3	0,738 (0,556-0,919)	44	50	98

Tabela 25 cd. Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych wskaźników funkcji nerek w okresie pierwszych 3 dni badania w rozpoznawaniu postaci OZT z AKI.

Parametr badany	Doba badania	AUC (95% CI)	punkt odcięcia	czułość diagnostyczna [%]	swoistość diagnostyczna [%]
mocznik [mmol/L]	1	0,779 (0,594-0,963)	8,17	67	87
	2	0,812 (0,648-0,976)	7,19	75	83
	3	0,755 (0,570-0,939)	7,35	58	91
kreatynina w surowicy [μmol/L]	1	0,882 (0,743-1,000)	113	67	98
	2	0,827 (0,671-0,983)	134	58	100
	3	0,691 (0,476-0,906)	*	*	*
uNGAL [μg/L]	1	0,959 (0,905-1,000)	57	100	89
	2	0,841 (0,703-0,979)	56	88	70
	3	0,845 (0,698-0,991)	56	75	73
uNGAL/uCr [μg/g]	1	0,887 (0,711-1,000)	119	80	91
	2	0,889 (0,748-1,000)	75	100	83
	3	0,903 (0,771-1,000)	45	100	83

*Nie podano punktu odcięcia, czułości i swoistości z powodu braku istotnej statystycznie wartości dyskryminacyjnej testu



Rycina 22. Porównanie użyteczności diagnostycznej wybranych parametrów w rozpoznaniu AKI u pacjentów z OZT po 24 (A, C) i 48 godzinach (B, D) od rozpoczęcia choroby. Krzywe ROC dla stężenia kreatyniny w surowicy (kolor czarny), eGFR wg CKD-EPI (kolor czerwony), eGFR wg CKD-EPI_{cys} (kolor zielony) i KeGFR (kolor niebieski) przedstawiono w panelach A i B; krzywe ROC dla uNGAL (kolor pomarańczowy) i uNGAL/uCr (kolor fioletowy) przedstawiono w panelach C i D.

5.6.2. Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych białek w różnicowaniu łagodnego i ciężkiego OZT oraz w rozpoznawaniu ostrego uszkodzenia nerek (AKI wg KDIGO)

Przeprowadzono analizę krzywych ROC dla wybranych białek w różnicowaniu między MAP i MSAP+SAP oraz w rozpoznaniu AKI. Na podstawie krzywych ROC wyznaczono optymalne punkty odcięcia oraz wyliczono czułość i swoistość diagnostyczną. Analiza krzywych ROC dla stężenia uromoduliny w surowicy oznaczanego w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT wykazała, że badanie to nie miało wartości dyskryminacyjnej w rozpoznaniu ciężkiego przebiegu OZT oraz w rozpoznaniu AKI (wartości pola pod krzywymi ROC nie różniły się istotnie od 0,5). W związku z tym w dalszej analizie użyteczności diagnostycznej dotyczącej ocenianych białek uwzględniono jedynie stężenia albuminy, CRP oraz cystatyny C. Wyniki analizy przedstawiono w Tabelach 26 i 27. Porównanie wybranych krzywych ROC zaprezentowano na Rycinie 23.

Wykazano, że oceniane białka najwyższą wartość diagnostyczną dla wyróżnienia chorych z cięższą postacią OZT osiągają począwszy od drugiej doby badania. W przypadku CRP optymalną wartość dyskryminacyjną wykazano w drugiej dobie badania dla wartości odcięcia 129 mg/L, zaś dla albuminy w trzeciej dobie dla wartości 33 g/L (Tabela 26). Oznaczenia cystatyny C charakteryzowała natomiast niska czułość diagnostyczna ($\leq 50\%$), wykluczająca ich użycie w prognozowaniu ciężkości przebiegu OZT.

Oznaczanie stężenia cystatyny C pozwalało natomiast przewidywać wystąpienie AKI. Najwyższą wartość diagnostyczną dla tego testu obserwowano w pierwszej dobie badania dla wartości odcięcia 1,50 mg/L (Tabela 27). W przypadku albuminy i CRP, najlepsze wartości prognostyczne dla AKI osiągane są w drugiej dobie OZT (Tabela 27).

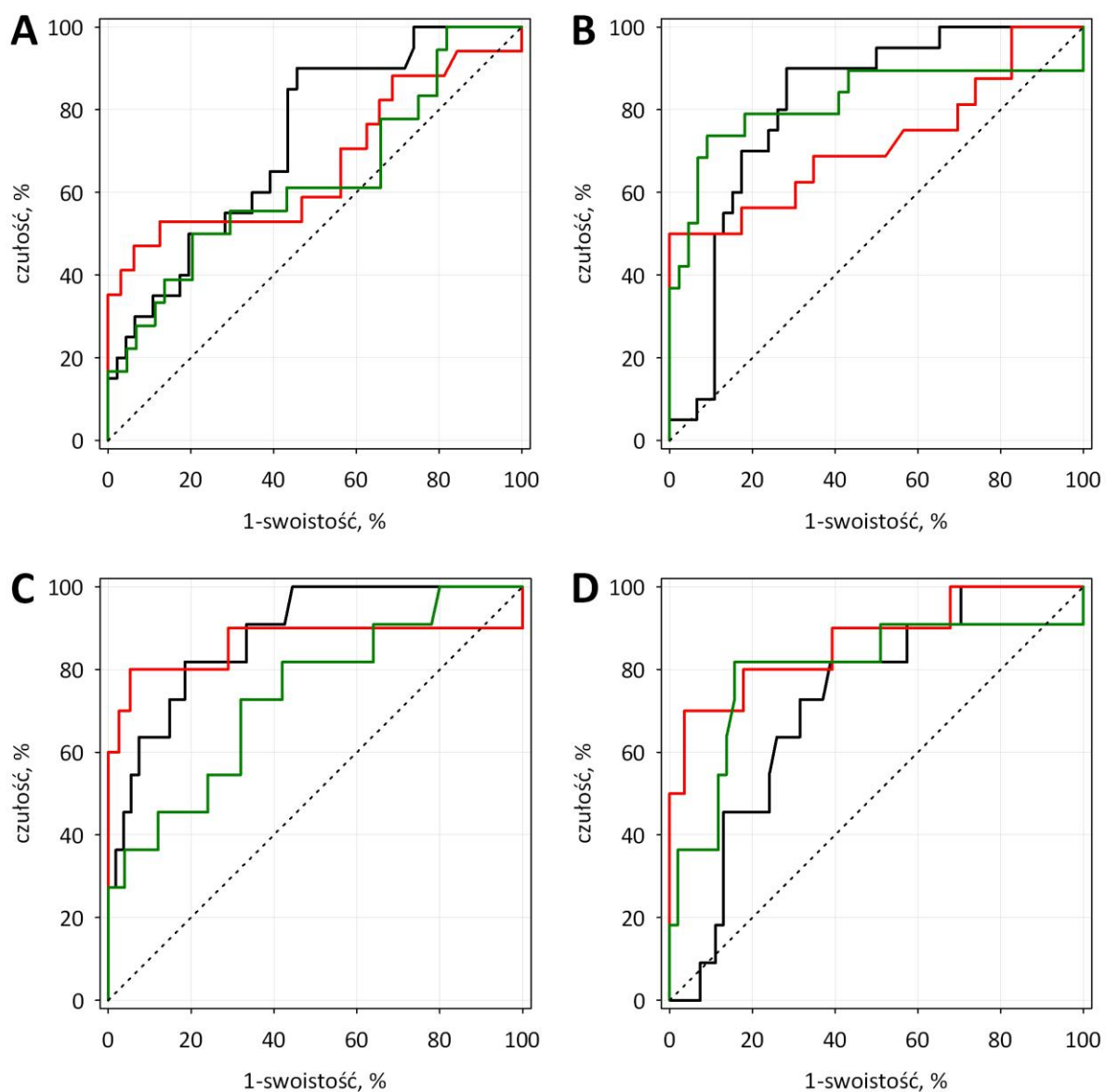
Tabela 26. Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych białek ostrej fazy w okresie pierwszych 3 dni badania w rozpoznawaniu cięższych postaci ostrego zapalenia trzustki (MSAP+SAP).

Parametr badany	Doba badania	AUC (95% CI)	Punkt odcięcia	Czułość diagnostyczna [%]	Swoistość diagnostyczna [%]
albumina w surowicy [g/L]	1	0,631 (0,469-0,793)	*	*	*
	2	0,819 (0,676-0,963)	33	74	91
	3	0,957 (0,908-1,000)	33	95	91
białko C-reaktywne [mg/L]	1	0,726 (0,598-0,853)	75	50	80
	2	0,811 (0,704-0,917)	129	90	72
	3	0,811 (0,705-0,917)	130	85	74
cystatyna C [mg/L]	1	0,670 (0,493-0,847)	*	*	*
	2	0,721 (0,546-0,897)	1,6	50	100
	3	0,702 (0,519-0,884)	1,62	44	100

*Nie podano punktu odcięcia, czułości i swoistości z powodu braku istotnej statystycznie wartości dyskryminacyjnej testu

Tabela 27. Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych białek ostrej fazy w okresie pierwszych 3 dni badania w rozpoznawaniu AKI.

Parametr badany	Doba badania	AUC (95% CI)	Punkt odcięcia	Czułość diagnostyczna [%]	Swoistość diagnostyczna [%]
albumina w surowicy [g/L]	1	0,698 (0,525-0,870)	38	67	68
	2	0,731 (0,526-0,936)	33	75	84
	3	0,869 (0,771-0,968)	30	58	94
białko C-reaktywne [mg/L]	1	0,856 (0,749-0,963)	75	75	82
	2	0,735 (0,598-0,872)	129	83	61
	3	0,718 (0,576-0,859)	131	75	65
cystatyna C [mg/L]	1	0,821 (0,631-1,000)	1,50	73	95
	2	0,804 (0,623-0,984)	1,60	64	96
	3	0,746 (0,535-0,957)	1,48	55	93



Rycina 23. Porównanie użyteczności diagnostycznej albuminy (kolor zielony), CRP (kolor czarny) i cystatyny C (kolor czerwony) w różnicowaniu MAP względem MSAP+SAP (A, B) oraz w rozpoznaniu AKI (C, D) u pacjentów z OZT po 24 (A, C) i 48 godzinach (B, D) od rozpoczęcia choroby.

5.7. Analiza związków pomiędzy wiekiem chorych na OZT oraz wybranymi wskaźnikami ocenianymi w okresie pierwszych 72 godzin trwania choroby

Ze względu na podkreślany w literaturze znaczący wpływ wieku pacjentów z OZT na przebieg oraz rokowanie schorzenia przeprowadzono analizę związków pomiędzy wybranymi wskaźnikami a wiekiem. Wykazane związki przedstawiono w Tabelach 28 i 29.

Tabela 28. Związki między wiekiem chorych z OZT a wybranymi danymi klinicznymi.

Parametr	Chorzy ≤ 60 r.ż. (N=30)	Chorzy >60 r.ż. (N=36)	p
MSAP+SAP, N (%)	6 (20)	14 (39)	0,096
AKI (wg KDIGO), N (%)	3 (10)	9 (25)	0,11
Choroby towarzyszące, N (%)	18 (60)	33 (92)	0,002
Nadciśnienie tętnicze, N (%)	3 (10)	20 (56)	$<0,001$
Choroba niedokrwienna serca, N (%)	1 (3)	17 (47)	$<0,001$

Tabela 29. Analiza korelacji pomiędzy wybranymi wskaźnikami a wiekiem w okresie pierwszych 72 godzin trwania OZT.

Parametr	Współczynnik korelacji R Spearmana; $p < 0,05$		
	24 h	48h	72h
HCT	-0,30	NS	NS
glukoza w surowicy	0,30	NS	NS
kreatynina w surowicy	0,60	0,55	0,53
KeGFR	NS	-0,85	-0,88
eGFR wg MDRD	-0,71	-0,75	-0,77
eGFR wg CKD-EPI	-0,80	-0,86	-0,88
cystatyna C	0,72	0,69	0,69
eGFR wg CKD-EPI _{cys}	-0,78	-0,76	-0,77
eGFR wg CKD-EPI _{kr-cys}	-0,77	-0,78	-0,79
uromodulina	-0,43	NS	NS
mocznik	0,73	0,57	0,59
BCR	0,50	0,35	0,30
uNGAL/uCr	NS	0,32	0,54

NS – korelacja nieistotna statystycznie

Wykazano istotny statystycznie związek pomiędzy wiekiem >60 lat oraz obecnością schorzeń towarzyszących, w szczególności nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca. Wiek korelował z punktacją w skali BISAP ($R=0,64$; $p<0,001$).

W okresie pierwszych 24 godzin wykazano odwrotną zależność pomiędzy wiekiem a wielkością hematokrytu oraz dodatnią korelację z wartością glikemii. W okresie 72 godzinnej obserwacji potwierdzono istnienie zależności pomiędzy wiekiem chorych oraz wybranymi wskaźnikami funkcji nerek tj.: kreatyniną, mocznikiem w surowicy, wskaźnikiem BCR, wartością eGFR wyliczaną w oparciu o wzory MDRD, CKD-EPI i wielkością KeGFR, a także stężeniem cystatyny C oraz wyliczanymi w oparciu o jej pomiar wartościami eGFR. Wykazano również ujemną zależność pomiędzy wiekiem chorych oraz stężeniem uromoduliny w surowicy w okresie pierwszych 24 godzin trwania choroby. Z kolei w drugiej i trzeciej dobie badania wiek korelował ze wskaźnikiem uNGAL/uCr.

6. DYSKUSJA

Przeprowadzona analiza badań wykazała istnienie szeregu korelacji oraz zmian ilościowych w zakresie wybranych wskaźników oceny funkcji nerek u chorych w pierwszych trzech dobach OZT. Uzyskane wyniki oceniono pod kątem ich potencjalnej użyteczności w przewidywaniu ciężkiego i powikłanego przebiegu OZT. Ocenie poddano zarówno parametry powszechnie wykorzystywane w rutynowej diagnostyce laboratoryjnej, jak również markery, których rola w prognozowaniu przebiegu AKI w OZT nie została do chwili obecnej wystarczająco poznana oraz przebadana. W ocenie wybranych parametrów z równym zainteresowaniem prześledzono zmiany ich stężeń analizując znaczące wzrosty, jak i nierzadko graniczne i niewielkie zmiany, które w analizie stanu konkretnego chorego z OZT mogą również okazać się przydatne klinicznie.

Potwierdzono znamienne statystycznie różnice w zakresie zmiany stężenia klasycznych wskaźników uszkodzenia nerek jakimi są mocznik i kreatynina w surowicy krwi w kolejnych dniach obserwacji (Tabela 7) w całej badanej grupie, jak również u chorych o różnym stopniu ciężkości OZT (Tabele 8-10) oraz u chorych z objawami AKI (Tabele 11-13). W okresie pierwszych 48 godzin, u chorych z AKI obserwowano blisko 2-krotny wzrost stężenia mocznika w porównaniu z chorymi bez AKI (Tabele 11-12), po tym czasie stężenia mocznika ulegały normalizacji (Tabela 13). Z opracowań przedstawionych przez Jordanov i wsp.⁵⁸, Wu i wsp.^{139,140} oraz Banks i wsp.⁸ wynika, że wzrost stężenia mocznika o ok. 1,8 mmol/L w ciągu pierwszych 24 godzin rozwoju OZT wiąże się ze wzrostem śmiertelności chorych, a jego przyczynę stanowi w znaczącym stopniu ucieczka płynu poza łożysko naczyniowe oraz rozwój azotemii z powodu przednerkowego AKI.^{58,102} Autorka wykazała utrzymujące się stężenia mocznika przekraczające 11 mmol/L w okresie pierwszych 48 godzin trwania OZT w grupie chorych, u których doszło do rozwoju AKI. Jednocześnie, nie wykazano różnic znamiennych statystycznie dla stosunku wartości azotu mocznika do kreatyniny (BCR) w grupie chorych z AKI oraz bez tego powikłania (Tabele 11-13), u większości pacjentów wartości BCR pozostawały w zakresie 40-100. Wykorzystywanie wskaźnika BCR w celu przewidywania wystąpienia AKI, czy monitorowania przebiegu tego powikłania, posiada słabą użyteczność diagnostyczną i nie powinno być zalecane w grupie chorych na OZT. Badania Rachoin i wsp.¹⁰² prowadzone w grupie krytycznie chorych na oddziałach intensywnego nadzoru zalecają ostrożność w posługiwaniu się tym wskaźnikiem w rozpoznawaniu AKI.

Stężenie kreatyniny w surowicy oraz ocena filtracji kłębuszkowej należą do wskaźników rutynowo oznaczanych w diagnostyce AKI.^{26,122} Jednak szacowanie wielkości eGFR w ocenie AKI przy użyciu wzorów opartych na pomiarze stężenia kreatyniny w surowicy pozostaje dyskusyjne, a z punktu widzenia praktyki klinicznej nie jest zalecane ze względu na dynamiczne zmiany stężenia kreatyniny w AKI. Główny problem z zastosowaniem tego biowskaźnika wiąże się z możliwością wystąpienia znacznego błędu związanego z opóźnionym od 24 do 48 godzin wzrostem stężenia kreatyniny w stosunku do momentu zadziałania czynnika uszkodzającego.⁴⁵ W analizowanej grupie chorych z AKI, średnie stężenie kreatyniny w surowicy w pierwszej dobie badania wynosiło 157,2 $\mu\text{mol/L}$. W kolejnych dobach stężenie kreatyniny w surowicy w tej grupie ulegało powolnemu obniżeniu do wartości średniej 141,5 $\mu\text{mol/L}$ w trzecim dniu badania (Tabela 13). Podwyższone wartości kreatyninemii u chorych z AKI w kolejnych dniach trwania obserwacji związane są z hipowolemią, obniżeniem przepływów nerkowych oraz aktywacją czynników zapalnych towarzyszących OZT,^{58,96} natomiast brak normalizacji stężenia kreatyniny w surowicy krwi w czasie badania, mimo stosowanego leczenia niekoniecznie świadczy o braku poprawy funkcji nerek i może być związany z 24-48 godzinną „bezwładnością” tego wskaźnika w stosunku do momentu rzeczywistej zmiany/poprawy funkcji nerek. Między innymi z tego powodu KDIGO zaleca obok oceny wielkości stężeń kreatyniny w surowicy, prowadzenie oceny diurezy godzinowej, która mimo swoich technicznych ograniczeń jest wykładnikiem filtracji kłębuszkowej w czasie rzeczywistym.⁶²

W związku z niedoskonałościami parametrów oceniających zmieniającą się szybko funkcję nerek w ostrym ich uszkodzeniu oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom klinicystów zaproponowano kinetyczną ocenę eGFR (KeGFR), uwzględniającą dynamiczne zmiany stężenia kreatyniny w surowicy.¹⁹ Jak pokazały badania prowadzone przez Dewitte i wsp.³² u chorych leczonych w oddziałach intensywnego nadzoru, KeGFR okazał się dobrym biowskaźnikiem w ocenie AKI. Do tej pory nie prowadzono badań na temat przydatności diagnostycznej KeGFR w ocenie funkcji nerek u chorych z OZT. W badaniu przeprowadzonym przez autorkę pracy, możliwe było oszacowanie wielkości KeGFR jedynie dwukrotnie, po 48 i 72 godzinach, na podstawie zmian stężenia kreatyniny między 24 a 48 godziną oraz między 48 a 72 godziną trwania OZT. W praktyce, korzystanie z KeGFR jest pełniejsze przy wielokrotnie powtarzanych pomiarach (np. co 12 – 24 godzin w ciągu kilku dni obserwacji). Na podstawie wykonanych badań i obliczeń, autorka zauważyła tendencję wzrostową wartości KeGFR w 72 godzinie w stosunku do 48 godziny trwania OZT (Tabela 7). Jednocześnie wykazano istotnie statystycznie niższe wartości KeGFR u chorych o

cięższym przebiegu OZT po upływie 48 godzin trwania OZT (Tabele 9) oraz u chorych z AKI po upływie 48 i 72 godzin (Tabele 12-13), wskazując tym samym na KeGFR jako na czynnik predykcyjny o potencjalnej użyteczności diagnostycznej w tej grupie chorych (Tabela 24-25). Ze względu na niewysoką wartość czułości diagnostycznej jaką osiągnięto w toku badania problem wykorzystywania obliczeń KeGFR w diagnostyce rutynowej wymaga dalszych wnikliwych badań celem zweryfikowania zaobserwowanych tendencji.

Autorka wykazała, że pomiar stężenia cystatyny C posiada pewną wartość jako wczesny wskaźnik prognostyczny rozwoju AKI u chorych z OZT. Stężenie cystatyny C w surowicy było znamienne statystycznie wyższe u chorych z AKI już od pierwszych godzin trwania OZT i utrzymywały się na podwyższonym poziomie w każdym z 3 dni badania. Zaobserwowano również wyższe wartości cystatyny C u chorych z MSAP i SAP, u których AKI może być składnikiem stwierdzanej niewydolności narządowej. Jednocześnie wykazano, że stężenie cystatyny C wzrastało progresywnie do obniżającego się eGFR (Tabela 16). Niska masa cząsteczkowa cystatyny C w połączeniu z jej stabilną produkcją powoduje, że stężenie cystatyny C w surowicy odzwierciedla rzeczywistą funkcję filtracyjną, a cystatyna C jest uznawanym wczesnym markerem AKI i może służyć do oceny funkcji wydaliniczej nerek ($eGFR_{cys}$).^{53,120,122}

Zbyt mała pod względem liczebności grupa nie pozwala na wnioskowanie o roli oznaczeń cystatyny C w prognozowaniu śmiertelności w przebiegu OZT. U chorych z AKI oznaczanie stężenia cystatyny C przy wartości odcięcia 1,50 mg/L pozwalało natomiast przewidywać wystąpienie AKI z czułością 73% i swoistością 95% w pierwszej dobie (Tabela 27, Rycina 23), kiedy typowanie chorych zagrożonych AKI i wymagających intensywnego leczenia nefroprotektoryjnego jest bardzo trudne na podstawie początkowych skąpych objawów klinicznych AKI, czy niedoskonałych klasycznych parametrów uszkodzenia nerek. Obserwacje te pozostają zgodne z badaniami Ali i wsp.¹, którzy wykazali, że AKI występuje znacznie częściej niż mamy tego świadomość, a jedynym skutecznym sposobem ograniczenia śmiertelności chorych w tej grupie pozostaje wczesne wdrożenie leczenia.

Murty i wsp.⁸³ zaobserwowali u chorych z AKI, że we wczesnej fazie schorzenia u ponad 56% chorych stwierdzono wyższe wartości cystatyny C mimo prawidłowych jeszcze wartości stężenia kreatyniny w surowicy. W takich przypadkach wcześniejsze wykazanie wzrostu stężenia cystatyny C można uznać za biowskiąznik przewyższający pomiar stężenia kreatyniny w surowicy.^{22,24,83,88,122} W niniejszym badaniu pomiar cystatyny C wykazywał dobrą wartość prognostyczną w rozpoznaniu AKI. Jednocześnie, w obecnym badaniu

zauważono, że pomiar cystatyny C w pierwszej dobie choroby nie wykazuje wystarczającej czułości i swoistości dla wczesnego prognozowania ciężkiego przebiegu OZT (Tabela 26).

Na przełomie ostatnich lat zalecenia odnośnie diagnostyki i leczenia AKI nieustannie ewoluują wraz z postępem wiedzy na temat patofizjologii tego zespołu chorobowego. Według ostatnich zaleceń KDIGO, do oceny AKI powinniśmy posługiwać się stężeniem kreatyniny w surowicy krwi oraz wielkością diurezy, jednak poziom zaleceń określono jako „Not Graded” (*Załącznik nr 1*). Coraz częściej postuluje się włączenie nowoczesnych biopskażników do dokładniejszej oceny zagrożenia AKI.¹²² W badaniu własnym autorka wykazała znamienne wyższe stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy u chorych z AKI w porównaniu do osób bez tego powikłania w każdym z badanych dni, zatem wykazane w przebiegu OZT wyższe stężenia cystatyny C można uznać za dodatkowe uzupełnienie profilu diagnostycznego w ocenie funkcji nerek (Tabele 11-13). Podobnie więc jak w badaniu Bongiovanni i wsp.¹², poszerzenie badań laboratoryjnych w chwili przyjęcia chorego z OZT na oddział o pomiar cystatyny C w surowicy, może dostarczyć nowych informacji o stanie pacjenta. Wyniki te są również zbieżne z obserwacjami Chen i wsp.²¹ przeprowadzonymi u chorych z AKI we wczesnym okresie rozwoju krwotocznego wstrząsu pourazowego. Jednak w niniejszej pracy stężenie cystatyny C w surowicy ani szacowane na jego podstawie wartości eGFR nie wykazywały istotnie lepszej użyteczności diagnostycznej w rozpoznaniu AKI niż stężenie kreatyniny i eGFR wyliczane w oparciu o stężenia kreatyniny. Pamiętać jednak należy, że rozpoznanie AKI w badanej przez autorkę grupie chorych z OZT opierało się na kryteriach KDIGO i bazowało przede wszystkim na zmianach stężenia kreatyniny w surowicy, co uzasadnia obserwowaną nieco wyższą wartość prognostyczną oznaczeń kreatyniny wobec oznaczeń cystatyny C w surowicy.

Pod względem technicznym, oznaczanie cystatyny C w surowicy jest badaniem prostym i dostępnym w postaci dokładnego i powtarzalnego oraz w pełni zautomatyzowanego testu immunonefelometrycznego/immunoturbidymetrycznego, a wynik badania może być dostępny w ciągu stosunkowo krótkiego czasu od przesłania materiału do analizy.^{22,88} Na oznaczanie stężenia cystatyny C w surowicy nie mają wpływu czynniki osobnicze tj.: wiek, płeć, masa ciała, jak również czynniki przedanalityczne związane z rutynowym przechowywaniem materiału do badania, kolejnymi cyklami zamrażania-rozmrażania, czy działaniem substancji interferujących z oznaczeniem jak bilirubina, czy triglicerydy.^{34,83,122} Praktyczne znaczenie posiada natomiast jednoczesne oznaczanie poziomu TSH, ponieważ choroby tarczycy mogą znacząco wpływać na stężenie cystatyny C w surowicy. W badanej

grupie nie było chorych ze współistniejącymi chorobami tarczycy. Na wzrost stężenia cystatyny C wpływ ma również leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów.^{22,88,144}

Jednym z patomechanizmów uszkodzeń narządowych, w tym AKI w przebiegu OZT jest wpływ uogólnionego stanu zapalnego na śródbłonek naczyń zajętych tkanek i narządów.⁹⁶ Stąd, tak istotne jest monitorowanie markerów stanu zapalnego u chorych szczególnie we wczesnej fazie OZT. Cystatyna C należy do białek ostrej fazy, odzwierciedlających stopień zaawansowania ogólnoustrojowych zmian zapalnych.^{15,123} U chorych z SAP w okresie pierwszych 48 godzin trwania OZT stężenia cystatyny C, podobnie jak CRP były znacząco statystycznie wyższe w porównaniu do chorych z MAP. Należy pamiętać, że w przeciwieństwie do cystatyny C, na wzrost stężenia CRP mają wpływ takie czynniki jak płeć, masa ciała, wiek, rasa, palenie tytoniu oraz stosowane leki.²⁵

Białko C-reaktywne należy do markerów powszechnie stosowanych i określane jest jako „złoty standard diagnostyczny” w monitorowaniu procesu zapalnego. Obok osocznego białka amyloidowego A (SAA), CRP zaliczane jest również do najbardziej spektakularnych białek ostrej fazy, które w przebiegu ostrego procesu zapalnego może wykazywać 100-1000-krotny wzrost stężenia. CRP produkowane jest głównie w hepatocytach w odpowiedzi na działanie cytokin prozapalnych tj. TNF- α , IL-1 β oraz IL-6.^{56,63,65,81,90,125} W przebiegu OZT, CRP wykazuje dynamiczny wzrost stężenia, w szczególności u chorych o ciężkim przebiegu, a maksimum wydzielnicze osiągane jest zwykle pomiędzy 48-72 godziną trwania choroby.^{2,13,63,81} Poza oznaczaniem jako pojedynczy marker prognostyczny, białko CRP wchodzi w skład wieloczynnikowej skali prognostycznej Glasgow, a wzrost jego stężenia powyżej 150 mg/L po upływie 48 godzin uznawany jest za niekorzystny czynnik prognostyczny.^{2,60,63,64} Stosowanie CRP jako pojedynczego markera postulowane jest przez wielu autorów, brak natomiast zgodności w określeniu punktu czasowego oraz wartości odcięcia optymalnej dla prognozowania powikłań u chorych we wczesnej fazie rozwoju OZT.

Znaczące korzyści diagnostyczne prowadzące do obniżenia śmiertelności wewnątrzszpitalnej może przynieść oznaczanie stężenia CRP w okresie pierwszej doby łącznie z oceną chorego wg. skali BISAP, czy APACHE II ^{2,11}(Załącznik nr 1). Z kolei w badaniu Cho i wsp.²³ wykazano, że stężenie CRP ≥ 214 mg/L w okresie pierwszych 24 godzin od przyjęcia przemawia za ciężkim i powikłanym przebiegiem OZT. W kluczowych pracach poświęconych roli prognostycznej CRP w OZT, autorzy przyjmują wartość odcięcia nie mniejszą niż 120 mg/L w okresie pomiędzy 36-72 godziną trwania choroby.^{13,54,133}

W badaniu własnym autorka wykazała istotny statystycznie wzrost stężenia CRP u chorych o ciężkim przebiegu OZT w 72 godzinnej obserwacji. Największy, blisko 12-krotny

wzrost CRP u chorych z MSAP+SAP obserwowano już w okresie pierwszych 24 godzin trwania choroby. Podobny znaczący wzrost stężenia CRP u chorych z SAP w okresie pierwszej doby potwierdziły badania Bezmarevic i wsp.¹¹. W kolejnych dobach różnice stężeń CRP pomiędzy chorymi o ciężkim i łagodnym przebiegu OZT ulegały zmniejszeniu (chorzy z MSAP+SAP mieli stężenia 2,8-krotnie wyższe po 48 godzinach i ok. 3,5-krotnie wyższe po 72 godzinach). W przypadku chorych z rozwijającym się AKI w pierwszej dobie trwania OZT, przeciętne stężenie CRP było blisko 20-krotnie wyższe niż u chorych bez AKI, wyższe nawet niż u chorych o ciężkim przebiegu OZT. Wyniki te potwierdzają obserwację, że rozwój AKI w znaczący sposób pogłębia ciężkość przebiegu choroby i wpływa na niepomyślne rokowanie pacjentów z SAP.

NGAL jest małą cząsteczką białkową, produkowaną w niewielkich ilościach w różnych tkankach organizmu, którego stężenie w surowicy krwi w przebiegu OZT znacząco wzrasta na skutek nadprodukcji przez pobudzone neutrofile.^{80,92} Ponadto, NGAL jest swobodnie filtrowany przez zdrowe kłębuszki nerkowe.^{42,122} W zdrowej cewce proksymalnej następuje zależna od megaliny reabsorpcja zwrotna tego białka. Główną frakcję NGAL w moczu (uNGAL), stanowi białko syntetyzowane w przez komórki cewek dystalnych w odpowiedzi na czynnik toksyczny, czy niedokrwienno.^{42,43,106,115,117} W przebiegu OZT, na drodze różnych szlaków patogenetycznych dochodzi do gwałtownego niedokrwienia narządów, w tym nerek, co może być przyczyną zaburzeń swobodnej filtracji kłębuszkowej NGAL oraz jego kumulacji w surowicy.⁶⁹ Ten sam mechanizm niedokrwienno odpowiedzialny jest za wzmożoną produkcję NGAL przez komórki cewki dystalnej i wzrost jego stężenia w moczu.^{5,115} Na podstawie badań Gala-Błądzińska i wsp.⁴⁴ wykazano, że stężenia uNGAL u osób zdrowych mieszczą się w zakresie od 6,0 do 24,6 µg/g.

Autorka prezentowanej pracy wykazała, że stężenia uNGAL u większości chorych z OZT przekraczają ten zakres i mają tendencję wzrostową w kolejnych dniach obserwacji, w szczególności dotyczy to chorych z AKI. uNGAL jest uznanym wczesnym biowskaźnikiem AKI,^{105,115,122,124} a mierzony u chorych z OZT w dniu przyjęcia i po upływie 24 godzin uznano za dobry predyktor ciężkości przebiegu choroby oraz śmiertelności.^{75,124} W badaniach prowadzonych przez autorkę pracy nie tylko potwierdzono tę obserwację w pierwszej dobie od rozpoznania OZT (Tabela 8), dowiedziono również, że w kolejnych dobach parametr ten jest użyteczny zarówno w ocenie AKI (Tabela 12-13, 25, Rycina 22), jak i w ocenie ciężkości OZT (Tabela 9-10, 24, Rycina 21).

W prezentowanej pracy, celem uniknięcia błędu pomiarowego uNGAL wynikającego z różnego stopnia zagęszczenia moczu i wzorując się na doświadczeniach Helmersson-

Karlqvist i wsp.⁴⁷ obliczono wskaźnik uNGAL do kreatyniny w moczu (uNGAL/uCr).¹¹⁵ Wskaźnik ten okazał się również użyteczny w prognozowaniu ciężkości przebiegu OZT w pierwszych dobach od zachorowania (Tabela 8-10, 24, Rycina 21), jak i pojawienia się AKI w przebiegu tej choroby (Tabela 11-13, 25, Rycina 22).

Interesującym spostrzeżeniem jest wykazanie dodatniej i wzrastającej w czasie korelacji pomiędzy uNGAL/uCr, a cystatyną C (Tabela 21, Rycina 18). Ocena obu wskaźników jednocześnie pozwala nie tylko na rozpoznanie AKI, ale również daje odpowiedź na pytanie o miejsce uszkodzenia nefronu.^{33,77} Wzrost stężenia cystatyny C w surowicy może sugerować uszkodzenie kłębuszków nerkowych, natomiast wzrost wskaźnika uNGAL/uCr w moczu daje pogląd na funkcjonowanie cewek nerkowych. Potwierdzenie większego ryzyka rozwoju AKI u chorych po dołączeniu do panelu badań cystatyny C wykazali również w swoich badaniach Soto i wsp.¹²⁴

Wyniki badań potwierdziły obecność korelacji pomiędzy albuminurią ocenianą jako iloraz albuminy do kreatyniny w moczu (uACR) oraz uNGAL/uCr. Istnieją badania dowodzące użyteczności oznaczeń uNGAL oraz uNGAL/uCr u chorych we wczesnej fazie PChN⁴³ oraz u chorych z AKI^{33,115}. Wyróżnienie chorych z podwyższonym uACR oraz z podwyższonym uNGAL/uCR daje możliwość nieinwazyjnego różnicowania miejsca uszkodzenia nefronu przy użyciu prostej analizy przeprowadzonej w pojedynczej próbce moczu. Odpowiednio na skutek uszkodzenia bariery filtracyjnej kłębuszków nerkowych wzrasta uACR, natomiast wynikiem uszkodzenia cewek nerkowych jest wzrost uNGAL, czy uNGAL/uCr.⁴⁹ Ponadto, w przeprowadzanym badaniu w kolejnych dobach trwania OZT obserwujemy zmniejszanie się albuminurii (uACR) (Tabela 7). Albuminuria i uACR nie okazały się czynnikami predykcyjnymi ciężkości OZT w obserwacji 72 godzinnej (Tabela 8-10), ale uACR wykazywał znamienne statystycznie wyższą wartość u chorych z AKI w okresie pierwszych 24 godzin trwania choroby (Tabela 11). Biowski wskaźnik ten w ciągu pierwszych 24 godzin OZT koreluje ze wszystkimi znanymi parametrami uszkodzenia nerek jak: kreatynina w surowicy ($R=0,61$), mocznik w surowicy ($R=0,42$), eGFR (MDRD) ($R=-0,51$), eGFR-CKD EPI ($R=-0,51$), czy bardziej nowoczesnymi, jak cystatyna C ($R=0,64$), eGFR CKD-EPI_{cys} ($R=-0,58$), eGFR CKD-EPI_{cys-kr} ($R=-0,56$), uromodulina ($R=-0,48$) oraz uNGAL/uCr ($R=0,49$) (Tabela 23).⁴⁹

Zależność pomiędzy stężeniem NGAL oraz wielkością eGFR pozostaje zbieżna z obserwacjami przeprowadzonymi przez Rhee i wsp.¹⁰⁶ w grupie chorych z nefropatią IgA. Pojawienie się albuminurii (uACR) przekraczającej uznaną arbitralnie wartość 30 mg/g w pojedynczej porcji moczu u chorych niegorączkujących i bez istniejącej PChN przed

zachorowaniem na OZT, może wskazywać na uszkodzenie bariery filtracyjnej kłębuszka nerkowego na skutek toczącego się ostrego uogólnionego stanu zapalnego (SIRS). Jednocześnie, obserwowany wzrost uNGAL/uCr w pierwszej dobie trwania OZT, może przemawiać za uszkodzeniem cewek nerkowych wskazując na obecność powikłań nerkowych mimo, że stężenie rutynowo zlecanego podczas badań wstępnych mocznika, czy kreatyniny w surowicy, pozostaje u większości chorych w zakresie wartości prawidłowych lub jest zaledwie nieznacznie podwyższony.^{49,104} Obserwacja ta powinna skłaniać klinicystę do zachowania krytycyzmu w interpretacji klasycznych badań w ocenie zagrożenia AKI u chorych z OZT, szczególnie w okresie pierwszych 24 godzin od pojawienia się dolegliwości bólowych. Aktualnie brak dużych randomizowanych badań klinicznych dotyczących wczesnych zaleceń (do 48h) w diagnostyce uszkodzenia nerek w przebiegu OZT.

W obowiązującej zmodyfikowanej skali Marshalla (*Załącznik nr 1*), ocena stężenia kreatyniny po 48 godzinach od rozpoznania OZT daje nam późną informację o znacznym uszkodzeniu nerek i uniemożliwia podejmowanie wczesnych decyzji terapeutycznych zapobiegających AKI u chorych z OZT.⁸ Tymczasem wczesna diagnostyka i adekwatne, szybkie leczenie stanów zagrażających rozwojowi AKI polegające na intensywnej resuscytacji płynowej pod kontrolą oceny wydolności układu krążenia oraz skrupulatnego monitorowania bilansu płynów, a także adekwatne leczenie SIRS, dobór dawek stosowanych leków do aktualnej filtracji kłębuszkowej i unikanie potencjalnych nefrotoksycznych substancji (np. środków kontrastowych) w pierwszej dobie OZT to działania zapobiegające temu poważnemu schorzeniu.^{60,77} Udowodniono w badaniach klinicznych, że pojawienie się AKI w OZT niekorzystnie wpływa na przebieg choroby i przyczynia się do wzrostu śmiertelności w tej grupie chorych.⁷⁴ Pacjenci z AKI wymagają dłuższej hospitalizacji i bardziej inwazyjnych oraz kosztochłonnych procedur diagnostycznych i leczniczych jak np. konieczność leczenia nerkozastępczego.^{87,103,121}

Większość dostępnych opracowań na temat uromoduliny poświęcona jest badaniom prowadzonym u chorych z PChN.^{41,67,68,100, 101,107,126,146} Na podstawie analizy dostępnych dla autorki danych literaturowych wiadomo, że badania przeprowadzone w pracy stanowią unikalny przykład oceny zmian stężenia uromoduliny w surowicy u chorych z OZT o różnym stopniu ciężkości schorzenia we wczesnym okresie trwania choroby. Do chwili obecnej nie przeprowadzono również oceny jej zdolności prognostycznych dla przewidywania SAP związanej z obecnością AKI. W oparciu o uzyskane w pracy wyniki nie udało się jednoznacznie potwierdzić przydatności diagnostycznej oznaczeń uromoduliny do przewidywania SAP, ani też jej użyteczności w zakresie przewidywania AKI w przebiegu

OZT. Wykazano jednak szereg interesujących i obiecujących zależności, które zachęcają do zajęcia się tą problematyką podczas dalszych badań. Zaobserwowano, że zmiany stężenia uromoduliny są zależne od wieku badanych chorych. W okresie pierwszych 48 godzin stężenie uromoduliny w surowicy pozostaje odwrotnie proporcjonalne do wieku badanych (Tabela 29). U chorych z OZT istnieje również wprost proporcjonalna zależność pomiędzy stężeniem uromoduliny w surowicy oraz wielkością wskaźnika filtracji kłębuszkowej we wczesnej fazie trwania OZT. Jednocześnie, wykazano odwrotną zależność pomiędzy stężeniem uromoduliny oraz wartościami stężeń mocznika i kreatyniny w surowicy w okresie 72 godzin badania oraz ze wskaźnikiem uACR w pojedynczej porcji moczu w pierwszych 24 godzinach badania (Tabela 17, Rycina 16). Ocena stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi oraz wskaźnika uACR stanowią złoty standard w ocenie funkcji nerek. Zaobserwowana ujemna korelacja uromoduliny w surowicy krwi z wyżej wymienionymi biowskaźnikami potwierdza interesującą właściwość uromoduliny, której stężenie w surowicy krwi w zakresie $167,6 \pm 53,6 \text{ ng/mL}$ ¹²⁶ lub w dobowej zbiorce moczu w granicach 22-66 mg/24h świadczy o dobrej funkcji nerek, natomiast spadek jej wartości koreluje z pogarszaniem się funkcji nerek.¹²⁹ Stężenie uromoduliny w surowicy uzyskane w grupie badanych chorych z OZT było więc niższe w stosunku do cytowanych w artykule zakresów obserwowanych w grupie osób z prawidłową funkcją nerek.¹²⁹ Obserwacje te są zbieżne również z badaniami Risch i wsp.¹⁰⁷, w których wykazano dodatnią zależność pomiędzy stężeniem uromoduliny w surowicy i wartością eGFR oraz spójne z kluczowymi badaniami przeprowadzonymi w latach 80. przez Thornley i wsp.¹²⁹ i Dawney i wsp.²⁸

Wykazana korelacja oraz zbieżność z cytowanymi badaniami pozostaje szczególnie cenna ze względu na niewielką liczbę wartościowych badań na temat pomiarów uromoduliny w surowicy, małą liczebność grup w większości publikowanych prac oraz niespójne dane na temat zależności pomiędzy jej stężeniem w surowicy oraz funkcją nerek. Ciągłe również niewiele wiadomo na temat samej wartości diagnostycznej pomiarów stężenia uromoduliny w surowicy. Do chwili obecnej nie wyjaśniono mechanizmu, w jaki sposób uromodulina będąca białkiem specyficznym dla cewek nerkowych pojawia się w surowicy. W badaniach *in vitro* wykazano, że uromodulina jest silnym aktywatorem ludzkich granulocytów, zarówno w inkubowanych z uromoduliną hodowlach granulocytów z krwi obwodowej,⁵⁰ jak i w hodowlach komórek nabłonka kanalików nerkowych, w których stwierdzono zwiększoną produkcję uromoduliny w części apikalnej komórek z jednoczesną zwiększoną aktywnością granulocytów inkubowanych z supernatantem komórek nabłonka cewek produkujących uromodulinę.⁶⁸ Uromodulina odgrywa również rolę chemoatraktanta dla monocytów i

neutrofili.¹¹⁶ Dodatkowo, Wimmer i wsp.¹³⁵ dowiedli w swoich badaniach, że istnieje efekt zależny od stężenia uromoduliny na chemotaksję komórek zapalnych *in vitro*. Zaobserwowano, że jej małe stężenia działają stymulująco, natomiast w wysokich stężeniach działa hamująco na chemotaksję leukocytów i apoptozę.¹³⁵ Niskie stężenia mogą zwiększać migrację neutrofili w kierunku ogniska zapalnego, przy wyższych stężeniach mogą natomiast unieczynnić komórki w miejscu rozwijającego się zapalenia.¹³⁵ W badaniu tym stwierdzono, że prawidłowe stężenie uromoduliny w surowicy u osób nie chorujących na nerki jest wystarczające, aby skutecznie regulować proces chemotaksji i spontaniczną apoptozę leukocytów. Możliwe jest zatem, że obserwowane zmniejszające się stężenie uromoduliny w surowicy chorych z PChN przyczynia się do obserwowanego w praktyce spadku odporności chorych, co w szczególności obserwowane jest w populacji chorych dializowanych, czy u osób starszych.

W oparciu o aktualną wiedzę określającą uromodulinę jako białko specyficzne dla nerek i produkowane wyłącznie przez nie, szczególnie wnikliwie należałoby zbadać ogniwo patofizjologiczne jakie wydaje się łączyć aktywną odpowiedź nerek na rozwijający się uogólniony proces zapalny (SIRS), stanowiący poważne zagrożenie dla chorych z OZT.

AKI jest jednym z najpoważniejszych wczesnych powikłań SAP, stąd też jego możliwie wczesne rozpoznanie u chorych z SAP może uchronić pacjenta przed rozwojem ciężkich powikłań do których należą: wstrząs septyczny, wzrost ciśnienia wewnątrzbrzusznego, rozwój zespołu ciasnoty wewnątrzbrzuszej prowadzące w konsekwencji do hipowolemii, ogólnoustrojowego zapalenia i rozwoju niewydolności wielonarządowej oraz niejednokrotnie do śmierci pacjenta.⁹⁶ Autorka pracy podjęła się próby opracowania konstelacji badań, optymalnej z punktu widzenia diagnostyki laboratoryjnej, której wyniki pozwoliłyby na wczesną ocenę funkcji nerek w fazie ich odwracalnego uszkodzenia tj. w stadium 1 lub 2 AKI wg KDIGO.⁶¹ Szybkie rozpoznanie SAP i towarzyszących mu uszkodzeń narządowych, leczenie przyczynowe OZT, wyrównanie bilansu wodno-elektrolitowego, intensywny nadzór w OIT chorych z SAP uznane są za jedyny sposób mogący wymiernie zmniejszyć śmiertelność chorych z OZT. Autorka przeprowadziła dodatkową analizę korelacji badanych wskaźników funkcji nerek z wiekiem chorych. Uzyskane wyniki badań potwierdzają istotny statystycznie dodatni związek wieku chorych ze wzrostem stężenia kreatyniny, mocznika, cystatyny C i wielkości BCR w surowicy w okresie pierwszych 72 godzin trwania OZT oraz odwrotnie proporcjonalny z wartościami GFR estymowanymi za pomocą różnych wzorów (Tabela 29). Wiek, obok wywiadu w kierunku obecności chorób nerek stanowił niezależny czynnik rozwoju AKI u

chorych z SAP w opracowaniach Kumar i wsp.⁶⁹ oraz Li i wsp.⁷¹ Ryzyko nałożenia się AKI na PChN u osób w podeszłym wieku wzrasta.

Aktualny stan wiedzy w zakresie praktycznego wykorzystywania dostępnych czynników do oceny ryzyka rozwoju SAP podczas wstępnej oceny w ciągu pierwszych 24 godzin trwania OZT zaleca analizę klinicznych kryteriów ciężkości choroby, obecności SIRS, rozpoznanie niewydolności narządowej wg skali Marshalla, BMI>30 kg/m², wykluczenie obecności wysięku opłucnowego, ocenę stanu chorego w skali BISAP $\geq$ 3 i wg skali APACHE II>8 (*Załącznik nr 1*).^{52,138,139}

Na podstawie badań własnych w prognozowaniu AKI w przebiegu SAP za przydatne diagnostycznie uznano wykazanie wzrostu stężenia cystatyny C >1,50 mg/L w surowicy, spadek eGFR<55ml/min/1,73m² (wg MDRD, CKD-EPI, KeGFR), a dla eGFR_{cys} i eGFR_{cys-kr}<50ml/min/1,73m² oraz wzrost stężenia uNGAL>57μg/L i uNGAL/uCr>119μg/g w pojedynczej porcji moczu.

Według aktualnej wiedzy, w prognozowaniu ciężkiego przebiegu OZT po upływie 48 godzin decydujące jest potwierdzenie ciężkiego stanu pacjenta na podstawie oceny klinicznej, potwierdzenie obecności SIRS, uzyskanie w skali Ranson $\geq$ 3 punktów oraz w skali Glasgow $\geq$ 3 punktów (*Załącznik nr 1*).^{52,138} Ponadto, na podstawie badań własnych autorka zaobserwowała, że obecność przetrwałej niewydolności narządowej ze szczególnym uwzględnieniem uszkodzenia nerek, wzrost stężenia CRP>129 mg/L oraz spadek stężenia albuminy w surowicy <33g/L stanowią również czynniki prognostyczne SAP po upływie 48 godzin.

W prognozowaniu AKI u chorych z SAP znaczącą użyteczność diagnostyczną posiada wykazanie utrzymującego się wzrostu cystatyny C>1,60mg/L, spadek eGFR<50 ml/min/1,73m² (wg MDRD, CKD-EPI), a dla eGFR_{cys}, eGFR_{cys-kr}<40ml/min/1,73m² w surowicy oraz wzrost stężenia uNGAL>56μg/L i uNGAL/uCr>75 μg/g w pojedynczej porcji moczu.

7. WNIOSKI

1. Najwyższe stężenia tradycyjnych wskaźników stosowanych w ocenie funkcji nerek, tzn. mocznika i kreatyniny w surowicy zaobserwowano u badanych pacjentów w pierwszych 24 godzinach trwania OZT. W kolejnych dobach badania stężenia tych wskaźników były istotnie niższe, towarzyszył im wzrost wartości eGFR wyliczanych w oparciu o stężenie kreatyniny w surowicy. W drugiej i trzeciej dobie badania obserwowano także spadek wartości uACR. Podobne zmiany obserwowano także u pacjentów z cięższym przebiegiem OZT (MSAP i SAP) oraz z AKI. Zmiany te najprawdopodobniej są świadectwem skuteczności prowadzonego leczenia (m.in. płynoterapii). Równocześnie jednak nie wykazano istotnych zmian stężenia cystatyny C w surowicy oraz NGAL w moczu w czasie trwania badania.

2. U pacjentów z MSAP i SAP, a szczególnie u pacjentów z AKI obserwowano bardziej niekorzystne wartości badanych wskaźników funkcji nerek, zwłaszcza w ciągu pierwszych 48 godzin trwania choroby. Pacjenci z AKI wykazywali znamienne wyższe stężenia mocznika, kreatyniny i cystatyny C w surowicy, niższe wartości eGFR (wg wszystkich ocenianych w badaniu wzorów, w tym KeGFR) oraz wyższe stężenia uNGAL i wartości uNGAL/uCr w ciągu całego badania. Pacjenci z MSAP również wykazywali wyższe stężenia mocznika, kreatyniny i cystatyny C w surowicy oraz niższe wartości eGFR w pierwszej i drugiej dobie badania. W ciągu całego badania u tych pacjentów obserwowano wyższe stężenia uNGAL i wyższe wartości wskaźnika uNGAL/uCr. Upośledzona funkcja nerek wydaje się zatem ważnym składnikiem obrazu klinicznego u pacjentów z MSAP i SAP.

3. Badane wskaźniki funkcji nerek wykazywały istotne wzajemne korelacje. W ciągu całego badania bardzo silnie skorelowane ze sobą były stężenia kreatyniny, mocznika i cystatyny C w surowicy oraz wartości eGFR wyliczane wg wszystkich ocenianych wzorów, również KeGFR. Słabsze, choć również istotne statystycznie korelacje z wymienionymi wyżej wskaźnikami wykazano dla stężenia uromoduliny w surowicy oraz dla współczynnika uNGAL/uCr. Stężenia uNGAL i wartości BCR oraz uACR gorzej korelowały z badanymi wskaźnikami funkcji filtracyjnej nerek. Dodatkowo stwierdzono, że starszy wiek pacjentów związany był z gorszą funkcją nerek.

4. Przeprowadzona analiza krzywych ROC wykazała, że większość badanych wskaźników (mocznik, kreatynina, cystatyna C i eGFR szacowany wg ocenianych wzorów) posiada pewną wartość dyskryminacyjną między łagodną a ciężką postacią OZT, ale nie wykazuje satysfakcjonującej czułości i swoistości diagnostycznej. Jedynie użyteczność diagnostyczna oznaczeń uNGAL i wskaźnika uNGAL/uCr w rozpoznaniu SAP była wyższa niż obserwowana dla CRP, szczególnie w pierwszej dobie badania. Oznaczenie uNGAL charakteryzowało się także najlepszą użytecznością w rozpoznaniu AKI, przy czym najwyższe wartości pola pod krzywą ROC obserwowano również w pierwszej dobie.

5. Nie wykazano istotnej przewagi oceny eGFR uwzględniającej dynamiczne zmiany stężenia kreatyniny w surowicy (KeGFR) wobec eGFR szacowanego wg pozostałych użytych wzorów w rozpoznaniu ciężkiego przebiegu OZT oraz AKI.

6. Oznaczanie stężenia cystatyny C w surowicy krwi stanowi przydatne narzędzie w prognozowaniu wystąpienia AKI w okresie pierwszych 24 godzin trwania choroby. Użyteczność kliniczna cystatyny C oceniona w niniejszym badaniu była podobna, jak w przypadku stosowanych rutynowo markerów funkcji nerek, w szczególności stężenia kreatyniny w surowicy. Szacowanie eGFR w oparciu o stężenia cystatyny C również charakteryzowało się podobną użytecznością diagnostyczną do innych wykorzystanych wzorów estymacji GFR użytecznością diagnostyczną.

7. Oznaczanie uNGAL oraz uNGAL/uCr w pojedynczej porcji moczu, zwłaszcza w pierwszej dobie OZT, wydaje się dobrym narzędziem w ocenie funkcji nerek, ale też w prognozowaniu ciężkości przebiegu zapalenia trzustki. Należy podkreślić, że jest to badanie nieinwazyjne, a ze względu na metodykę oznaczeń, możliwe do szerokiego wprowadzenia w jako badanie rutynowe. Wykazano, że w pierwszej dobie OZT stężenie uNGAL $>57 \mu\text{g/L}$ pozwala rozpoznać ciężki przebieg OZT z czułością diagnostyczną 85% i swoistością 97%, zaś AKI z czułością 100% i swoistością 91%.

8. Stężenia uromoduliny w surowicy korelowały dodatnio z wartościami eGFR oszacowanymi wg wszystkich ocenianych wzorów estymacji oraz ujemnie ze stężeniami mocznika, kreatyniny i cystatyny C. Jednak mimo tej charakterystyki oznaczanie uromoduliny w surowicy nie umożliwiło przewidywania ciężkości przebiegu OZT ani rozwoju AKI w przebiegu OZT w badanej grupie.

8. PIŚMIENNICTWO

1. Ali T., Khan I., Simpson W., Prescott G., Townend J., Smith W., MacLeod A.: Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 1292-1298.
2. Almeida N., Fernandes A., Casela A.: Predictors of severity and in-hospital mortality for acute pancreatitis: is there any role for C-reactive protein determination in the first 24 hours? *GE Port J Gastroenterol.* 2015; 22: 187-189.
3. Andersen T.B., Eskild-Jensen A., Frøkiær J., Brochner-Mortensen J.: Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 929– 941.
4. Avinash B., Kalyan N., Lakshmi A.Y., Padmanabhan S., Kumar V.S.: Acute renal failure in acute pancreatitis – role of pancreatic computed tomography severity index (CTSI). *Indian J Nephrol.* 2005; 15: 14-16.
5. Aydin S.A., Pozam S., Ozdemir F., Ozkan M.L., Koksall O.: The role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in identifying contrast induced nephropathy development in the emergency department. *J Park Med Assoc.* 2014; 64: 1109-1113.
6. Bachmann S., Metzger R., Bunnemann B.: Tamm-Horsfall protein-mRNA synthesis is localized to the thick ascending limb of Henle's loop in rat kidney. *Histochemistry* 1990; 94: 517–523.
7. Baghdady I.M., El Naggar M.M., Emara M.M., El-Shazly R.M., Mahmoud K.S.: Kidney injury molecule-1 as an early marker for acute kidney injury in critically ill patients. *Menoufia Med J.* 2013; 26: 98-104.
8. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotis G.G., Vege S.S., Acute Pancreatitis Classification Working Group: Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62: 102-111.
9. Bekier-Żelawska A., Kokot M., Biolik G., Ziaja D., Ziaja K., Janowska M., Starzewska M., Duława J.: Cystatin C as a potential marker of acute kidney injury in patients after abdominal aortic aneurysms surgery – preliminary study. *Ann Acad Med Siles.* 2014; 68: 9-15.
10. Bell M., Granath F., Martensson J., Lofberg A., Ekbom A., Martling C.R.: Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury. *Crit Care.* 2005; 24: 3096-3102.
11. Bezmarevic M., Kostic Z., Jovanovic M., Mickovic S., Soldatovic I., Trifunovic B., Pejovic J., Vujanovic S.: Procalcitonin and BISAP score versus C-reactive protein and APACHE II score in early assessment of severity and outcome of acute pancreatitis. *Vojnosanit Pregl.* 2012; 69: 425-431.
12. Bongiovanni C., Magrini L., Salerno G., Gori C.S., Cardelli P., Hur M., Buggi M., Di Somma S.: Serum cystatin C for the diagnosis of acute kidney injury in patients admitted in the Emergency Department. *Dis Markers.* 2015; Doi: 10.1155/2015/416059.
13. Bota S., Sporea I., Sirli R., Popescu A., Strain M., Focsa M., Danila M., Chisevescu D.: Predictive factors for severe evaluation in acute pancreatitis and a new score for predicting a severe outcome. *Ann Gastroenterol.* 2013; 26: 156-162.
14. Brisinda G., Vanella S., Crocco A., Crucitti A.: Severe acute pancreatitis advances and insights in assessment of severity and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 23: 541-551.
15. Buyukberber M., Koruk I., Cykman O., Koruk M., Kucukoglu M.E., Sakman A., Demir O., Sahinoz S.: Serum cystatin C measurement in differential diagnosis of intra and extrahepatic cholestatic diseases. *Ann Hepatol.* 2010; 9: 58-62.

16. Carrasco-Sanchez E.J., Galisteo-Almeda I., Paez-Rubio I., Martinez-Marcos F.J., Camacho-Vazquez C., Ruiz-Frutos C., Pujol-De La Llave E.: Prognostic value of cystatin C on admission in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card. Fail.* 2011; 17: 31-38.
17. Chakraborty S., Kaur S., Muddana V., Sharma N., Wittel U.E., Papachristou G.I., Withomb D., Brand R.E., Batra S.K.: Elevated serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early predictor of severity and outcome in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 2050-2059.
18. Chang C-T., Liao H-Y., Huang W-H., Lin S-Y., Tsai T-Y., Yang C-Y., Tsai F-J., Chen C-J.: Early predicton of severe acute pancreatitis by urinary $\beta 2$ microglobulin/saposin B peak ratios on MALDI-TOF. *Clin Chim Acta.* 2015; 440: 115-122.
19. Chen S.: Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma cratinine is changing acutely. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 877-888.
20. Chen W.C., Lin H.S., Tsai F.J., Li C.W.: Effects of Tamm-Horsfall protein and albumin on the inhibition of free radicals. *Urol Int.* 2001; 67: 305-309.
21. Chen S., Shi J.-S., Yibulayin X., Wu T-S., Yang X-W., Zhang J., Baiheti P.: Cystatin C is a moderne predictor of acute kidney injury in the early stage of traumatic hemorrhagic shock. *Exp Therap Med.* 2015; 10: 237-240.
22. Chen H.H.: Is cystatin C an important prognostic marker independent of renal function? *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 1937-1938.
23. Cho J.H., Kim T.N., Chung H.H., Kim K.H.: Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastorenterol.* 2015; 21: 2387-2394.
24. Coll E., Botey A., Alvarez L., Poch E., Quinto L., Saurina A., Vera M., piera C., Darnell A.: Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 29-34.
25. Curhan G.: Cystatin C: a marker of renal function or something more? *Clin Chem.* 2005; 51: 293-294.
26. Dalboni M.A., de Oliviera Beraldo D., Quinto B.M.R., Blaya R., Oliviera R.N.M., Monte J.C.M., et al.: Cystatin C at admission in the intensive care unit predicts mortality among elderly patients. *ISRN Nephrology.* 2013; Doi: 10.5402/2013/673795.
27. Das S.L.M., Papachristou G.I., De Campos T., Panek J., Prim I.P., Serrablo A., Parks R.W., Uomo G., Windsor J.A., Petrov M.S. on behalf of the Pancreatitis Across Nations Research and Education Alliance (PANCREA): Individual patient data meta-analysis of organ failure in acute pancreatitis: protocol of the PANCREA II Study. *JOP.* 2013; 14: 475-483.
28. Dawney A.B., Cattell W.R.: Serum Tamm-Horsfall glycoprotein levels in health and in renal disease. *Clin. Nephrol.* 1981; 15: 5-8.
29. Dąbrowski A.: Choroby trzustki – postępy 2012. *Med. Prakt.* 2012; 2: 52-62.
30. Dąbrowski A., Jurkowska G., Wereszczyńska-Sięmiątkowska U.: Choroby trzustki. W Choroby przewodu pokarmowego. *Interna Szczeklika* 2013. *Med. Prakt.* 2013; 993-1016.
31. Devuyst O., Dahan K., Pirson.: Tamm-Horsfall protein or uromodulin: new ideas about and old molecule. *Nephrol Dial Transpl.* 2005; 20:1290-1294.
32. Dewitte A., Joannes-Boyau O., Sidobre C., Fleureau C., Bats M.L., Derache P., Leuillet S., Ripoche J., Combe C., Quattara A.: Kinetic eGFR and novel AKI biomarkers to predict renal recovery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; DOI: 10.2215/CJN.1265.
33. Devarajan P.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarkers for human acute kidney injury. *Biomark Med.* 2010; 4: 265-280.
34. Dhupper V., Ghalaut V.S., Kulshrestha M.R., Bhadra J., Yadav U., Mahor D.S.: Evaluation of cystatin C as marker of estimated glomerular filtration rate (eGFR) in different stages of chronic kidney disease (CKD). *Sch Acad J Biosci.* 2015; 3: 328-334.
35. Do J.H.: Mechanism of severe acute pancreatitis: focusing on development and progression. *Korean J Pancreas Biliary Tract.* 2015; 20: 115-123.

36. Doi K., Noiri E., Sugaya T.: Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new biomarker in critical care. *Curr Opin Crit Care*. 2010; Doi: 10.1097/MCC.Ob013e32833e2fa4.
37. Flint R.S., Phillips A.R.J., Farrant G.J., McKay D., Buchanan C.M., Cooper G.S.J., Windsor J.A.: Probing the urinary proteome of severe acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2007; 9: 447-455.
38. Bianca G., Raulca F., Veres M., Orlandea M., Badea J., Hlavathy K., Cioc A.: Plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) – early biomarker for acute kidney injury in critically ill patients. *J Crit Care Med*. 2015; 1: 154-161.
39. Frossard J.L., Steer M.L., Pastor C.M.: Acute pancreatitis. *Lancet*. 2008; 371: 143-152.
40. Fu P., Yuan A., Wang C., Li X., Wu H.: Alcohol-induced severe acute pancreatitis followed by hemolytic uremic syndrome managed with continuous renal replacement therapy. *BMC Nephrology* 2014; 15:1.
41. Fugiel A., Kuźniewski M., Fedak D.: Uromodulin - can it be a new marker of kidney damage? *Przegl Lek*. 2013; 70: 976-82.
42. Gala-Błądzińska A., Kuźniewski M.: Oznaczanie lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilów (NGAL) w praktyce klinicznej. *Przegl Lek*. 2013; 70: 400-403.
43. Gala-Błądzińska A., Żyłka A., Rybak K., Dumnicka P., Kuźniewski M., Kuśnierz-Cabala B.: Użyteczność lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilów (NGAL) i wyliczanego wskaźnika NGAL do kreatyniny w moczu jako wczesnych predyktorów uszkodzenia nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2. *Diagn Lab*. 2015; 51: 97-104.
44. Gala-Błądzińska A., Żyłka A., Dumnicka P., Kaziuk M., Kuśnierz-Cabala B., Kuźniewski M.: Sterile leukocyturia affects urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration in type 2 diabetes patients. *Arch Med Sci*. 2016; (przyjęte do druku).
45. Ghonemy T.A., Amro G.M.: Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and plasma cystatin C (CysC) as biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014; 25: 582-588.
46. Saudi J., Gumus A., Ozkaya S., Ozyurt S., Cinarka H., Kirbas A., Sahin U., Ece F.: A novel biomarker in the diagnosis of parapneumonic effusion: neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Multidiscip. Res Med*. 2014; 9(1):49. Doi: 10.1186/2049-6958-9-49.
47. Helmersson-Karlqvist J., Arnlov J., Larsson A.: Day-to-day variation of urinary NGAL and rational for creatinine correction. *Clin Biochem*. 2013; 46: 70-72.
48. Hjortrup P.B., Haase N., Wetterslev M., Perner A.: Clinical review: predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients. *Crit. Care*. 2013; 17(2):211; Doi: 10.1186/cc11855.
49. Honore P.W., Jacobs R., Joannes-Boyau O., Verfaillie L., De Regt J, Van Gorp, De Waele E., Baer W., Collin V., Spapen H.D.: Biomarkers for early diagnosis of AKI in the ICU: ready for prime time use at the bedside? *Ann. Intensive Care*. 2012; 2: 24; Doi: 10.1186/2110-5820-2-24.
50. Horton J.K., Davies M., Topley N., Thomas D., Williams J.D.: Activation of the inflammatory response of neutrophils by Tamm-Horsfall glycoprotein. *Kidney Int*. 1990; 37: 717-726.
51. Huang H-L., Nie X., Cai B., Tang J-T., He Y., Miao Q., Song H-L., Luo T-X., Gao B-X., Wang L-L., Li G-X.: Procalcitonin levels predict acute kidney injury and prognosis in acute pancreatitis: a prospective study. *PlosOne*. 2013; Doi: 10.1371/journal.pone.0082250.
52. Ince A.T., Baysal B.: Pathophysiology, classification and available guidelines of acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol*. 2014; 25: 351-357.
53. Inker L.A., Okparaveo A.: Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: prospects and limitation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011; 20: 631-639.
54. Isenmann R., Buchler M., Uhl W., Malfertheiner P., Martini M., Beger H.G.: Pancreatic necrosis: an early finding in severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 1993; 8: 358-361.

55. Izakson A., Ezri T., Weiner D., Litmanovich D., Khankin E.V.: New development in understanding of pathophysiology, diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis. *J Rom Anest Terap Int.* 2012; 19: 39-50.
56. Janiak A., Leśniowski B., Jasińska A., Pietruczuk M., Małecka-Panas E.: Interleukin 18 as an early marker or prognostic factor in acute pancreatitis. *Prz Gastroenterol.* 2015; 10: 203-207.
57. Jennings P., Aydin S., Kotanko P., Lechner J., Lhotta K., Williams S., Thakker R.V., Pfaller W.: Membrane targeting and secretion of mutant uromodulin in familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 264-273.
58. Jordanov P., Grigorov G.: Predictors of mortality in acute pancreatitis: a retrospective study. *WebmedCentralPancreatol.* 2012;3(1):WMC0029225;Doi10.9754/yournal.wmc.2012.002925.
59. Kalisnik JM., Hrostovec A., Skitek M., Jerin A., Gersak B.: Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as novel biomarkers for monitoring acute kidney injury after cardiac surgery. *J Cardiothoracic Surgery.* 2013;8(Suppl1):0259;Doi: 10.1186/1749-8090-8-S1-O259.
60. Kapoor K., Banks P.A.: Early prognostic evaluation of acute pancreatitis: an on-going challenge. *JOP.* 2013; 14:109-111.
61. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. 2012. *Kidney Intern. Suppl.* 2012; 2 (2).
62. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3: 1-150.
63. Khanna A.K., Meher S., Prakash S., Tiwary S.K., Singh U., Srivastava A., Dixit V.K.: Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and procalcitonin in predicting severity, organ failure, pancreatic necrosis, and mortality in acute pancreatitis. *HPB Surgery.* 2013; Doi: 10.1155/2013/367581.
64. Kisaoglu A., Aydini B., Ozturk G., Atamanalp S.S., Ozogul B., Yidirgan M.I., Polat K.Y.: Severity markers in patients with acute pancreatitis. *Cent Eur J Med.* 2014; 9: 556-564.
65. Kocak E., Akbal E., Koklu S., Adam G.: Evaluation of serum L-FABP levels in patients with acute pancreatitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2015; 21: 39-43.
66. Kontos M.C.: Value of NGAL for detecting acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 1752-1761.
67. Kottgen A., Pattaro C., Boger C.A., Fuchsberger C., Olden M., Glazer N.L., et al.: New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet.* 2010; 42: 376-384.
68. Kreft B., Jabs W.J., Laskay T., Klinger M., Solbach W., Kumar S., van Zandbergen G.: Polarized expression of Tamm-Horsfall protein by renal tubular epithelial cells activates human granulocytes. *Infect Immun.* 2002; 70: 2650-2656.
69. Kumar R., Pahwa N., Jain N.: Acute kidney injury in severe acute pancreatitis: an experience from tertiary care center. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015; 26: 56-60.
70. Kylanpaa L., Rakonczay Z., O'Reilly D.A.: The clinical course of acute pancreatitis and the inflammatory mediators that drive it. *Int J Inflamm.* 2012; Doi: 10.1155/2012/360685.
71. Li H., Qian Z., Liu Z., Han X., Kang H.: Risk factors and outcome of acute renal failure in patients with severe acute pancreatitis. *J Crit Care.* 2010; 25: 225-229.
72. Liano F, Pascual J., Madrid Acute Renal Failure Study Group: Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int* 1996; 50: 811–818.
73. Li Q., Fang J.-Y., Wang W.-P., Liu J.-H., Wang K.-K.: Cystatin C and serum creatinine in estimating acute kidney injury of shock patients. *World J Emerg Med.* 2010; 1: 185-189.
74. Lin H-Y., Lai J-I., Lai Y-C., Lin P-C., Chang S-C., Tang G-J.: Acute renal failure in severe pancreatitis: A population-based study. *Ups. J Med Sci.* 2011; 116: 155-159.

75. Lipiński M., Rydzewska-Rosołowska A., Rydzewski A., Rydzewska G.: Fluid resuscitation in acute pancreatitis: normal saline or lactated Ringer's solution? *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 9367-9372.
76. Lisowska-Myjak B.: Laboratoryjne wskaźniki ostrego uszkodzenia nerek oznaczane w moczu i w surowicy. *Forum Nefrologiczne.* 2010; 3: 71-81.
77. Lock E.A.; Sensitive and early markers of renal injury: where are we and what is the way forward? *Toxicol. Sci.* 2010;116:1-4.
78. Lu X., Aoun E.: Complications of acute pancreatitis. *Practical Gastroenterol.* 2012; Oct.: 11-26.
79. Mahdavi-Mazdeh M., Abdollahi A., Nozary Heshmati B., Sobhani Z.: Comparison of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with serum creatinine in prediction of kidney suitability for transplantation. *Nephro-Urol Mon.* 2013; 5: 679-682.
80. Martensson J., Bellomo R.: The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood Purif.* 2014; 37: 304-310.
81. Meher S., Mishra T.S., Sasmal P.K., Rath S., Sharma R., Rout B., Sahu M.K.: Role of biomarkers in diagnosis and prognostic evaluation of acute pancreatitis. *J Biomark.* 2015;519534; Doi: 10.1155/2015/519534.
82. Merrikhi A., Gheissari A., Mousazadeh H.: Urine and serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin cut-off point for the prediction of acute kidney injury. *Adv Biomed. Res.* 2014; 3: 66; Doi:10.4103/2277-9175.125847.
83. Murty M.S.N., Sharma U.K., Pandey V.B., Kankare S.B.: Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian J Nephrol.* 2013; 23: 180-183.
84. Mussap M., Cibecchini F.: Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL): clinical significance (Review). *Ligand Assay.* 2013; 18: 327-331.
85. Nash K., Hafeez A., Hou S.: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 930–936.
86. Nasir K., Ahamd A.: Clinical course of acute pancreatitis in chronic kidney disease patients in a single kidney center (PGTi) in Karachi. *Arab J Nephrol Transplant.* 2012; 5: 87-91.
87. Nath J.P., George J., Das M., Gracious N., Kumar S., Vineetha N. S.: Successful management of acute kidney injury in severe acute pancreatitis with intra-abdominal hypertension using peritoneal dialysis. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18:834; Doi: 10.4103/0972-5229.146344.
88. Nejat M., Pickering J.W., Walker R.J., Endre Z.H.: Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 3283-3289.
89. Nga H.S., Medeiros P., Menezes P., Bridi R., Balbi A., Ponce D.: Sepsis and AKI in Clinical Emergency Room patients: the role of urinary NGAL. *BioMed Res. Int.* 2015; Doi: 10.1155/2015/413751.
90. Nieminen A., Maksimov M., Mentula P., Kyhala L., Kylanpaa L., Puolakkainen P., Kemppainen E., Repo H., Salmi M.: Circulating cytokines in predicting development of severe acute pancreatitis. *Crit Care.* 2014; 18: R104.
91. Olczak T., Kubicz A., Kokot F., Duława J.: Tamm-Horsfall protein isolated from urine of pregnant and non-pregnant women has similar oligosaccharides. *Eur J Clin Invest.* 1998; 28: 475-482.
92. Otto G.P., Hurtado-Oliveros J., Chung H-Y., Knoll K., Neumann T., Muller H.J., et al.: Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in primarily related to inflammation during sepsis: a translational approach. *PlosOne.* 2015; Doi: 10.1371/journal.pone.0124429.
93. Papachristou G.I., Muddana V., Yadav D., O'Connell M., Sanders M.S., Slivka A., Whitcomb D.C.: Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE II, and CSTI Scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 435-441.

94. Pavlidis P., Crichton S., Smith J.L., Morrison D., Atkinson S., Wyncoll D., Ostermann M.: Improved outcome of severe acute pancreatitis in the intensive care unit. *Crit Care Res Prac.* 2013; Doi: 10.1155/2013/897107.
95. Pennica D., Kohr W.J., Kuang W.J., Glaister D., Aggarwal B.B., Chen E.Y., Goeddel D.V.: Identification of human uromodulin as the Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. *Science.* 1987; 236: 83-88.
96. Petejova N., Martinek A.: Acute kidney injury following acute pancreatitis: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013; 157: 105-113.
97. Pezzilli R.: How to evaluate the severity of acute pancreatitis: back to the past? *JOP.* 2012; 13: 324-325.
98. Pianta T.J., Endre Z.H., Pickering J.W., Buckley N.A., Peake P.W.: Kinetic estimation of GFR improves prediction of dialysis and recovery after kidney transplantation. *Plos One.* 2015; Doi: 10.1371/journal.pone.0125669.
99. Pilch-Kowalczyk J., Baron J.: Diagnostyka obrazowa w ostrym zapaleniu trzustki. *Postępy Nauk Med.* 2014; 24: 405-409.
100. Prajczek S., Heidenreich U., Pfaller W., Kotanko P., Lhotka K., Jennings P.: Evidence of a role uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 1896-1903.
101. Prejbisz A., Sellin L., Szwench-Pietrasz E., Woznowski M., Michałowska I., Blondin D., et al.: Smaller caliber renal arteries are a novel feature of uromodulin-associated kidney disease. *Kidney Inter.* 2015; Doi: 10.1038/ki.2015.2.
102. Rachoin J.S., Daher R., Moussallem C., Milcarek B., Hunter K., Schorr C., Abboud M., Henry P., Weisberg L.S.: The fallacy of the BUN ratio in critically ill patients. *Nephrol Dial. Transplant.* 2012; 27: 2248-2254.
103. Radosz A., Obuchowicz A.: Potencjalne znaczenie diagnostyczne lipokaliny neutrofilowej związanej z żelatynazą. *Ann Acad Med. Siles.* 2013; 67: 61-66.
104. Rakkolainen I., Vuola J.: Plasma NGAL predicts early acute kidney injury no earlier than s-creatinine or cystatin C in severely burned patients. *Burns.* 2016; 42: 322-328.
105. Reddy S., Kumar P., Valli M., Desai M.: Urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in septic versus non-septic acute kidney injury. *IAIM.* 2015; 2: 95-103.
106. Rhee H., Shin N., Shin M.J., Yang B.Y., Kim I.Y., Song S.H., Lee D.W., Lee B., Kwak I.S., Seong E.Y.: High serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are independent predictors of renal progression in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Korean J Intern Med.* 2015; 30: 354-361.
107. Risch L., Lhotka K., Meier D., Medina-Escobar P., Nydegger U.E., Risch M.: The serum uromodulin level is associated with kidney function. *Clin Chem Lab Med.* 2014; 52: 1755-1761.
108. Roggenbuck D., Reinhold D., Werner L., Schierack P., Bogdanos D.P., Conrad K.: Glycoprotein 2 antibodies in Crohn's disease. *Adv Clin Chem.* 2013; 60: 187-208.
109. Rogowska A.: Ostre zapalenie trzustki. *Postępy Nauk Med.* 2014; 27: 17-23.
110. Ronco C.: Biomarkers for acute kidney injury: is NGAL ready for clinical use? *Crit Care.* 2014; 18: 680.
111. Rupniewska-Ladyko A., Zielińska-Borkowska U.: Leczenie ciężkiej postaci ostrego zapalenia trzustki. *Postępy Nauk Med.* 2014; 8: 592-596.
112. Serafini-Cessi F., Malagolini N., Cavallone D.: Tamm-Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 658-676.
113. Schaeffer C., Santambrogio S., Perruca S., Casari G., Rampoldi L.: Analysis of uromodulin polymerization provides new insights into the mechanism, regulating ZP domain-mediated protein assembly. *Mol Biol Cell.* 2009; 20: 589-599.

114. Schanstra J.P., Zurbig P., Alkhalaf A., Argiles A., Bakker S J.L., Beige J., et al.: Diagnosis and prediction of CKD progression by assessment of urinary peptides. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26: 1999-2010.
115. Schley G., Kobarie C., Manuilova E., Rutz S., Forster C., Weyand M., Formentini I., Kientsch-Engel R., Eckardt U., Willam C.: Comparison of plasma and urine biomarkers performance in acute kidney injury. *PLOS One.* 2015;10(12):e0145042 Doi: 1371/journal.pone.0145042.
116. Schmid M., Prajczar S., Gruber L.N., Bertocchi C., Gandini R., Pfaller W., Jennings P., Joannidis M.: Uromodulin facilitates neutrophil migration across renal epithelial monolayers. *Cell Physiol Biochem.* 2010; 26: 311-318.
117. Schmidt-Ott K.M.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury-where do we stand today? *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 762-764.
118. Segarra A., de la Torre J., Ramos N., Quiroz A., Garjan M., Torres I., Azancot M.A., Lopez M., Sobrado A.: Assessing Glomerular Filtration Rate in hospitalized patients: a comparison between CKD-EPI and four cystatin C - based equations. *Clin J AM Soc Nephrol.* 2011; 6: 2411-2420.
119. Shlipak M.G., Katz R., Sarnak M.J., Fried L.F., Newman A.B., Stehman-Breen C., et al.: Cystatin C prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 237-246.
120. Shlipak M.G., Matsushita K., Arnlov J., Inker L.A., Katz R., Polkinghorne K.R., et al: Cystatin C versus creatinine in determining risk based in kidney function. *N Eng J Med.* 2013; 369: 932-943.
121. Siew E.D., Ware L.B., Ikizler T.A.: Biological markers of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 810-820.
122. Simsek A., Turgu V., Tasci A.I.: New biomarkes for the quick detection of kidney injury. *ISRN Nephrology.* 2013; Doi: 10.5402/2013/394582.
123. Singh D., Whooley M.A., Ix J.H., Ali S., Shlipak M.G.: Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 1087-1092.
124. Soto K., Papoila A.L., Coelho S., Bennett M., Rodriques B., Fidalgo P., Frade F., Devarajan P.: Plasma NGAL for the diagnosis of AKI in patients admitted from the emergency department setting. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 2053–2063.
125. Staubli S.M., Oertli D., Nebiker C.A.: Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015; 52: 273-283.
126. Steubl D., Block M., Herbst V., Nockher A., Schlumberger W., Satanovskij R., et al.: Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients. *Medicine.* 2016; 95(10): e3011 Doi.: 10.1097/MD.0000000000003011.
127. Sumitra K., Pragasam V., Sakthivel R., Kalaiselvi P., Varalakshmi P.: Beneficial effect of vitamin E supplementation on the biochemical and kinetic properties of Tamm-Horsfall glycoprotein in hypertensive and hyperoxaluric patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2005; 20: 1407-1415.
128. Sun J-K., Li W-Q., Ni H-H., Ke L., Tong Z.H., Li N., Li J.S.: A modified gastrointestinal failure score for patients with severe acute pancreatitis. *Surg Today.* 2013; 43: 506-513.
129. Thorney C., Dawney A., Cattell W.R.: Human Tamm-Horsfall glycoprotein: urinary and plasma levels in normal subjects and patients with renal disease determined by a fully validated radioimmunoassay. *Clin Sci (Lond).* 1985; 68: 529-535.
130. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S.S.: American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108:1400-1415.
131. Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D.: The meaning of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2012; 5: 187-191.

132. Vege S.S., Whitcomb D.C., Grover S.: Management of acute pancreatitis. UpToDate. 2015 Oct.
133. Weber C.K., Adler G.: From acinar cell damage to systemic inflammatory response. Current concepts in pancreatitis. *Pancreatology*. 2001; 1: 356-362.
134. Werner L., Paclik D., Fritz C., Reinhold D., Roggenbuck D., Sturm A.: Identification of pancreatic Glycoprotein 2 as an endogenous immunomodulator of innate and adaptive immune responses. *J Immunol*. 2011; 267: 88-93.
135. Wimmer T., Cohen G., Saemann M.D., Horl W.H.: Effects of Tamm-Horsfall protein on polymorphonuclear leukocyte function. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 2192-2197.
136. Wereszczyńska-Sięmiątkowska U., Siemiątkowski A.: Mediators of inflammatory and coagulation processes in acute pancreatitis – selected issues. *Postępy Nauk Med*. 2011; 24: 222-231.
137. Wereszczyńska-Sięmiątkowska U., Kosel J., Siemiątkowski A.: Biological properties of interleukin 18. *Pol Merk Lek*. 2004; 16: 279-281.
138. Wu B.U., Johannes R.S., Sun X., Tabak Y., Conwell D.L., Banks P.A.: The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008; 57: 1698-1703.
139. Wu B.U., Johannes R.S., Sun X., Conwell D.L., Banks P.A.: Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009; 137: 129-135.
140. Wu B.U., Bakker O.J., Papachristou G.I., Besselink M.G., Repas K., von Santvoort H.C., et al.: Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Arch Intern. Med*. 2011; 171: 669-676.
141. Wu C.-K.3, Lin J.-W., Caffrey J.L., Chang M.-H., Hwang J.-J., Lin Y.-S.: Cystatin C and long-term mortality among subjects with normal creatinine-based estimated glomerular filtration rates: NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey)". *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1930-1936.
142. Xiang D., Zhang H., Bai J., Ma J., Li M., Gao J., Wang C.: Clinical application of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the revised chronic kidney disease classification. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7: 7172-7181.
143. Yang C.J., Chen J., Phillips A.R.J., Windsor J.A., Petrov M.S.: Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. *Digestive Liver Dis*. 2014; 46: 446-451.
144. Yazigi F., Romanelli M.F., McCullough P.A.: Which marker should we use to assess acute renal injury. *Am Coll Cardiol*. 2011; <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2014/07/18/> [2016/06/08]
145. Zabron A., Horneffer van der Sluis V., Wadsworth C., Laird F., Gierula M., Thillainayagam A., Vlavianos P., Westaby D., Taylor-Robinson S., Edwards R.J., Khan S.: Elevated levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in bile from patients with malignant pancreatobiliary disease. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 1711-1717.
146. Zhou J., Chen Y., Liu Y., Shi S., Wang S., Li X., Zhang H., Wang H.: Urinary uromodulin excretion predicts progression of chronic kidney disease resulting from IgA nephropathy. *PLOS One*. 2013; 8: e71023.
147. Zhou M.T., Chen C-S., Chen B-C., Zhang Q-Y., Andersson R.: Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: Mechanisms and potential intervention. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 2094-2099.

9. STRESZCZENIE

Ostre zapalenie trzustki (OZT) jest jednym z najczęściej rozpoznawanych ostrych schorzeń jamy brzusznej. W ok. 80% przypadków choroba przebiega łagodnie (MAP – *mild acute pancreatitis*), jednak u pozostałych pacjentów rozwija się średnio-ciężka (MSAP – *moderately-severe acute pancreatitis*) lub ciężka postać choroby (SAP – *severe acute pancreatitis*). Wczesne rozpoznanie ciężkiego przebiegu OZT jest ważne w związku z koniecznością wdrożenia intensywnego leczenia. Obowiązujące wytyczne kliniczne szczególnie akcentują skrupulatną, powtarzaną w czasie ocenę stanu chorego, przede wszystkim w odniesieniu do rozwoju niewydolności narządowej. W przebiegu OZT może rozwinąć się m.in. niewydolność nerek, pod postacią ostrego uszkodzenia nerek (AKI – *acute kidney injury*). Śmiertelność pacjentów z OZT, u których doszło do rozwoju AKI, jest 5-10 krotnie wyższa w porównaniu do pacjentów bez tego powikłania. Do diagnostyki AKI stosuje się aktualnie kryteria RIFLE oraz KDIGO, które opierają się głównie na ocenie zmian stężenia kreatyniny w surowicy oraz diurezy w czasie. Ograniczona wartość tych wskaźników skłania jednak do poszukiwania nowych markerów ostrego uszkodzenia nerek.

Celem niniejszej pracy była ocena użyteczności diagnostycznej wskaźników funkcji nerek oznaczanych w ciągu pierwszych 72 godzin rozwoju choroby w prognozowaniu przebiegu OZT oraz w rozpoznaniu AKI wnikającego OZT. Ocenie poddano wskaźniki rutynowe (stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy) oraz rzadziej stosowane (stężenie cystatyny C w surowicy, wskaźniki filtracji kłębuszkowej - eGFR szacowane w oparciu o stężenia kreatyniny i cystatyny C w surowicy oraz kinetyczny eGFR i wskaźnik mocznik/kreatynina), nowoczesne (stężenie lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofili w moczu - uNGAL), a także dotąd nie oceniane w kontekście AKI w przebiegu OZT (stężenie uromoduliny w surowicy). Ocenę użyteczności diagnostycznej prowadzono przy użyciu krzywych ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

Badaniem objęto 66 dorosłych chorych hospitalizowanych i leczonych z powodu OZT w Oddziale Chirurgicznym Szpitala Powiatowego w Suchej Beskidzkiej. OZT rozpoznawano i klasyfikowano zgodnie z obowiązującymi kryteriami (*Revised Atlanta Classification 2012*). AKI diagnozowano w oparciu o zmiany stężenia kreatyniny w surowicy i diurezę, zgodnie z kryteriami KDIGO. Materiał do badania stanowiła krew pełna pobierana na wersenian dwupotasowy, surowica oraz mocz uzyskane od chorych w ciągu pierwszych 24, 48 i 72 godzin trwania OZT.

Najwyższe stężenia tradycyjnych wskaźników stosowanych w ocenie funkcji nerek, tzn. mocznika i kreatyniny w surowicy zaobserwowano u badanych pacjentów w pierwszych 24 godzinach trwania OZT. W kolejnych dobach badania stężenia tych wskaźników były istotnie niższe. Pacjenci z AKI wykazywali znamienne wyższe stężenia mocznika, kreatyniny i cystatyny C w surowicy, niższe wartości eGFR (wg wszystkich ocenianych w badaniu wzorów, w tym kinetycznego eGFR) oraz wyższe stężenia uNGAL i wartości wskaźnika uNGAL do kreatyniny (uNGAL/uCr) w ciągu całego badania. Pacjenci z cięższym przebiegiem OZT również wykazywali wyższe stężenia mocznika, kreatyniny i cystatyny C w surowicy oraz niższe wartości eGFR w pierwszej i drugiej dobie badania. W ciągu całego badania u tych pacjentów obserwowano wyższe stężenia uNGAL i wyższe wartości wskaźnika uNGAL/uCr. W ciągu całego badania bardzo silnie skorelowane ze sobą były stężenia kreatyniny, mocznika i cystatyny C w surowicy oraz wartości eGFR wyliczane wg wszystkich ocenianych wzorów, również kinetyczny eGFR. Słabsze, choć również istotne statystycznie korelacje z wymienionymi wyżej wskaźnikami wykazano dla stężenia uromoduliny w surowicy oraz dla współczynnika uNGAL/uCr. Przeprowadzona analiza krzywych ROC wykazała, że większość badanych wskaźników (mocznik, kreatynina, cystatyna C i eGFR szacowany wg ocenianych wzorów) posiada pewną wartość dyskryminacyjną między łagodną a ciężką postacią OZT, ale nie wykazuje satysfakcjonującej czułości i swoistości diagnostycznej. Jedynie użyteczność diagnostyczna oznaczeń uNGAL i wskaźnika uNGAL/uCr w rozpoznaniu SAP była wyższa niż obserwowana dla białka C-reaktywnego, szczególnie w pierwszej dobie badania. Oznaczenie uNGAL charakteryzowało się także najlepszą użytecznością w rozpoznaniu AKI, przy czym najwyższe wartości pola pod krzywą ROC obserwowano również w pierwszej dobie.

Oznaczanie uNGAL oraz uNGAL/uCr w pojedynczej porcji moczu, zwłaszcza w pierwszej dobie OZT, wydaje się być dobrym narzędziem w ocenie uszkodzenia nerek, ale też w prognozowaniu ciężkości przebiegu ostrego zapalenia trzustki. Należy podkreślić, że jest to badanie nieinwazyjne, a ze względu na metodykę oznaczeń, możliwe do szerokiego wprowadzenia jako badanie rutynowe. Oznaczanie stężenia cystatyny C w surowicy krwi stanowi użyteczne klinicznie narzędzie w prognozowaniu wystąpienia AKI w okresie pierwszych 24 godzin trwania choroby, jednak nie przewyższa użyteczności diagnostycznej stosowanych rutynowo markerów funkcji nerek, w szczególności stężenia kreatyniny w surowicy.

10. SUMMARY

Acute pancreatitis (AP) is one of the most commonly diagnosed acute diseases of the abdomen. In about 80% of cases, the disease is mild (mild acute pancreatitis, MAP), but the remaining patients develop the moderately severe (MSAP) or severe acute pancreatitis (SAP). Early diagnosis of the severe course of AP is important, as it demands an intensive treatment. Current clinical guidelines emphasize the importance of detailed, repeated clinical assessment of patient's state, in particular regarding the development of organ failure. In course of AP, among others, kidney failure may develop, presenting initially as acute kidney injury (AKI). Among the AP patients with AKI, mortality rates are 5-10-times higher as compared to patients without the complication. The diagnosis of AKI currently relies on RIFLE or KDIGO criteria, and is based on dynamic changes in serum creatinine concentrations and diuresis. However, the diagnostic accuracy of these markers is insufficient, which causes the need to search for novel biomarkers of AKI.

The aim of the study was to evaluate the diagnostic utility of markers used to assess kidney function, measured during the first 72 hours of AP, in the prognosis of AP severity and in the diagnosis of AKI development as a complication of AP. The studied markers included both the routinely used (urea and creatinine serum concentrations), more rarely used (cystatin C serum concentrations, estimated glomerular filtration rate - eGFR based on serum creatinine and cystatin C, kinetic eGFR, and urea to creatinine ratio), and novel ones (urine neutrophil gelatinase-associated lipokalin, uNGAL). Additionally, serum uromodulin concentrations were assessed, that have never been studied before in the context of AKI complicating AP. The assessment of diagnostic utility was based on receiver operating characteristic (ROC) curves analysis.

The study included 66 adult patients who were admitted with AP and treated in Surgery Department of District Hospital in Sucha Beskidzka. AP was diagnosed and classified according to current guidelines (Revised Atlanta Classification, 2012). AKI was diagnosed based on the changes in serum creatinine concentrations and diuresis, according to KDIGO guidelines. The studied material included EDTA-anticoagulated blood, serum and urine that were taken from patients at first 24, 48, and 72 hours of AP course.

The concentrations of routine markers of kidney function, i.e. urea and creatinine, were highest during first 24 hours of AP, with significant decrease observed on subsequent days. During the study, patient with AKI had significantly higher serum concentrations of urea, creatinine and cystatine C, lower eGFR values (as calculated according to all studied

equations, including the kinetic one), and higher urine concentrations of NGAL and urine NGAL to creatinine ratios (uNGAL/uCr). Also, patients with severe course of AP had higher serum urea, creatinine and cystatin C, and lower eGFR on first and second days of the study. Significantly higher uNGAL and uNGAL/uCr were observed among patients with severe AP during the entire study. Serum concentrations of creatinine, urea and cystatin C, as well as eGFR values (according to all studied equations, including kinetic eGFR) were highly correlated with each other on all days of the study. Weaker, but also significant correlations were observed between the above markers and serum uromodulin concentrations as well as uNGAL/uCr. In ROC curves analysis, the majority of studied markers (urea, creatinine, cystatin C, eGFR calculated with all equations) presented moderate diagnostic utility to differentiate between mild and severe AP, however, the diagnostic sensitivities and specificities were unsatisfactory. Only uNGAL and uNGAL/uCr enabled the diagnosis of severe course of AP with accuracy higher than observed for C-reactive protein (CRP), especially during first 24 hours of AP. Urine NGAL concentrations were also characterized by the highest accuracy for diagnosis of AKI, with the highest values of area under the ROC curve observed on first day of the study.

The assessment of uNGAL and uNGAL/uCr in a single urine sample, especially during first 24 hours of AP, seems a good method of both evaluation of kidney injury and prediction of the course of AP. It should be stressed that the tests are non-invasive, and considering the methodology of measurements, they may be easily introduced to use in routine laboratories. Serum cystatin C is also useful in prediction of AKI development during first 24 hours of AP, however, its diagnostic accuracy is not significantly better than observed for routinely used markers of kidney function, especially serum creatinine.

11. SPIS TABEL i RYCIN

Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy chorych z OZT.....	20
Tabela 2. Czynniki etiologiczne OZT w badanej grupie.....	20
Tabela 4. Wartości referencyjne w oznaczeniach morfologii krwi obwodowej.	22
Tabela 5. Rutynowe badania biochemiczne i immunochemiczne wykonane w surowicy krwi – metodyka i wartości referencyjne.	22
Tabela 5 cd. Rutynowe badania biochemiczne i immunochemiczne wykonane w surowicy krwi – metodyka i wartości referencyjne.	23
Tabela 5 cd. Rutynowe badania biochemiczne i immunochemiczne wykonane w surowicy krwi – metodyka i wartości referencyjne.	24
Tabela 6. Zakres wartości referencyjnych badanych wskaźników oceny funkcji nerek oznaczanych w pojedynczej porcji moczu.	26
Tabela 7. Wartości wybranych wskaźników laboratoryjnych oznaczone w całej grupie badanej w kolejnych dobach trwania OZT	29
Tabela 8. Porównanie wybranych parametrów laboratoryjnych u chorych z MAP oraz MSAP+SAP po 24 godzinach od rozpoczęcia OZT	32
Tabela 9. Porównanie wybranych parametrów laboratoryjnych u chorych z MAP oraz MSAP+SAP po 48 godzinach od rozpoczęcia OZT	35
Tabela 9 cd. Porównanie wybranych parametrów laboratoryjnych u chorych z MAP oraz MSAP+SAP po 48 godzinach od rozpoczęcia OZT	36
Tabela 10. Porównanie wybranych parametrów laboratoryjnych u chorych z MAP oraz MSAP+SAP po upływie 72 godzin od rozpoczęcia OZT	38
Tabela 10 cd. Porównanie wybranych parametrów laboratoryjnych u chorych z MAP oraz MSAP+SAP po upływie 72 godzin od rozpoczęcia OZT	39
Tabela 11. Wyniki wybranych badań laboratoryjnych u chorych z OZT w grupie z AKI oraz bez AKI po 24 godzinach od rozpoczęcia choroby.....	41
Tabela 11 cd. Wyniki wybranych badań laboratoryjnych u chorych z OZT w grupie z AKI oraz bez AKI po 24 godzinach od rozpoczęcia choroby.....	42
Tabela 12. Wyniki wybranych badań laboratoryjnych u chorych z OZT w grupie z AKI oraz bez AKI po 48 godzinach od rozpoczęcia choroby.....	43
Tabela 12 cd. Wyniki wybranych badań laboratoryjnych u chorych z OZT w grupie z AKI oraz bez AKI po 48 godzinach od rozpoczęcia choroby.....	44

Tabela 13. Wyniki wybranych badań laboratoryjnych u chorych z OZT w grupie z AKI oraz bez AKI po 72 godzinach od rozpoczęcia choroby.....	46
Tabela 13 cd. Wyniki wybranych badań laboratoryjnych u chorych z OZT w grupie z AKI oraz bez AKI po 72 godzinach od rozpoczęcia choroby.....	47
Tabela 14. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem kreatyniny w surowicy a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.	55
Tabela 15. Analiza korelacji pomiędzy eGFR wg wzoru MDRD a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.	56
Tabela 16. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem cystatyny C w surowicy a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.	57
Tabela 17. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem uromoduliny w surowicy a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.	58
Tabela 18. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem mocznika w surowicy a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.	60
Tabela 19. Analiza korelacji pomiędzy wartością wskaźnika BCR w surowicy a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.	61
Tabela 20. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem uNGAL w moczu a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.	63
Tabela 21. Analiza korelacji pomiędzy wartością wskaźnika uNGAL/uCr w moczu oraz wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.....	63
Tabela 22. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem albuminy w moczu a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.	65
Tabela 23. Analiza korelacji pomiędzy wartością wskaźnika uACR w moczu a wybranymi wskaźnikami funkcji nerek w ciągu pierwszych 72 godzin trwania OZT.	65
Tabela 24. Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych wskaźników funkcji nerek w okresie pierwszych 3 dni badania w rozpoznawaniu cięższych postaci OZT (MSAP+SAP). 70	
Tabela 24 cd. Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych wskaźników funkcji nerek w okresie pierwszych 3 dni badania w rozpoznawaniu cięższych postaci OZT (MSAP+SAP). 71	
Tabela 25. Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych wskaźników funkcji nerek w okresie pierwszych 3 dni badania w rozpoznawaniu postaci OZT z AKI	73
Tabela 25 cd. Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych wskaźników funkcji nerek w okresie pierwszych 3 dni badania w rozpoznawaniu postaci OZT z AKI	74
Tabela 26. Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych białek ostrej fazy w okresie pierwszych 3 dni badania w rozpoznawaniu cięższych postaci ostrego zapalenia trzustki (MSAP+SAP).....	77

Tabela 27. Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych białek ostrej fazy w okresie pierwszych 3 dni badania w rozpoznawaniu AKI..... 78

Tabela 28. Związki między wiekiem chorych z OZT a wybranymi danymi klinicznymi 80

Tabela 29. Analiza korelacji pomiędzy wybranymi wskaźnikami a wiekiem w okresie pierwszych 72 godzin trwania OZT 80

Spis rycin

Rycina 1. Porównanie średnich wartości eGFR wyliczonego wg wzorów MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI _{cys} oraz CKD-EPI _{kr-cys} u chorych z MAP i MSAP+SAP po upływie pierwszych 24 godzin	34
Rycina 2. Porównanie średnich wartości eGFR wyliczonego wg wzorów MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI _{cys} oraz CKD-EPI _{kr-cys} oraz KeGFR u chorych z MAP i MSAP+SAP po upływie 48 godzin	37
Rycina 3. Porównanie średnich wartości eGFR wyliczonego wg wzorów MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI _{cys} oraz CKD-EPI _{kr-cys} oraz kinetycznego KeGFR u chorych z łagodną (MAP) i ciężką postacią OZT (MSAP+SAP) po 72 godzinach trwania choroby.	40
Rycina 4. Porównanie średnich wartości eGFR wg wzorów MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI _{cys} oraz CKD-EPI _{kr-cys} po 24 godzinach od rozpoczęcia OZT u chorych z AKI i bez AKI.....	43
Rycina 5. Porównanie średnich wartości eGFR wg wzorów MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI _{cys} , CKD-EPI _{kr-cys} oraz KeGFR po 48 godzinach trwania OZT u chorych z AKI i bez AKI	45
Rycina 6. Porównanie średnich wartości eGFR wg wzorów MDRD, CKD-EPI, CKD-EPI _{cys} , CKD-EPI _{kr-cys} oraz KeGFR po 72 godzinach trwania OZT u chorych z AKI i bez AKI	48
Rycina 7. Porównanie wartości mediany stężeń białka CRP u chorych z łagodną (MAP) oraz ciężką postacią OZT (MSAP+SAP) w kolejnych 3 dobach obserwacji.	49
Rycina 8. Porównanie wartości mediany stężeń białka CRP u chorych z OZT z objawami AKI oraz bez AKI w kolejnych 3 dobach obserwacji chorego.	50
Rycina 9. Porównanie wartości mediany stężeń albuminy w surowicy u chorych z łagodną (MAP) oraz ciężką postacią OZT (MSAP+SAP) w kolejnych 3 dobach obserwacji.	51
Rycina 10. Porównanie wartości mediany stężeń albuminy w surowicy u chorych z OZT z objawami AKI oraz bez AKI w kolejnych 3 dobach obserwacji	51
Rycina 11. Porównanie wartości mediany stężeń cystatyny C w surowicy u chorych z łagodną (MAP) oraz ciężką postacią OZT (MSAP+SAP) w kolejnych 3 dobach obserwacji.	52
Rycina 12. Porównanie wartości mediany stężeń cystatyny C w surowicy u chorych z OZT z objawami AKI oraz bez AKI w kolejnych 3 dobach obserwacji.	53
Rycina 13. Porównanie wartości mediany stężeń uromoduliny w surowicy u chorych z łagodną (MAP) oraz ciężką postacią OZT (MSAP+SAP) w kolejnych 3 dobach obserwacji.	54
Rycina 14. Porównanie wartości mediany stężeń uromoduliny w surowicy u chorych z OZT z objawami AKI oraz bez AKI w kolejnych 3 dobach obserwacji.	54
Rycina 15. Zależności między stężeniem kreatyniny w surowicy oraz wartością eGFR wg CKD-EPI a stężeniem cystatyny C w surowicy chorych z OZT w drugiej dobie badania.....	58

Rycina 16. Zależności między stężeniami kreatyniny i cystatyny C w surowicy oraz wartościami eGFR wg CKD-EPI i wg CKD-EPI _{cys} a stężeniem uromoduliny w surowicy chorych z OZT po 48 godzinach od rozpoczęcia choroby	59
Rycina 17. Zależności między stężeniami kreatyniny i cystatyny C w surowicy oraz wartościami eGFR wg CKD-EPI i wg CKD-EPI _{cys} a wartością wskaźnika BCR u chorych z OZT po 48 godzinach od rozpoczęcia choroby	62
Rycina 18. Zależności między wartością wskaźnika uNGAL/uCr a stężeniem cystatyny C w surowicy, wartościami eGFR wg CKD-EPI i wg CKD-EPI _{cys} oraz wartością wskaźnika uACR u chorych z OZT po 48 godzinach od rozpoczęcia choroby	64
Rycina 19. Zależności między wartością wskaźnika uACR a stężeniem kreatyniny w surowicy i wartością eGFR wg CKD-EPI u chorych z OZT po 48 godzinach od rozpoczęcia choroby	66
Rycina 20. Zależności między wartością KeGFR a stężeniami kreatyniny i cystatyny C w surowicy, wartościami eGFR wg CKD-EPI i CKD-EPI _{cys} , stężeniem uromoduliny w surowicy oraz wartością wskaźnika uNGAL/uCr (F) u chorych z OZT po 48 godzinach od rozpoczęcia choroby	67
Rycina 21. Porównanie użyteczności diagnostycznej wybranych parametrów w różnicowaniu MAP względem MSAP+SAP po 24 i 48 godzinach od rozpoczęcia OZT. Krzywe ROC dla stężenia kreatyniny w surowicy, eGFR wg CKD-EPI, eGFR wg CKD-EPI _{cys} i KeGFR. Krzywe ROC dla uNGAL i uNGAL/uCr	72
Rycina 22. Porównanie użyteczności diagnostycznej wybranych parametrów w rozpoznaniu AKI u pacjentów z OZT po 24 i 48 godzinach od rozpoczęcia choroby. Krzywe ROC dla stężenia kreatyniny w surowicy, eGFR wg CKD-EPI, eGFR wg CKD-EPI _{cys} i KeGFR. Krzywe ROC dla uNGAL i uNGAL/uCr	75
Rycina 23. Porównanie użyteczności diagnostycznej albuminy, CRP i cystatyny C w różnicowaniu MAP względem MSAP+SAP oraz w rozpoznaniu AKI u pacjentów z OZT po 24 i 48 godzinach od rozpoczęcia choroby	79

12. ZAŁĄCZNIK NR 1

Tabela 1A.

Tomograficzny wskaźnik ciężkości ostrego zapalenia trzustki (CTSI).⁹⁹

Morfologia trzustki		Punkty
A	prawidłowy obraz trzustki	0
B	zapalenie ograniczone do trzustki	1
C	łagodne zmiany zapalne w obrębie trzustki i tkankach okołotrzustkowych	2
D	zmiany zapalne obejmujące tkanki okołotrzustkowe, ale ograniczające się do jednego zbiornika płynowego	3
E	mnogie lub rozległe zbiorniki płynowe zlokalizowane poza trzustką lub ropień	4
Martwica		
brak		0
< 30% trzustki		2
30-50% trzustki		4
>50% trzustki		6

Tabela 1B.

Zmodyfikowany przez Morteale tomograficzny wskaźnik ciężkości (CTSI).⁹⁹

Morfologia trzustki w TK	Punkty
prawidłowy obraz trzustki w TK	0
zmiany w mięszu trzustki ze zmianami okołotrzustkowymi lub bez nich	2
trzustkowe lub okołotrzustkowe zbiorniki płynu i/lub martwica tłuszczu okołotrzustkowego	4
Martwica	
brak	0
≤30%	2
>30%	4
Powikłania narządowe w TK	
brak powikłań	0
wysięk opłucnowy, wodobrzusze, powikłania naczyniowe, powikłania mięszowe, zajęcie przewodu pokarmowego	2
CTSI zmodyfikowana wg Morteale (0-10 pkt.) = morfologia trzustki w TK + ocena martwicy + powikłania narządowe postać łagodna: (od 0-2 punktów); postać średnio-ciężka: (od 4-6 punktów); postać ciężka: (od 8-10 punktów)	

Tabela 1C.Klasyfikacja EPIC (0-7 pkt.).⁹⁹

Płyn w jamach opłucnowych	Punkty
brak	0
jednostronny	1
obustronny	2
Płyn w jamie brzusznej (okołowątrowo, okołosiedzionowo, międzypętlowo, w miednicy)	
brak	0
w pojedynczej lokalizacji	1
w więcej niż jednej lokalizacji	2
Zapalenie w przestrzeni zaotrzewnowej	
brak	0
jednostronnie	1
obustronnie	2
Zapalenie w obrębie krezki	
brak	0
obecne	1

Tabela 2.Kryteria Ransona.¹⁴

W chwili przyjęcia	W ciągu 48 godzin
Wiek >55 lat	Obniżenie hematokrytu >10%
Liczba krwinek białych >16x10 ³ /μL	Wzrost stężenia mocznika >1,8 mmol/L
Glukoza we krwi > 11,1 mmol/L	Wapń w surowicy < 2,0 mmol/L
Aktywność LDH w surowicy > 350 U/L	PaO ₂ < 60 mmHg
Aktywność AST w surowicy > 250 U/L	Niedobór BE >- 4mmol/L
	Sekwestracja płynów > 6 litrów

Tabela 3.System klasyfikacji ciężkości wg Glasgow.¹⁴

Glasgow ciągu 48 godzin od przyjęcia na oddział
Wiek > 55 lat
Liczba krwinek białych > $15 \times 10^3 / \mu\text{L}$
$\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg (8 kPa)}$
LDH w surowicy > 600 U/L
AST w surowicy > 200 U/L
Albumina w surowicy < 32 g/L
Wapń w surowicy < 2,0 mmol/L
Glukoza w surowicy > 10,0 mmol/L
Mocznik w surowicy > 16,0 mmol/L
CRP > 150 mg/L

Tabela 4.Klasyfikacja APACHE II.¹⁴**A – punktacja fizjologiczna**

Zmienne fizjologiczne	Wskaźnik nadmiernie wysoki				0	Wskaźnik nadmiernie niski			
	+4	+3	+2	+1		+1	+2	+3	+4
Temperatura w odczynie (°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Ciepłota tętnicza (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Tętno/min.	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Oddech/min.	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Utlenianie krwi*									
SiF0 ₂ >0,5 A-a D0 ₂	≥500	350-499	200-349		<200				
SiF0 ₂ <0,5 PaO ₂ mmHg					PaO ₂ >70	61-70		55-60	<55
pH krwi tętniczej	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Natremia (mmol/l)	180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Kaliemia (mmol/l)	≥7.0	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Kreatynina we krwi (μmol/l)	≥350	200-340	150-190		60-140		<60		
Hematokryt	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20

(%)									
WBC/mm ³	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1,0
Dwuwęglany we krwi żylny**	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Razem A									
*SiFiO ₂ >20% (0,5) wykorzystuje różnicę utlenowania krwi kapilarnej A-aD0 ₂ ; SiF0 ₂ <20 (0,5) wykorzystuje ciśnienie parcjale tlenu we krwi tętniczej (Pa0 ₂ mmHg)									
** Nie stosować, jeśli nie dysponuje się oznaczeniem gazometrii									

B- ocena śpiączki w skali Glasgow

<u>a. Otwieranie oczu</u>	
samoistne	4
na żądanie	3
pod wpływem bólu	2
brak reakcji	1
<i>razem (a)</i>	
<u>b. Odpowiedź motoryczna</u>	
samoistna	6
na żądanie	5
dostosowana	4
niedostosowana	3
wyprostna	2
brak reakcji	1
<i>razem (b)</i>	
<u>c. Odpowiedź słowna</u>	
zła orientacja	5
niejasna	4
majająca	3
niezrozumiała	2
brak odpowiedzi	1
<i>razem (c)</i>	

Razem B=15-(a+b+c)

C- ocena wieku

<44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
>75	6
Razem C	

D- wcześniej występujące osłabienie funkcji

Jeżeli u chorego występowały wcześniej cechy przewlekłej ciężkiej niewydolności wątroby, układu krążenia, oddechowego, nerek (wymagająca dializy) lub odpornościowego należy mu dodać:

- 5 punktów w przypadku pilnej hospitalizacji z lub bez interwencji chirurgicznej
- 2 punkty w przypadku planowanej operacji

Razem D**Ocena APACHE II=A+B+C+D**

Skala APACHE II	Odsetek śmiertelności	Odsetek OZT o ciężkim przebiegu
0-4	0	0
5-9	0	10
10-14	40	5
15-19	67	37
20-24	100	75
>24	100	100

Czułość określania ciężkości: 82%, specyficzność: 74%

*APACHE II maksymalnie>9 w czasie 3 pierwszych godzin

Tabela 5.Skala BISAP.¹⁰⁹

Parametr	Kryterium
stężenie BUN	>25 mg/dL (mocznik >8,93 mmol/L)
stan świadomości	upośledzony (<15 pkt. w skali Glasgow Coma Score)
SIRS	obecny
wiek pacjenta	>60 lat
wysięk opłucnowy	obecny w badaniu obrazowym
za każdy spełniony punkt pacjent uzyskuje 1 pkt. (łącznie 0-5 pkt.). powyżej >3 pkt wskazuje na ciężką postać OZT	

Tabela 6.Ocena niewydolności narządowej wg skali Marshalla.⁸

Oceniany układ	Score				
	0	1	2	3	4
Oddechowy [PaO ₂ /FiO ₂]	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Nerkowy					
kreatynina w surowicy [μmol/L]	≤134	134-169	170-310	311-439	>439
kreatynina w surowicy [mg/L]	<1,4	1,4-1,8	1,9-3,6	3,6-4,9	>4,9
Sercowo-naczyniowy	>90	<90	<90	<90	<90
[ciśnienie skurczowe]*		reakcja na płyny	brak reakcji na płyny	pH<7,3	pH<7,2

*bez leków inotropowych

Obecność 2 lub większej liczby w jakimkolwiek układzie świadczy o niewydolności narządowej.

Punktacja dla pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zależy od stopnia dalszego pogorszenia funkcji nerek.

Tabela 7.Klasyfikacja stopnia zaawansowania AKI wg KDIGO 2012.⁶¹

Stadium I	Stadium II	Stadium III
Wzrost sCr o 1,5-1,9 x lub sCr > 0,3mg/dl (26,5ug/l)	Wzrost sCr o 2–2,9 x	Wzrost sCr o 3 x lub więcej lub sCr > /= 4mg/dl (354µg/L)
Diureza <0,5ml/kg/godz. przez 6 – 12 godzin	Diureza <0,5ml/kg/godz. przez >=12 godzin	Diureza < 0,3ml/kg/godz. przez >=24 godz. lub bezmocz przez >= 12 godz. lub rozpoczęte leczenie nerkozastępcze

sCr – kreatynina w surowicy