Jēkabs Krastiņš

**NIERU FUNKCIONĀLĀ UN STRUKTURĀLĀ
BOJĀJUMA MARKIERU PERIOPERATĪVĀ
DINAMIKA BĒRNIEM AR IEDZIMTĀM
SIRDSKAITĒM PĒC TO KOREKCIJAS
MĀKSLĪGĀ ASINSRITĒ**

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai
Specialitāte – anestezioloģija un reanimatoloģija

Rīga, 2019

Jēkabs Krastiņš

NIERU FUNKCIONĀLĀ UN STRUKTURĀLĀ BOJĀJUMA
MARĶIERU PERIOPERATĪVĀ DINAMIKA BĒRNIEM AR
IEDZIMTĀM SIRDSKAITĒM PĒC TO KOREKCIJAS
MĀKSLĪGĀ ASINSRITĒ

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – anestezioloģija un reanimatoloģija

Rīga, 2019

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātē, Bērnu KUS Anestezioloģijas un intensīvās terapijas, bērnu kardioloģijas un sirds ķirurģijas klīnikā

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. habil. med. profesors **Aigars Pētersons**, Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. profesors **Aivars Pētersons**, Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. profesors **Vilnis Dzērve**, Latvijas Universitāte

Dr. med. asociētais profesors **Harijs Čerņevskis**, Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

PhD. profesors **Eric Hoste**, Ģentes Universitāte, Beļģija

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2019. gada 15. janvārī plkst. 14.00 Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
www.rsu.lv

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. asociētā profesore **Iveta Dzīvīte-Krišāne**

SATURS

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI.....	4
IEVADS	6
Pētījuma mērķis	7
Uzdevumi.....	7
Hipotēzes	7
Tēmas aktualitāte	8
Zinātniskā novitāte.....	9
1. MATERIĀLS UN METODES.....	10
1.1. Ieslēgšanas un izslēgšanas kritēriji.....	10
1.2. Pētījuma dizains	11
1.3. Analīžu savākšana un apstrāde.....	12
1.4. Anestēzija un mākslīgā asinsrite	13
1.5. Hipotensijas novērtēšana operācijas laikā.....	14
1.6. Šķidruma balansa aprēķini	15
1.7. Novērošana pēc operācijas	16
1.8. Statistikas metodes	18
2. REZULTĀTI	20
2.1. Kohortas raksturojums	20
2.2. Biomarkieru ekspresija.....	24
2.3. Biomarkieru specifitāte un jutība	27
2.4. ANB iznākums	32
3. DISKUSIJA	36
SECINĀJUMI	44
IZMANTOTĀ LITERATŪRA.....	45
PROMOCIJAS DARBA REZULTĀTU PREZENTĀCIJA	49
PATEICĪBAS	52

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

ACS	Abdominālā nodalījuma sindroms
ADQI	<i>Acute dialysis quality initiative</i>
AKIN	<i>Acute kidney injury network</i>
ANB	Akūts nieru bojājums
ARF	Akūta nieru mazspēja
ATN	Akūta kanālišu nekroze
AUC	Platība zem līknes
CHD	Iedzimta sirdskaite
CI	Ticamības intervāls
ClCr	Kreatinīna klīrenss
CRRT	Nepārtraukta nieru aizstājējterapija
CSA-AKI	Ar sirds ķirurģiju saistīts ANB
CVP	Centrālais venozais spiediens
Cys C	Cystatin C
eClCr	Aprēķinātais ClCr
FABP	<i>Fatty-acid-binding protein</i>
FeNa	Na ekskrēcijas frakcija
FeUrea	Urea ekskrēcijas frakcija
FST	Furosemīda stresa tests
GFR	Kamolišu filtrācijas ātrums
GST- π	<i>Placental glutathione S-transferase</i>
HD	Hemodialīze
IAH	Intraabdominālā hipertensija
IAP	Intraabdominālais spiediens
IGFBP-7	<i>Insulin-like growth factor-binding protein 7</i>
IHD	Intermitējoša hemodialīze
IL-18	Interleikīns -18
IL-6	Interleikīns-6
IQR	Kvartīļu diapazons
KDIGO	<i>Kidney diseases improving global outcome</i>

KIM-1	<i>Kidney injury molecules-1</i>
LCOS	Zemas sirds izsviedes sindroms
LD	Cilpas diurētīķis
LOS	Uzturēšanās ilgums slimnīcā
MA	Mākslīgā asinsrite
MAP	Vidējais arteriālais spiediens
MODS	Multiplu orgānu disfunkcijas sindroms
MV	Mākslīgā ventilācija
NAT	Nieru aizstājējterapija
NGAL	<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i>
OR	Izredžu attiecība
PD	Peritoneālā dialīze
PICU	<i>Pediatric intensive care unit</i>
POD	Pēcoperācijas diena
RACHS-1	<i>Risk assesement for congenital heart surgery-1</i>
RBF	Nieru asins plūsma
RIFLE	<i>Risk, injury, failure, loss of functions, end-stage renal disease</i>
ROC	ROC līkne
RVO ₂	Skābekļa patēriņš nierēs
ŠB	Šķidruma balanss
SCr	Kreatinīns serumā
SCys C	Cystatin C serumā
SD	Standartnovirze
ŠB	Šķidruma balanss
TBW	Kopējais ūdens saturs
TIMP-2	<i>Tissue metallopeptidase inhibitor 2</i>
uCys C	Cystatin C urīnā
UF	Ultrafiltrācija
UMS	Urine mikroskopijas indekss
uNGAL	NGAL urīnā
UO	Diurēze
VIS	<i>Vasoactive inotrope score</i>

IEVADS

Nieres piedalās visos organisma iekšējos procesos, lai saglabātu visaptverošu homeostāzi. Nieres saņem 20% no sirds izviedes un ir centrs daudzskaitlīgiem homeostāzes kontroles mehānismiem, tajā skaitā ūdens un elektrolītu balansam, eritropoēzei, asinsvadu tonusam, skābju-sārņu līdzsvaram, glikozes metabolismam un asistē detoksikācijas un medikamentu un metabolītu ekskrēcijā. Nieres uztur saziņu ar citiem orgāniem, kā sirds, plaušas, smadzenes, tievās zarnas un aknas [1], un kompensē iekšējo vidi, kad šo orgānu funkcijas tiek traucētas. Ķirurģisko operāciju laikā, kad nieres tiek bojātas, metabolā un hemodinamiskā kontrole tiek pārtraukta. Progress ķirurģiskajās tehnikās un medicīnas tehnoloģijās, medicīnas ierīcēs un anestēzijas procedūrās atļāvis klīnicistiem veikt orgānu transplantācijas, ievietot mākslīgas ierīces, un veikt sarežģītas ķirurģiskas operācijas, kuras pavisam nesen bija pārāk riskantas, lai tās veiktu. Tagad, vairāk kā 200 miljonu ķirurģiskās operācijas tiek veiktas visa pasaulē. Tomēr hospitalizāciju skaits, kas ietver ANB ir pieaudzis un sasniedzis epidēmijas apmērus ar vairāk kā astoņkārtīgu pieaugumu pēdējos 10 gados [2]. Tā kā nieres ir centrālais orgāns iekšējās vides stabilitātes uzturēšanā, operācijas, kas komplicējas ar ANB ir saistītas ar lielāku pēcoperācijas mirstību, garāku uzturēšanās laiku slimnīcā un lielākām izmaksām.

Pediatriskie pacienti veido ideālu un informatīvu populāciju nieru biomarkieru pētīšanai, jo bērniem nepiemīt pieaugušajiem raksturīgie jaucefaktori, kas apgrūtina līdzīgu pētījumu veikšanu pieaugušajam kā diabēts, ateroskleroze un nefrotoksīnu lietošana [3].

Pētījuma mērķis

Pētījuma mērķis bija pētīt nieru funkcionālā un strukturālā bojājuma marķieru perioperatīvo dinamiku, lai identificētu bērniem piemērotu, jutīgu marķieri agrīnai nieru disfunkcijas diagnostikai pēc sirdsrites korekcijas mākslīgā asinsritē.

Uzdevumi

1. Noteikt ANB prevalenci un smaguma pakāpi bērniem pēc sirdsrites korekcijas mākslīgā asinsritē, izmantojot KDIGO kritērijus.
2. Noteikt diagnostisko precizitāti un izšķirtspēju nieru funkcionālā un strukturālā bojājuma marķieriem:
 - NGAL
 - Cystatin C
3. Pētīt pēcoperācijas šķidruma balansu un tā saistību ar nieru disfunkciju.
4. Izvērtēt intraoperatīvās hipotensijas lomu pēcoperācijas ANB attīstībā.
5. Izvērtēt agrīnos klīniskos iznākumus bērniem ar ANB pēc sirdsrites korekcijas mākslīgā asinsritē.
6. Izstrādāt algoritmu ANB diagnostikai un terapijai, kas balstīts uz pēcoperācijas šķidruma balansu.

Hipotēzes

1. Šķidruma balanss atspoguļo izmaiņas nieru funkcijās, tādējādi to varētu izmantot kā pēcoperācijas nieru disfunkcijas marķieri.

2. Sistēmiskais arteriālais spiediens ir noteicošais skābekļa piegādei nierēm un intraoperatīva hipotensija ir saistīta ar pēcoperācijas ANB.

Tēmas aktualitāte

Lai gan pētīta vairāk kā pusgadsimtu ANB joprojām ir nozīmīga veselības aprūpes problēma arī šodien. Bez tam ANB incidence pieaug. Pētījumā, kas balstīts uz lielu administratīvu datu bāzi par stacionārā uzņemto pacientu skaitu no 1992. gada līdz 2001. gadam, Xue et al. pierādīja ANB pieaugumu par 11% katru gadu [4]. Sanchez-Pinto et al. [5] izmantoja reģionālu klīnisko datubāzi, lai pētītu saistību starp ANB progresēšanu un mortalitāti vairāk kā 8000 kritiski slimiem bērniem gandrīz 10 gadu laikā. ANB incidence bija gandrīz 10%, ar desmitkārtu letalitātes pieaugumu pacientiem ar ANB, salīdzinot ar pacientiem, kuriem nieru funkcijas bija intaktas. Kā prognozēts, pacientiem ar smagāku ANB bija lielāka mirstība. Pacientiem ar persistējošu ANB ārstējoties intensīvās terapijās nodaļā ir 4 reizes augstāka letalitāte nekā pacientiem, kam ANB likvidēts. Pacientiem, kas pārcietuši ANB joprojām ir 5 reizes augstāka letalitāte nekā tiem, kam ANB nav bijis. Šodien pēcoperācijas nieru disfunkcija kļūst par nākošo lielo pētījumu mērķi. Ilgu laiku nieres tika uzskatītas par elastīgu orgānu, kas spēj pārciest nopietnu stresu un bojājumu citas sistēmiskas patoloģijas gadījumā. Nesen tika apstiprināta ANB neatkarīga ietekme uz slimības iznākumu [6]. Līdz šim lielākajā pacientu kohortā Aydin et al. [7] pierāda 51% ANB incidenci, bet, ja apskata tikai jaundzimušos, tad incidence sasniedz 60%. Svarīgi, ka ANB ir saistīts ar pagarinātu uzturēšanos ITN, ilgstošu mākslīgu ventilāciju un pagarinātu hospitalizācijas laiku. Prospektīvā multicentru pētījumā par līdzīgiem rezultātiem ziņo arī Li et al. [8] ar 41% ANB incidenci pacientiem pēc sirdskaites korekcijas mākslīgā asinsritē. Komplikācijas saistītas ar mākslīgas asinsrites pielietojumu ir atbildīgas par ANB, kur mākslīgā asinsrites

laiks tieši korelē ar ANB smaguma pakāpi. Turklāt, neraugoties uz progresam ANB diagnostikā un terapijā, ieskaitot nieru aizstājējterapiju (NAT) šīs apakšgrupas letalitāte sasniedz 40–83% [9]. Plašas robežas ir izskaidrojamas ar dažādiem diagnostikas un klasifikācijas kritērijiem NAT pielietošanā [10].

Zinātniskā novitāte

1. Viens no pirmajiem pētījumiem par ANB epidemioloģiju un agrīnajiem iznākumiem pēc sirdskaites korekcijas bērniem.
2. Pirmais pētījums, kurā izvērtēta nieru bojājuma marķieru un pēcoperācijas šķidruma balansa precizitāte un veikspēja agrīnai ANB diagnostikai bērniem pēc sirdskaites korekcijas Latvijā.

1. MATERIĀLS UN METODES

Pētījums tika veikts Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Anestezioloģijas un intensīvās terapijas un kardioloģijas un sirds ķirurģijas klīnikās.

Lai novērtētu sirdskaites un ķirurģiskās korekcijas komplikētību, tika izmantota RACHS-1 skala [11]. Šī riska stratifikācijas metode ir atdzīts instruments, lai novērtētu iedzimtu sirds slimību operāciju rezultātu atšķirības.

1.1. Ieslēgšanas un izslēgšanas kritēriji

Bērni ar plānotu sirdskaites korekciju mākslīgā asinsritē no 2011.g. janvāra līdz 2015. gada jūnijam tika ieslēgti pētījumā (1.1. attēls) Izslēgšanas kritērijs bija nieru disfunkcija, ko definēja kā paaugstinātu SCr līmeni, lielāku

1.1. attēls. **Pacientu plūsmas diagramma**

par 90. percentīli atbilstošam vecumam. Pacienti, kuri saņēma potenciāli nefrotoksiskus medikamentus, pētījumā iekļauti netika.

1.2. Pētījuma dizains

Šis bija prospektīvs, nerandomizēts kohortas pētījums. Visi nieru bojājuma marķieri tika savākti pirms operācijas un 12, 24 un 48 stundu laikā pēc sirdskaites korekcijas (1.2. attēls). Citi raksturlielumi (Mākslīgas asinsrites laiks, zemākā ķermeņa temperatūra, aortas oklūzijas laiks, diurēze, hipotensijas īpatsvars, diurētiku devas, VIS lielums, šķidruma balanss, ārstēšanās ilgums slimnīcā un intensīvās terapijas nodaļā, mākslīgā ventilācijas ilgums tika iegūti no anestēzijas un intensīvās terapijas klīniskā informācijas sistēmas *Intelly View Clinical Information Portfolio*®, (Philps).

1.2. attēls. Pētījuma dizains

1.3. Analīžu savākšana un apstrāde

Kreatinīna koncentrācija tika noteikta slimnīcas klīniskās ķīmijas laboratorijā ar Jaffes metodi ar COBAS 8000 analizatoru. SCys C tika analizēts, izmantojot daļiņu pastiprinātu turbidimetrisku imūnanalīzi (PETIA), izmantojot COBAS C 501 analizatoru. Urīna paraugi tika savākti, izmantojot urīnpūšļa katetru.

NGAL noteikšanai urīna paraugi no 93 bērniem, izmantojot jaunāko uNGAL hemiluminiscences mikrokoku imūnanalīzi, kas izstrādāta standartizētai klīniskai platformai (ARCHITECT analizators, *Abbott Diagnostics Division, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, ASV*), tika nogādātas P. Stradiņa KUS Nieru transplantācijas centra laboratorijā.

Visi paraugi tika iegūti šādos laika punktos: (1) pirms operācijas; (2) 12 stundas pēc ķirurģiskā korekcijas, (3) 24 stundas pēc otrās analīzes, (4) 24 stundas pēc trešās analīzes. Urīna paraugi tika atlikti nogulsnešanai 2 līdz 3 stundu laikā, tika sajaukti un uzglabāti divpadsmit stundu laikā pēc savākšanas -80°C temperatūrā līdz testam.

Primārais iznākuma mainīgais bija ANB attīstība. ANB tika definēts saskaņā ar KDIGO klasifikācijas, kas balstīta uz diurēzi un SCr līmeni: I smaguma pakāpe bija SCr 1,5–1,9 reizes no sākotnējā līmeņa $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ pieaugums vai diurēze $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ 6–12 stundas, II smaguma pakāpe bija SCr 2–2,9 reizes no izejas līmeņa un diurēze $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ ≥ 12 stundām, III smaguma pakāpe bija trīskāršs SCr pieaugums no izejas līmeņa vai $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ un/vai diurēze $< 0,3 \text{ mL/kg/h}$ ≥ 24 stundas vai anūrija ≥ 24 stundas [12]. Reģistrētie mainīgie lielumi ietvēra vecumu, dzimumu, mākslīgā asinsrites ilgumu, zemāko ķermeņa temperatūru perfūzijas laikā un diurēzi, diurētisko līdzekļu, inotropu, vazopresoru devas un pēcoperācijas šķidruma līdzsvaru.

Iznākuma mainīgie lielumi ietvēra izmaiņas seruma kreatinīna līmenī, ANB ilgumu, mākslīgā ventilācijas ilgums, uzturēšanās ilgums ITN un slimnīcā.

1.4. Anestēzija un mākslīgā asinsrite

Ievadnarkoze tika nodrošināta, izmantojot Sevoflurāna inhalāciju ar sejas maskā vai intravenozu Propofola vai Midazolama ievadi kombinācijā ar Ketamīnu. Anestēzija tika uzturēta (0,8–1,0 minimālā alveolārā koncentrācija) ar sevoflurānu un fentanīla (3–5 µg/kg/h) i/v, izmantojot Primus anestēzijas iekārtu (Dräger Medical, Lübeck, VFR). Muskuļu relaksācija tika panākta ar pipecuroniju (0,6 mg/kg). Mākslīgā asinsrites laikā perfūzijas kontūrā tika ievadīts Isoflurāns. Visi pacienti tika ventilēti tilpumu kontrolētā režīmā; ar ieelpas tilpumu 6 ml/kg un ventilācijas parametrus koriģēja, lai sasniegtu normokapniju. Mākslīgai asinsritei izmantoja SORIN S 5 (LivaNova, Lielbritānija) ar membrānas oksigenatoru Affinity Pixie® Oxygenator (Medtronic, ASV) jaundzimušajiem, zīdaiņiem un maziem bērniem, kam nepieciešams plūsmas ātrums līdz 2,0 l/min. Vecākiem pacientiem tika izmantots Terumo, Medtronic C oxygenators. Sirdskaites korekcija tika veikta mērenā hipotermijā. Kardiopēģiju panāca ar aukstu asins ievadi ko atkārtoja ik pēc 20 minūtēm. Sūkņa jauda, skābekļa plūsma un perfūzijas spiediens tika koriģētas, lai uzturētu ScvO₂ līmeņus pirmoperācijas diapazonā un vismaz augstākus par 50% no absolūtās vērtības.

Šķidruma ievadei izmantoja sabalansētu kristalloīdu (Ringera laktāta šķīdumu, Sterofundin VG, BBraun; Melsungen, Vācija). Mākslīgā asinsrites aparāta uzpildei izmantoja Ringera laktāta šķīdumu un eritrocītu masu atkarībā no aprēķinātā asins tilpuma, hematokrīta un kopējā sagatavošanas tilpuma. Hipotermiskā miokarda aizsardzība tika nodrošināta ar vispārēju hipotermiju ar plūsmas ātrumu 150 līdz 200 ml/kg/min (2,0 līdz 3,0 kg) vai 100 līdz

150 mL/kg/min. (3,0 līdz 5,0 kg) ar rektālo un ezofagālo temperatūru $\leq 30^{\circ}\text{C}$, kam sekoja aortas oklūzija. Kad tika sasniegta optimālā temperatūra, tika uzsākts intrakardiālais operācijas etaps. Pēc tā pabeigšanas uzsāka pacienta sasildīšanu, kad ķermeņa temperatūra sasniedza 35°C , perfūziju pārtrauca. Lai saglabātu normālu sirds pildījuma spiedienu un sistolisko perfūzijas spiedienu vismaz 60 mm Hg, tika ievadīta eritrocītu masa, asins produkti un/vai palielināts inotropais atbalsts.

1.5. Hipotensijas novērtēšana operācijas laikā

Arteriālā spiediena mērīšanai, izmantojot *a. radialis*, *a. ulnaris* vai *a. femoralis* līniju (sistolisko, diastolisko un vidējo) ar *Philips Vital Signs monitor* un automātiski uzglabājot ik pēc 5 minūtēm (300 sek. vai 12 reizes vienas stundas laikā) ar klīnisko informācija sistēmu (*Philips IntelliView Clinical Information Portfolio, ICIP*).

ums	Formas/kontrolsaraksts	Ordinācijas	Piezīmes	Pārskats	Laboratorijas dati	Izrakstīšanās dokumenti	Citi	Darba mapē			
Ārskata tabula (OR)	1/11/2017										
	11:15 AM	11:20 AM	11:25 AM	11:30 AM	11:35 AM	11:40 AM	11:45 AM	11:50 AM	11:55 AM	12:00 PM	
Sagatavošanas laiks											
Aprūpes laiks operāciju zālē											
Anestēzijas laiks											
... Anes. sāk/beidz											
... Anes. ilgums											
Ķermeņa masa (kg) (Daily)											
Arteriālais asinsspiediens	100/53(73)	98/50(71)	101/50(73)	96/52(71)	75/43(55)	77/46(58)	71/43(54)	68/41(51)	68/41(51)	64/41(50)	
Neinvazīvais asinsspiediens	100/65(72)			73/40(46)			58/39(44)			63/36(41)	
Sirdsdarbības frekvence	98	97	99	110	107	120	122	117	139	139	
SpO2	100	100	100	100	100	100	99	100	100	100	
Elpošanas frekvence	28	28	30	46	67	38	26	22	25	31	
Temperatūra (C)	37.0	37.1	37.2	37.3	37.5	37.6	37.8	38.0	38.2	38.5	
Temperatūra (C) Skin	35.5	35.4	35.7	36.2	36.7	37.1	37.5	37.8	38.2	38.4	
Temperatūra (C) Core	37.0	37.1	37.2	37.3	37.5	37.6	37.8	38.0	38.2	38.5	
Sirds ritms											

1.3. attēls. **Hipotensijas izvērtēšana operācijas laikā**
Ekrānuzņēmums no ICIP (Philips) klīniskās informācijas sistēmas

Vidējā arteriālā spiediena (MAP) dati tika iegūti no anestēzijas pārskata tabulas un pārnesti MS Excell darba grāmatā turpmākai apstrādei. Pēc tam katram pacientam tika aprēķināta visu validēto MAP ierakstu vidējā vērtība. Hipotensija tika definēta kā $MAP < 15\%$ mazāka nekā vidējā MAP vērtība. Pēc tam visi MAP ieraksti tika salīdzināti ar vidējo (izņemot MAP ierakstus perfūzijas laikā, kad nebija pulsējoša asins plūsma). Hipotensīvo MAP ierakstu attiecība ($MAP < 15\%$ mazāk par vidējo MAP lielumu) pret visiem MAP ierakstiem tika aprēķināta un izteikta procentos (%). Artefaktus (kanīles skalošana, sensora kalibrācija u.c.) marķēja anesteziologs.

1.6. Šķidruma balansa aprēķini

Intraoperatīva šķidruma ievade tika novērtēta, summējot intravenozo šķidrumu, kardioplēģijas tilpumu un sūkņa tilpumu (kopējais tilpums, kas pievienots mākslīgā asinsrites laikā plus rezervuāra tilpums, uzsākot mākslīgo asinsriti, mīnus rezervuāra tilpums, pārtraucot mākslīgo asinsriti). Šķidruma izvade operācijas laikā summējās no izdalītā urīna apjoma, no drenām izvadītā apjoma un asins zuduma. Intraoperatīvā neto šķidruma balance bija starpība starp ievadīto un izvadīto šķidrumu. Dati tika iegūti no anestēzijas un intensīvās terapijas klīniskās informācija sistēmas (1.4. attēls). Līdzīgi šķidruma balanss tika aprēķināts pēc ķirurģiskās korekcijas un slimnieka pārvešanas uz intensīvās terapijas nodaļu.

1.4. attēls. **Pēcoperācijas šķidruma balanss**
Ekrānuzņēmums no ICIP (Philips) klīniskās informācijas sistēmas

1.7. Novērošana pēc operācijas

Pacienta analgēzija un sedācija tika nodrošināta ar nepārtrauktu fentanīla vai morfīna infūziju, parasti 2–4 $\mu\text{g/kg/h}$ kombinācijā ar Midazolamu vai Dexmedetomidīnu. Rutīnas nepārtrauktā pēcoperācijas monitoringā bija ietverta EKG, transkutāna pulsa oksimetrija, spiediens v. cava sup. un sistēmiskais arteriālais spiediens. Daļai pacientu papildus mērīja spiedienu plaušu artērijā un sirds priekškamerā. Inotropiskie, hromotropie un pēcslodzi reducējošie līdzekļi tika izmantoti pamatojoties uz atsevišķiem pacienta raksturlielumiem ieskaitot, atlieku defektu, transezofageālo ehokardigrāfisko atradi un fizioloģisko stāvokli. Pacienti ar hipotensiju parasti saņēma norepinefrīnu un epinefrīnu, tilpuma infūzijas (plazma vai 5% albumīns), lai saglabātu atbilstošu pildījuma spiedienu ar sistolisko perfūzijas spiedienu vismaz 50 mm Hg. Diurētiskie līdzekļi (parasti furosemīds no 1 līdz 2 mg/kg devā, divas līdz četras reizes dienā)

tika noteikti pēc ārsta ieskata, ja nevarēja sasniegt plānoto šķidruma balansu vai diurēzi $> 0,5 \text{ mL/kg/stundā}$. Daži pacienti saņēma nepārtrauktu Furosemida un Aminophilline infūziju.

Pēcoerācijas periodā nepārtrauktas fentanila vai morfīna infūzija tika pārtrauktas pirmajā pēcoperācijas rītā hemodinamiski stabilam pacientam vai turpinājās ilgāku laiku, kā to nosaka pacienta klīniskais stāvoklis. Mākslīgā ventilācija tika nodrošināta ar Viasys Avea ventilatoru (Cardinal Health, ASV) režīmā, kas piemērots konkrētam sirdskaites īpatnībām. Mehāniskās ventilācijas ilgumu noteica pacienta šķidruma līdzsvars un gāzu apmaiņa. Spontānā aktivitāte un ikdienas radiogrāfiskie dati. Pacienti aprēķināja VIS vērtību pēc formulas [13]:

$$\text{VIS} = 1 \text{ dopamine } (\mu\text{g/kg/min.}) + 1 \text{ dobutamine } (\mu\text{g/kg/min.}) + 10 \text{ milrinone } (\mu\text{g/kg/min.}) + 100 \text{ epinephrine } (\mu\text{g/kg/min.}) + 100 \text{ norepinephrine } (\mu\text{g/kg/min.}) + 1000 \text{ vasopressin (izteikts vien./kg/min.)}$$

Sākotnējais ventilācijas režīms bija spiediena regulēta tilpuma kontrole visiem pacientiem. Kad atjaunojās spontāna ventilācija, ventilatora režīms tika pārslēgts uz spiediena kontrolētu, sinhronizētu, ventilāciju.

Ekstubācijas kritēriji tika protokolēti šādi: stabils hemodinamiskais profils, normāls sirdsdarbības ritms, atbilstoša skābekļa koncentrācijas koncentrācija $< 0,4$, $\text{pH} > 7,35$, un $\text{PacCO}_2 < 45 \text{ mm Hg}$ uz nepārtrauktu pozitīvu elpceļu spiedienu $< 6 \text{ cm H}_2\text{O}$ ar spiediena atbalstu $< 8 \text{ cm H}_2\text{O}$ vismaz 1 stundu, apziņas līmenis atbilstoši atbilstošiem elpceļu aizsargrefleksiem. Kortikosteroīdi parasti tika ievdīti 4 līdz 6 stundas pirms ekstubācijas.

Visi pacienti tika novēroti ar invazīvu arteriālā un centrālā venozā spiediena monitoru. Pacienti, kuriem veica sarežģītu sirds operāciju, ķirurģiskās korekcijas laikā tika ievietots kreisā priekškambara vai plaušu artērijas katetrs. Transezofageāla ehokardiogrāfija tika veikta visos vārstuļu

ķirurģijas gadījumos. Cerebrālā skābekļa piesātinājums (ScO_2) tika noteikts visiem pacientiem ar INVOS 5100 monitoru (Somanetics, Troy, ASV). Visi pacienti pētījuma periodā saņēma parasto aprūpes standartu, kas ietvēra glikozes saturošu kristalloīdu šķīdumu (Sterofundin HEG, Sterofundin BG, Sterofundin VG (BBraun, Melsungen, 30–50 mL/kg) lietošanu pirmajās 24–48 stundās pēc operācijas, kam sekoja barošanas caur zondi uzsākšana.

1.8. Statistikas metodes

Datu analīzei tika lietotas šādas aprakstošās un analītiskās statistikas metodes:

- datu normālsadalījums tika pārbaudīts ar Kolgomorova-Smirnova vienas izlases testu. Ja datu izlases izkliede atbilda normālsadalījumam, tie tika attēloti kā vidējā vērtība un standartnovirze (SD). Pretējā gadījumā – kā mediāna un starpkvartiļu amplitūda (IQR);
- parametriem, kuri atbilda normālsadalījumam, vidējās vērtības starp divām atsevišķām pacientu grupām tika salīdzinātas, izmantojot Stjūdenta testu jeb t-testu;
- parametriem, kuru vērtības neatbilda normālsadalījumam, datu sadalījuma atšķirības starp divām atsevišķām pacientu grupām tika salīdzinātas, izmantojot Manna-Vitnija U-testu;
- salīdzinot kategorisku parametru sadalījuma atšķirības starp divām atsevišķām pacientu grupām, tika izmantots Pīrsona χ^2 tests vai Fišera tests, ja pacientu skaits kādā no grupām bija mazāks par 5;
- parametriem, kuri atbilda normālsadalījumam, vidējās vērtības starp 3 un vairāk atsevišķām pacientu grupām tika salīdzinātas, izmantojot viena parametra ANOVA testu. Statistiskā ticamība tika definēta kā varbūtības vērtība mazāka par 0,05.

Lai pārbaudītu daudzu klīnisko mainīgo attiecību, kā arī ANB klātbūtni un klīniskos rezultātus (ICU uzturēšanās ilgums, uzturēšanās ilgums slimnīcā, mākslīgā ventilācijas ilgums un slimnīcu mirstība), tika aprēķinātas izredžu attiecības (OR) ar daudzfaktoru loģistisko regresiju. Mainīgie lielumi, kuru

varbūtības vērtība ir mazāka par 0,1, tika iekļauti daudzfaktoru loģistikas regresijas analīzē. Visai kohortai tika veiktas visas univariāta un daudzfaktoru loģistikas regresijas analīzes. ROC līknes veidoja ANB gadījumā 48 stundu laikā pēc MA, izmantojot biomarķieru līmeni četros dažādos laika punktos (izejas līmenis, 12 stundas, 24 stundas un 48 stundas pēc MA). Tika aprēķinātas līknes (AUC) zonas ar 95% ticamības intervālu (95% TI). Turklāt katrā laika punktā optimālais vērtības samazinājums tika aprēķināts ar atbilstošu jutību un specifiskumu. Abu biomarķieru noteikto vērtību, jutīguma un specifiskuma izmantošana ANB prognozēšanai tika aprēķināta pacientiem, kuriem attīstījās ANB. Divpusējā $p = 0,05$ tika uzskatīta par nozīmes robežu visās analīzēs. Dati tika analizēti, izmantojot *IBM SPSS Statistics 23.0* (IBM Corp., Armonk, NY, ASV) un *Microsoft Excel 2016* (Microsoft, Redmond, WA, ASV) programmatūru.

2. REZULTĀTI

2.1. Kohortas raksturojums

Lielākā daļa no 93 iekļautajiem pacientiem 54 (58%) bija jaunāki par 12 mēnešiem, 6 pacienti (6,45%) bija jaunāki par 1 mēnesi, 20 (21,51%) pacienti bija vecumā no 1 līdz 6 mēnešiem; pacienti vecumā no 7 līdz 12 mēnešiem bija 28 (30,11%). Vecuma grupā no 1 līdz 3 gadiem bija 23 (24,73%) bērni. 6,45% bija pacienti vecumā no 3 līdz 7 gadiem, 10,75% bija vecāki par 7 gadiem (2.1. attēls, 2.1. tabula).

2.1. tabula

Vecuma struktūra

Vecuma grupa	Pacientu skaits	(%)
Jaunāki par 1 mēn.	6	6,45
1 < 6 mēn.	20	21,51
7 < 12 mēn.	28	30,11
1 < 3 gadi	23	24,73
3 < 7 gadi	6	6,45
Vecāki par 7 gadiem	10	10,75
Pavisam:	93	100,00

2.1. attēls. Pacientu sadalījums pēc vecuma

2.2. tabula

Demogrāfiskie dati

Raksturlielumi	Mediāna	IQR (Q1-Q3)	Diapazons
Vecums, mēn	10,0	6,0–17	0,2–180,0
Ķermeņa svars (kg)	7,6	5,6–10	2,6–60,0
Dzimums (vīr./siev. att.)	35/58		

Pacientu vecuma mediāna bija 10 mēneši ar diapazonu no 1 nedēļas līdz 15 gadiem, ķermeņa svara mediāna bija 7,6 kg, ar diapazonu no 2,6 kg līdz 60 kg. Zēni bija 37,6%, meitenes 62,4% (2.2. tabula). Iedzimto intrakardiālo defektu īpatsvars apkopots 2.3. tabulā.

2.3. tabula

Sirdsкаites ķirurģiskā korekcija

Korekcijas veids	Pacientu skaits	(%)
AVSD (<i>atrioventricular septal defect</i>) korekcija	20	21,51
Double outlet right ventricle (DORV) korekcija	3	3,23
A.pulmonalis stenozes korekcija	5	5,38
Trisvīru vārstules regurgitācijas korekcija	2	2,15
Unifokalizācijas procedūra	2	2,15
Aorta stenozes korekcija	3	3,23
Kambaru starpsienas defekta slēgšana	37	39,78
Mitrālās vārstules plastika	2	2,15
Totālas anomālas plaušu vēnu drenāžas korekcija	4	4,30
Maģistrālo asinsvadu transpozīcijas korekcija	6	6,45
Fallo tetrādes korekcija	9	9,68
Pavisam:	93	100,00

Pēcoperācijas ANB novēroja 42 (45,16%) no 93 bērniem. 37 pacienti sasniedza I ANB smaguma pakāpi saskaņā ar KDIGO klasifikāciju, 3 sasniedza II ANB pakāpi un divi sasniedza III ANB pakāpi, pamatojoties uz SCr un (vai) urīna izvades kritērijiem. Pacientu sadalījumu atbilstīgi ANB smaguma pakāpei parāda 2.2. attēls.

2.2. attēls. Pacientu sadalījums atbilstīgi ANB smaguma pakāpei

2.3. attēls atspoguļo izmaiņas procentos (%) no izejas SCr koncentrācijas līdz koncentrācijas maksimumam 48 stundu laikā. Tas reprezentē katrai ANB smaguma pakāpi atbilstošo pacientu skaitu.

2.3. attēls. Δ SCr histogramma un ANB smaguma

2.4. tabulā apkopoti raksturlielumi pacientiem ar un bez pēcoperācijas ANB. Pacienti ar ANB bija jaunāki (Vecuma mediāna 12,5 mēneši pacientiem bez ANB, salīdzinot ar 8,0 mēnešiem ANB grupā, $p = 0,014$) un kuriem ir mazāks ķermeņa svara (7,0 kg pret 8,0 kg, $p = 0,026$). Vīriešu dzimums dominē ANB grupā: 69,04% pret 56,86%, bet starpība nebija statistiski nozīmīga ($p = 0,39$). Nebija atšķirības aortas oklūzijas laikā, ķermeņa temperatūrā, diurēzes apjomā un cianotiskās kaites īpatsvarā starp abām grupām. MA ilgums, diurētiķu devas, GFĀ, VIS and RACHS-1 indeksi atšķīrās statistiski ticami starp grupām (2.4. tabula). eCICr pēcoperācijas samazināšanās grupās ar ANB un bez ANB atšķiras: eCICr grupā, kam nenovēroja ANB, bija 106,48 (IQR 86,26–127,09) mL/min/1,73 m² pret 61,57 (IQR 44,91–89,85 mL/min/1,73 m² ANB grupā, $p = 0,0001$ (2.4. tabula). Mediānā furosemīda deva ANB grupā bija augstāka (2,68 mg/kg/h) salīdzinājumā ar 1,63 mg/kg/h grupā, kam ANB nenovēroja, $p = 0,024$ (2.4. tabula). Pacienti ar cianotiska tipa sirdskaitēm bija 9 no 51 (17,64%) grupā, kam nenovēroja ANB, salīdzinot ar 14 no 42 (33,33%) ANB grupā, bet atšķirība nebija statistiski nozīmīga (2.4. tabula).

2.4. tabula

Kohortas raksturojums atbilstīgi ANB statusam

Raksturlielums (Mediāna, IQR)	Visi	Bez ANB	ANB	p
Dzimums (Vīr./siev.)	58/93 (62,36%)	29/51 (56,86)	29/42 (69,04%)	0,39 [#]
Vecums, mēn.	10,00 (6,00–17,00)	12,50 (7,00–25,75)	8,0 (3,00–13,00)	0,0014 [*]
Vecums līdz 12 mēn.	52/93 (55,91%)	26/51 (50,98%)	30/42 (71,42%)	0,056 [#]
Ķerm. svars kg	7,60 (5,60–10,00)	8,00 (6,73–11,63)	7,00 (4,28–8,33)	0,026 [*]
Ķerm. svars < 8 kg	52/93 (55,91%)	23/51 (45,09%)	29/42 (69,04%)	0,023 [#]
MA laiks (min.)	156,00 (58,00–560,00)	86,00 (30,00–116,00)	166,00 (146,60–231,50)	0,0024 [*]

2.4. tabulas turpinājums

Raksturlielums (Mediāna, IQR)	Visi	Bez ANB	ANB	p
Aurtas oklūzija (min.)	99,00 (64,75–126,50)	90,00 (60,00–120,00)	107,00 (81,75–128,75)	0,44*
Zemākā ķerm. temp. (C°)	30,00 (28,00–31,92)	30,45 (26,18–32,00)	30,00 (27,63–31,50)	0,303*
Diurēze (mL/kg/h)	2,28 (1,28–2,82)	2,26 (1,57–2,92)	1,90 (0,98–2,47)	0,083*
RACHS-1 kategorija	3 (2–3)	2 (2–3)	3 (2–3)	0,0098*
RACHS-1 kategorija ≥ 3	44/93 (25,80%)	18/51 (35,29%)	26/42 (61,90%)	0,0129 [#]
VIS indekss	6 (5–7)	5 (5–6)	7 (6–10)	0,0098*
Cianotiska tipa sirdskaite (%)	23/93 (24,73%)	9/51 (17,64%)	14/42 (33,33%)	0,15 [#]
Furosemīda deva (mg/kg/day)	2,04 (1,02–3,11)	1,63 (1,02–3,11)	2,68 (1,84–4,85)	0,024*
Pēcooperācijas eClCr mL/min/1,73 m ²	82,48 (50,37–106,48)	106,48 (86,26–127,09)	61,57 (44,91–89,85)	0,0001*

[#]Fišera eksaktais tests * Manna-Vitnija U tests

2.2. Biomarkieru ekspresija

SCys C koncentrācija 12 stundu laikā pēc operācijas no 0,86 mg/L (0,73–0,92) pieauga līdz 1.06 mg/L (0,83–1,37) ANB grupā. Grupā bez ANB SCys C pieauga līdz 0,82 mg/L. (0,68–0,98). SCys C maksimālā ekspresiju novēroja 24 stundu laikā pēc operācijas. ANB grupā SCys C līmenis bija 1,31 mg/L (1,06–1,48) salīdzinājumā ar 0,77 mg/L (0,63–1,06) grupā, kam nenovēroja ANB. Pieaugums no izejas līmeņa bija statistiski nozīmīgs (p = 0,003). Pēc 48 stundām biomarkiera līmenis atgriežas izejas koncentrācijā (2.4. attēls, 2.5. tabula).

2.4. attēls. SCysC perioperatīvā dinamika

SCysC koncentrācijas noteiktas pirms operācijas un 12, 24 un 48 stundas pēc operācijas pacientiem ar ANB (nepārtrauktā līnija un pacientiem ar intaktām nieru funkcijām (pārtrauktā līnija).

Punkti atspoguļo biomarķiera mediānās vērtības, vertikālās līnijas kvartīļu diapazonu ANOVA tests ($p = 0,003$)

uNGAL maksimālu ekspresiju novēroja jau 12 stundas pēc operācijas. Tā pieaug no 7,05 ng/ml (2,7–12,13) līdz 132,85 ng/ml (60,78–257,23), kas atbilst maksimālajam līmenim 1680 ng/ml ANB grupā. 24 stundu laikā uNGAL koncentrācija pakāpeniski samazinās līdz 36,60 ng/ml ANB grupā un 13,40 ng/mL grupā bez ANB. Pēc 48 stundām uNGAL koncentrācija atgriežas izejas līmenī: 7,40 ng/mL (4,00–23,20) ANB grupā un 4,80 ng/mL (2,20–15,00) grupā bez ANB (2.5. attēls, 2.5. tabula).

2.5. attēls. uNGAL perioperatīvā dinamika

uNGAL koncentrācijas noteiktas pirms operācijas un 12, 24 un 48 stundas pēc operācijas pacientiem ar ANB (nepārtrauktā līnija un pacientiem ar intaktām nieru funkcijām (pārtrauktā līnija).

Punkti atspoguļo biomarkķera mediānās vērtības, vertikālās līnijas kvartīlu diapazonu ANOVA tests (p = 0,002)

2.5. tabula

SCys C un uNGAL perioperatīvās ekspresijas dinamika

Kateg.	Markķeris	Izejas līm.	12H	24H	48H
ANB	SCys C (mg/L)	0,86	1,06	1,31	0,87
	Median (Q1-Q3) [Range]	(0,73–0,92) [0,57–1,20]	(0,83–1,37) [0,60–2,44]	(1,06–1,48) [0,69–2,95]	(0,78–1,10) [0,59–1,92]
Bez ANB	SCys C (mg/L)	0,79	0,82	0,77	0,69
	Median (Q1-Q3) [Range]	(0,72–0,89) [0,55–0,99]	(0,68–0,98) [0,48–1,98]	(0,63–1,06) [0,45–1,65]	(0,66–0,82) [0,47–1,61]
ANB	uNGAL ng/mL	7,05	132,85	36,60	7,40
	Median (Q1-Q3) [Range]	(2,7–12,13) [0,6–49,26]	(60,78–257,23) [8,70–1680]	(7,3–74,68) [1,30–980,001]	(4,00–23,20) [0,4–863,00]
Bez ANB	uNGAL ng/mL	5,35	22,90	13,40	4,80
	Median (Q1-Q3) [Range]	(2,25–7,75) [0,40–62,25]	(12,3–75,65) [1,20–451,00]	(6,73–19,6) [1,20–203,90]	(2,20–15,00) [0–124,50]

2.3. Biomarkieru specifitāte un jutība

2.6. attēls. uNGAL ROC līkne dažādos etapos

2.7. attēls. SCys C ROC līkne dažādos etapos

2.8. attēls. Šķidruma balansa ROC līkne pacientiem ar un bez ANB

2.9. attēls. Hipotensīvo epizožu īpatsvara ROC līkne pacientiem ar un bez ANB

ROC līknes analīze uNGAL uzrādīja labāko izšķirtspēju 12 stundu laikā pēc operācijas: AUC 0,911, jutība 88%, specifiskums 92%, CI 95% 0,852–0,971 un robežvērtība 70 ng/ml, $p < 0,001$ (2.6. tabula, 2.6. attēls).

ROC analīze SCys C uzrādīja labāko sniegumu 24 stundas pēc operācijas: AUC 0,843, jutība 81%, specifitāte 72%, CI 95% 0,843–0,926, $p < 0,001$ (2.6. tabula, 2.7. attēls).

Pēcoperācijas šķidruma bilances ROC līknes analīze 1. pēcoperācijas dienā (ŠB POD-1) uzrādīja AUC 0,842 CI 95% 0,838–0,926, robežvērtību 25 ml/kg, $p < 0,001$ (2.6. tabula, 2.8. attēls). ROC līknes analīze intraoperācijas hipotensijas (MAP < 15% vidējā MAP) uzrādīja zemu jutību un specifiskumu: AUC 0,591, jutība 53%, specifiskums 65%, TI 95% 0,452–0,741, $p = 0,12$ (2.6. tabula, 2.9. attēls).

2.6. tabula

Dažādu biomarkieru jutība, specifitāte un robežvērtības atsevišķos laika periodos

Markieris	Platība zem līknes AUC	Jutība (%)	Specifitāte (%)	Robežvērt.	95% CI	Paredzamā pozitīvā vērtība (PPV)	Paredzamā negatīvā vērtība (NPV)	p vērtība
SCys C 12 H	0,703	62	70	0,96	0,589–0,817	0,830	0,437	0,004
SCys C 24 H	0,843	81	72	0,99	0,843–0,926	0,939	0,413	< 0,001
SCys C 48 H	0,741	67	75	0,79	0,627–0,854	0,884	0,443	0,04
uNGAL 12 H	0,911	88	92	70	0,852–0,971	0,991	0,431	< 0,001
uNGAL 24 H	0,715	66	74	64	0,606–0,824	0,864	0,464	0,002
uNGAL 48 H	0,688	59	70	62	0,574–0,802	0,812	0,436	0,011
ŠB POD-1	0,842	80	71	25	0,838–0,926	0,936	0,399	< 0,001
MAP < 15%	0,591	53	65	56	0,452–0,741	0,686	0,489	0,12

Pēcoperācijas šķidruma balanss (ŠB POD-1) bija 13,58 ml/kg (mediāna) grupā bez ANB, salīdzinot ar 27,20 ml/kg ANB grupā, $p = 0,025$ (2.10. attēls). Turklāt ŠB tika aprēķināta atsevišķi, atbilstoši ANB smaguma pakāpei. Šķidruma balanss pacientiem, kas sasniedza ANB I smaguma pakāpi, palielinājās no 13,58 ml/kg (mediāna) līdz 26,27 ml/kg, pacientiem ar II ANB smaguma pakāpi līdz 36,29 ml/kg un pacientiem ar III ANB smaguma pakāpi līdz 90,09 ml/kg, ANOVA tests $p = 0,002$ (2.7. tabula, 2.11. attēls).

Lai novērtētu pēcoperācijas šķidruma balansu kā ANB marķieri, tika veikta ROC analīze (2.8. attēls). AUC bija 0,842 (CI 95% 0,838–0,926), jutība 80%, 71% un robežvērtība 25 ml/kg.

2.10. attēls. **Šķidruma balanss pacientiem ar un bez ANB**

Saīsinājumi: ŠB – šķidruma balanss

Šķidruma balanss (mL/kg) POD-1 un ANB smaguma pakāpe

Raksturlielumi/ Smag. pak.	Bez ANB	ANB I pak.	ANB II pak.	ANB III pak.
Mediāna	13,58	26,27	36,29	90,19
Kvartīļu diapazons (Q1- Q3)	0–37,02	0–39,63	5.60–58.56	70,97– 130,61
Diapazons (Min.-Max.)	–66,07– 109,78	–63,10– 210,00	–44,85– 171,01	55,25– 229,11

2.11. attēls. Pēcoperācijas šķidruma balanss un ANB smaguma pakāpe

Saīsinājumi: ŠB – šķidruma balanss, POD-1 – I pēcoperācijas diena

Lai izvērtētu hipotensijas lomu pēcoperācijas ANB attīstībā, no anestēzijas klīniskās informācijas sistēmas pārskata tabulām (*Intelli View*, *Philips*) vidējā arteriālā spiediena (MAP) mērījumi operācijas laikā tika pārnesti uz *MS Excell* darbgrāmatu un statistiski apstrādāti (2.12. attēls). Kopumā tika analizēti ap 4000 validētu MAP pierakstu. MAP mērījumu skaitā starp abām

grupām atšķirības nebija: 45,32 ANB grupā un 39,59 grupā bez ANB, $p = 0,08$ (2.8. tabula).

Statistiski ticama atšķirība starp grupām (ANB un bez ANB) hipotensīvo MAP epizožu īpatsvarā netika pierādīta: 11,03 pret 19,66 ANB grupā, $p = 0,075$ (2.12. attēls, 2.8. tabula).

ROC līknes analīze MAP < 15% no vid. MAP demonstrēja zemu jutību un specifitāti: AUC bija 0,591 ar jutību 53% un specifiskumu 65%, CI 95% 0,452–0,741 (2.12. attēls, 2.6. tabula).

2.8. tabula

Intraoperatīvā hipotensija pacientiem ar un bez ANB

Raksturlielumi	Visi	ANB	bez ANB	p vērtība*
MAP mērījumu skaits pacientam Median (IQR), [Range]	42,41 (33,00–50,00) [22,00–80,00]	45,32 (35,00–56,00) [24,00–80,00]	39,59 (32,25–43,75) [22,00–74,00]	0,080
Hipotensīvo epizožu īpatsvars (% no visiem MAP) Median (IQR)	12,29 (9,11–19,92) [0–33,33]	19,66 (12,91–25,80) [5,56–33,33]	11,03 (8,28–14,05) [0–26,98]	0,075

* Manna-Vitnija tests

2.12. attēls. Intraoperatīvā hipotensija pacientiem ar un bez ANB

2.4. ANB iznākums

MV ilguma mediāna bija 22 stundas grupā bez ANB salīdzinājumā ar 92 stundām ANB grupā, $p = 0,0001$ (2.13. attēls, 2.9. tabula). Pacientu īpatsvars, kas bija ventilēti ≥ 48 stundas ANB grupā, bija 65,10% salīdzinājumā ar 26,50% grupā bez ANB, $p = 0,0001$ (2.9. tabula). Ārstēšanās ilguma mediāna slimnīcā, ilgāka par 21 dienu, bija 38,09% pacientu ANB grupā salīdzinājumā ar 17,64% grupā bez ANB, $p = 0,035$ (2.9. tabula, 2.13. attēls). Ārstēšanas ilguma mediāna intensīvās terapijas nodaļā bija 4 dienas pacientiem bez ANB pret 7 dienām ANB grupā, $p = 0,027$ (2.9. tabula, 2.13. attēls). Ārstēšanas ilguma mediāna intensīvās terapijas nodaļā ≥ 5 dienas bija 25,6% pacientu grupā bez ANB, salīdzinot ar 54,76% ANB grupā, $p = 0,012$ (2.9. tabula).

Klīniskie iznākumi pacientiem ar un bez ANB

Raksturlielumi	Bez ANB	ANB	p vērtība
Mākslīgā ventilācija (stundas), mediana (IQR)	22,00 (14,00–61,00)	92,00 (36,00–216,00)	0,0001*
Mākslīgā ventilācija ≥ 48 st., n (%)	13,00 (26,50%)	28,00 (65,10%)	0,0001 [#]
ŠB POD-1 > 50ml/kg, mediana (IQR)	13,58 (0,00–37,02)	27,20 (4,72–58,70)	0,025*
ŠB POD-1 ≥ 50 ml/kg, n (%)	18/51 (35,29%)	25/42 (59,52%)	0,046 [#]
Laiks intens. terap., dienas, mediana (IQR)	4 (4,0–5,5)	7 (4,0–12,0)	0,0027*
Laiks ICU dienas ≥ 5 n (%)	11/51 (21,56%)	23/42 (54,76%)	0,012 [#]
Ārstēšanās ilgums slimnīcā, dienas, mediana (IQR)	13 (10,0–21,5)	19 (13,0–38,0)	0,0003*
Ārstēšanās ilgums ≥ 21 dienu, n (%)	9/51 (17,64%)	16/42 (38,09%)	0,035 [#]
NAT	0/51 (0,00%)	3/42 (7,14%)	0,088 [#]
Letalitāte	0/51	2/42	0.21 [#]

[#]Fišera eksaktais tests, *Manna-Vitnija U tests

2.13. attēls. LOS, ICU LOS (dienas) un MV (stundas) mediānās vērtības pacientiem ar un bez ANB

Saīsinājumi: LOS – ārstēšanās laiks slimnīcā, ICU LOS – ārstēšanās laiks intens. terapijas nod., MV – mākslīgā ventilācija AKI – akūts nieru bojājums (Manna-Vitnija U tests)

Šķidruma balanss virs 50 ml/kg tika novērots 59,52% ANB grupas pacientiem, salīdzinot ar 35,29% pacientu grupā bez ANB, $p = 0,046$ (2.9. tabula). Trim pacientiem no ANB grupas veica NAT. Pacientu grupā bez ANB izdzīvoja visi, pret 2 nāves gadījumiem ANB grupā, $p = 0,21$ (2.9. tabula).

Izredžu attiecības tika aprēķinātas, lai novērtētu faktorus, kas saistīti ar pēcooperācijas nieru disfunkciju. Viens no mainīgajiem, ko analizēja, bija MA laiks. Izredžu attiecība MA laikam ≥ 180 min bija 2,47 (CI 95% 0,99–6,13, $p = 0,048$) (2.10. tabula). Izredžu attiecība mehāniskai ventilācijai > 2 dienas bija 5,17 (CI 95% 2,12–12,61, $p = 0,027$). OR ICU LOS ≥ 5 dienas bija 4,4 (CI 95% 1,78–10,85, $p = 0,0012$), (2.10. tabula).

Pēc daudzparametru regresijas analīzes veikšanas OR tika pielāgotas vecumam un apkopoti 2.11. tabulā.

Pēc vecuma korekcijas izredžu attiecība ICU LOS ≥ 5 dienas samazinājās no 4,40 (CI 95% 1,78–10,85) līdz 1,21 (CI 95% 1,07–1,40), $p = 0,003$. Izredžu attiecība LOS ≥ 21 diena samazinājās no 2,87 (CI 95% 1,11–7,44) līdz 1,046 (CI 95% 1,009–1 085), $p = 0,035$. Izredžu attiecība MA laikam ≥ 180 min no 2,47 (CI 95% 0,99–6,13) samazinājās līdz 2,32 (CI 95% 1,07–1,40), $p = 0,003$. Izredžu attiecība MV ≥ 48 stundas pēc korekcijas vecumam no 5,17 (CI 95% 2,12–12,61), samazinājās līdz 1,008 (CI 95% 1,003–1,014), $p = 0,004$. Izredžu attiecība VIS ≥ 7 no 12,26 (CI 95% 4,05–37,11) samazinājās līdz 5,85 (CI 95% 5,85–56,66), $p < 0,001$. Izredžu attiecība ŠB POD-1 ≥ 50 ml/kg no 2,69 (CI 95% 1,16–6,26) samazinājās līdz 2,58 (CI 95% 0,94–7,07), $p = 0,06$. Izredžu attiecība RACHS-1 ≥ 3 no 2,98 (CI 95% 1,28–6,95) samazinājās līdz 2,86 (CI 95% 1,15–7,15), $p = 0,02$ (2.11. tabula).

2.10. tabula

Izredžu attiecības pacientiem ar un bez ANB

Raksturlielumi	OR (CI 95%)	p vērtība
MA laiks ≥ 180 min ANB pret bez ANB	2,47 (0,99–6,13)	0,048 [#]
Ķerm. svars < 8 kg, ANB pret bez ANB,	1,82 (0,77–4,31)	0,201 [#]
MV > 2 dienas ANB pret bez ANB	5,17 (2,12–12,61)	0,027 [#]
ANB pret bez ANB, ICU LOS ≥ 5 dienas OR (CI 95%)	4,40 (1,78–10,85)	0,0012 [#]
ANB pret bez ANB, LOS ≥ 21 diena OR (CI 95%)	2,87 (1,11–7,44)	0,035 [#]
ANB pret bez ANB ŠB POD-1 ≥ 50 mL/kg	2,69 (1,16–6,26)	0,026 [#]
ANB pret bez ANB VIS ≥ 7	12,26 (4,05–37,11)	$< 0,0001$ [#]
ANB pret bez ANB RACHS-1 score ≥ 3	2,98 (1,28–6,95)	0,01 [#]

[#]Fišera eksaktais tests

2.11. tabula

Izredžu attiecības pēc vecuma korekcijas

Raksturlielumi	Izredžu attiecības	CI (95%)	p vērtība
ICU LOS ≥ 5 dienas ANB pret bez ANB	1,21	1,07–1,40	0,003
CPB ≥ 180 min ANB pret bez ANB	2,32	0,91–5,91	0,07
RACHS-1 > 3 ANB pret bez ANB	2,86	1,15–7,15	0,02
VIS ≥ 7 ANB pret bez ANB	5,85	5,85–56,66	0,001
MV ≥ 48 stundas ANB pret bez ANB	1,008	1,003–1,014	0,004
LOS ≥ 21 dienas ANB pret bez ANB	1,046	1,009–1,085	0,01
ŠB ≥ 50 mL/kg ANB pret bez ANB	2,58	0,94–7,07	0,06

3. DISKUSIJA

Neraugoties uz daudziem pētījumiem, ANB joprojām ir nozīmīga un dzīvībai bīstama komplikācija pacientiem, kuriem tiek veikta sirds operācija, un sakarā ar lielu šīs komplikācijas izplatību šajā konkrētajā populācijā tai pat ir dots īpašs nosaukums: CSA-AKI [14].

Pēcoperācijas ANB novēroja 42 (45,16%) no 93 bērniem. 37 pacientiem (88,02%) tā sasniedza I smaguma pakāpi saskaņā ar KDIGO klasifikāciju, 3 bērniem (7,14%) ANB sasniedza II pakāpi un diviem (4,76%) sasniedza III ANB smaguma pakāpi (2.2., 2.3. attēls). Pirms 2005. gada nebija pētījumu par ANB pēc sirds operācijām, izmantojot moderno nieru disfunkcijas definīciju. Šajos pētījumos tika izmantotas dažādas definīcijas: no SCR dubultošanās līdz NAT nepieciešamībai. Pedersen et al. [15] no 1993.g. līdz 2002.g. veica vienu no lielākajiem viena centra pētījumiem, kas ietvēra bērnus un izmantoja NAT kā ANB kritēriju. Autori konstatēja, ka 11,5% no viņu pacientiem attīstījās ANB. Vairums pētnieku piekrīt, ka dialīzes izmantošana kā ANB kritērijs ir stipri novēlota un ka ANB attīstās pirms NAT uzsākšanas. Lielā Zappitelli et al. pētījumā. 35,9% no visiem bērniem, kuriem veica sirdskaite korekciju, attīstījās ANB [16].

Pirmsoperācijas riska faktoru analīze parādīja, ka bērniem, kuri bija jaunākajā vecuma grupā, bija augstāks risks ANB attīstībai salīdzinājumā ar vecākajām vecuma grupām (2.4. tabula). Iemesls tam nav pilnīgi skaidrs. Lai gan iznēsāti zīdaiņi parasti piedzimst ar pilnu nefronu komplektu, maksimālais GFĀ netiek sasniegts līdz aptuveni 2 gadu vecumam [17]. Tādējādi bērni, kas jaunāki par 2 gadiem, var būt uzņēmīgāki pret išēmiskiem un iekaisīgiem bojājumiem, kas var rasties pacientiem sirds operācijas laikā. Šo operāciju piemēri ietver vienkāršu ASD slēgšanu un daļēji anomālu plaušu vēnu korekciju.

Tas nav pārsteidzoši, jo šīs operācijas ir mazāk sarežģītas un ar salīdzinoši īslaicīgu MA [18].

Augstāks RACHS-1 rezultāts bija saistīts ar lielāku pēcoperācijas ANB izplatību [7, 19]. RACHS-1 rādītājs ≥ 3 bija 18/51 pacients (35,29%) grupā, bez ANB, salīdzinot ar 26/42 pacientiem (61,90%) ANB grupā, $p = 0,0129$ (2.4. tabula). Daudzfaktoru regresijas analīzē izredžu attiecība RACHS-1 > 3 ANB pret pacientiem bez ANI bija 2,86, CI 95% 1,15–7,15, $p = 0,02$ (2.10. tabula).

Garcia et al. novērtēja vazoaktīvi inotropo indeksu (VIS) kā prognostisku marķieri pusaudžiem pēc iedzimtas sirdskaites korekcijas. Viņi konstatēja, ka maksimālais VIS 24 un 48 stundu laikā pēc operācijas bija ievērojami augstāka personām, kurām bija nelabvēlīgs iznākums [20]. Pacientiem ar nelabvēlīgu iznākumu bija garāks MA un aortas oklūzijas laiki, uzturēšanās ilgums slimnīcā un straujāks ANB pieaugums. Pašreizējā pētījumā VIS rezultāts pacientiem bez ANB bija 5 (IQR 5–6) pret 7 (IQR 6–10) ANB grupā, $p = 0,0098$ (2.10. tabula). Daudzvariantu regresijas analīzē VAI VIS ≥ 7 bija 5,85 (CI 95% 5,85–56,66), $p < 0,001$, 2.11. tabula.

Nav pārsteidzoši, ka MA ilgums ir bijis vienīgais viskonsekventākais riska faktors pediatriiskā ANB attīstībā. Pēc vecuma korekcijas izredžu attiecībai MA laikam ≥ 180 min. pacientiem ar ANB pret pacientiem ar intaktām nieru funkcijām kļuva 2,32 (CI 95% 1,07–1,40), $p = 0,003$ (2.11. tabula). Šī atrade par paaugstinātu ANB risku saskan ar daudziem iepriekšējiem pētījumiem. Šis mehānisms, iespējams, ir saistīts ar ishēmijas apvienojumu ar pulsējošas plūsmas zudumu un progresējošu iekaisumu, kas papildina nieru bojājumu [21]. Lai izpētītu šīs attiecības, būs nepieciešama turpmāka izpēte tādos jautājumos kā temperatūra, spiediens un MA plūsmas apjoms un veids. Stratēģijas aortas oklūzijas laika ierobežošanai var palīdzēt samazināt ar sirds operāciju saistīto ANB izplatību. Pieaugušajiem, kuriem tiek veikta sirds operācija, parasti ir vairāki pirmsoperācijas kardiovaskulārie riska faktori, piemēram, cukura diabēts,

perifērā asinsvadu slimība un hroniska nieru slimība. Šie paši riska faktori bieži rodas kā pirmsoperācijas kardiovaskulārie riska faktori ANB attīstībai pieaugušajiem [22]. Bērniem ar iedzimtu sirdskaiti šie faktori parasti nav sastopami. Patiesībā lielākajai daļai bērnu nav citas blakusslimības. ANB riska faktori bērniem parasti aprobežojas ar bērna vecumu un riska faktoru ietekmi (piemēram, MA laiks).

Cistatīna C izmantošana kā ANB diagnostikas līdzeklis arī tika plaši pētīts. Divas metaanalīzes atklāja, ka seruma cistatīns C pārspēj SCr kā ANB marķieri [23, 24]. Multicentru prospektīvais pētījums par bērniem, kuriem veica sirds operāciju, liecināja, ka cistatīna C (6 h laikā no CPB uzsākšanas) agrīnie mērījumi stingri un neatkarīgi paredzēja ANB attīstību, balstītu uz izejas SCr dubultošanas ar izredžu attiecību 17,2 un AUC 0,89 ROC analīzē [25].

Seruma cistatīna C koncentrācija neatšķīrās pacientiem ar ANB un bez tā pirms operācijas, bet sāka palielināties ANB pacientiem 12 stundas pēc MA un sasniedza maksimālu ekspresiju 24 stundu laikā pēc MA (2.7. attēls, 2.5. tabula). S CysC līmenis pieauga no izejas līmeņa līdz 1.06 mg (IQR 0,83–1,37) pēc 12 stundām un sasniedza maksimālo ekspresiju 24 stundu laikā pēc operācijas: 1,31 mg/L (IQR 1,06–1,48) ANB grupā salīdzinājumā ar 0,77 mg/L (IQR 0,63–1,06) grupā bez ANB, $p = 0,0002$ (2.7. attēls, 2.5. tabula). ROC analīzē prognozēto rezultātu SCys C sasniedza 24 stundas pēc MA un sasniedzot AUC 0,843, (CI 95% 0,843–0,926), jutību 81%, specifiskumu 72% un robežvērtību 0,99 mg/L, $p < 0,001$ (2.7. attēls, 2.5. tabula.).

Visplašāk pētītais biomarķieris bērnu CS-ANB ir NGAL. Tas tika pētīts vairāk nekā 7000 pacientiem pēc sirds operācijas paredzot turpmāko ANB attīstību (AUC 0,82–0,83). Pēdējā laikā daudzcentru *TRIBE (Translational Research Investigating Biomarkers and Endpoints for Acute Kidney Injury)* pētījums [26] novērtēja NGAL vērtību 1219 pieaugušajiem un 311 bērniem, kuriem tika veikta sirds operācija. Abās populācijās NGAL koncentrācija, ko mēra urīnā vai plazmā, sasniedza maksimumu 6 h pēc operācijas un būtiski

uzlaboja riska prognozi attiecībā uz klīniskajiem modeļiem vien [26]. Tomēr Parick et al. [27] uzrādīja zemākas ANB prognozēšanas vērtības bērniem, kas definētas kā SCr dubultošanās vai akūtas NAT nepieciešamību (AUC aptuveni 0,7). Šīs neatbilstības iemesli var attiekties uz dažādām pacientu populācijām (jaundzimušo pacientu izslēgšanu), atšķirībām testa platformās un ilgstošiem paraugu uzglabāšanas laikiem salīdzinājumā ar iepriekšējiem viena centra pētījumiem. Nesenais pētījums liecina, ka NGAL efektivitāte gados vecākiem pacientiem ir mazāka nekā bērniem, kas varētu būt saistīti ar komorbiditātēm (piemēram, hroniska nieru slimība, hroniska sirds mazspēja, ateroskleroze, cukura diabēts, nefrotoksiski medikamenti), kas var pasliktināt NGAL izšķirtspēju [28–30]. Otrkārt, nav vienādi pieņemtu samazinājumu, lai gan literatūra liecinātu par to, ka NGAL robežvērtība < 100 ng/ml (ar standartizētu klīnisko platformu) izslēgtu ANB tiem, kuriem ir normāls izejas līmenis, un robežvērtību > 150 ng/ml var diagnosticēt ANB. Robežvērtība var būt atkarīga no vecuma, dzimuma, klīniskā stāvokļa un konkrētās izmantotās metodes. uNGAL koncentrācijai maksimālā ekspresija tika novērota 12 stundu laikā pēc operācijas. Tā pieaug no 7,05 ng/ml (2,7–12,13) līdz 132,85 ng/ml (60,78–257,23), sasniedzot maksimālo līmeni 1680 ng/ml ANB grupā. Pēc 24 stundām uNGAL ekspresija pakāpeniski samazinās līdz 36,60 ng/ml ANB grupā un 13,40 ng/ml grupā bez ANB. 48 stundu laikā uNGAL līmenis atgriežas tuvu izejas līmenim: 7,40 ng/ml (4,00–23,20) ANB grupā un 4,80 ng/ml (2,20–15,00) grupā bez ANB (2.5. tabula, 2.6. attēls). ROC analīzē prognozētā veikspēja uNGAL 12 stundu laikā bija AUC 0,911, CI 95% 0,852–0,971, robežvērtība 70 ng/ml (2.6. tabula, 2.6. attēls).

Pieaugušu kritiski slimu pacientu pētījumi liecina, ka pozitīva ŠB virs 10% ir saistīta ar augstāku ilgtermiņa mirstību un augstāku ANB sastopamību, tādējādi norādot uz šo robežvērtību kā iespējamo nelabvēlīgo rezultātu indikatoru [31, 32]. Pediatrisko pacientu pētījumos, kam nepieciešami NAT, liecina par pozitīvās ŠB pakāpes korelāciju ar pēcoperācijas komplikācijām un

mirstību, norādot uz dinamiski pozitīvu ŠB vērtību, lai prognozētu nelabvēlīgus rezultātus, ar 10% robežvērtību, kas izrādījās klīniski nozīmīga [33]. Nesenais pētījums, ko veica Hazle et al. [34], pierāda, ka pozitīva ŠB pieaugums, ko nosaka ikdienas šķidruma balanss, ir saistīts ar sliktākiem rezultātiem pēc iedzīmtas sirds operācijas zīdaiņiem. Pozitīvas ŠB etioloģija šajā pacientu populācijā ir polietioloģiska MA izraisa gan hemodilatāciju, gan palielinātu kapilāro caurlaidību, kas veicina šķidruma ekstravazāciju ekstracelulārajā telpā [35]. Uzkrājoties šķidrumam, pieaug intraabdominālais spiediens, tiek traucēta nieru apasiņošana, kritas nieru perfūzijas spiediens [36]. Kombinācijā ar pēcoperācijas miokarda disfunkciju, tiek stimulēta šķidruma aizture, izmantojot renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu [37]. Ņemotvērā MA izraisītā nieru bojājuma akūttrakturu un novērojumu, ka lielākajai daļai pediatriko pacientu ir normāla nieru funkcija pirms operācijas, šie pacienti var būt ideāli pretendenti agresīviem pēcoperācijas mērķa virzītiem protokoliem, lai samazinātu pozitīvu ŠB. Pierādīts, ka peritoneālā dialīze ir droša un efektīva šķidruma izvadīšanas metode pēc sirdskaites korekcijas zīdaiņiem [38], un agrīna šīs terapijas uzsākšana var uzlabot hemodinamiku un ķirurģiskās korekcijas rezultātus [39].

Attiecībā uz šķidruma balansu agrīnā pēcoperācijas periodā, pašreizējais pētījums papildina esošos ar pierādījumiem par pozitīvu šķidruma balansu saistību ar nieru disfunkciju. ŠB $POD-1 \geq 50$ ml/kg grupā bez ANB, bija 35,29% pret 59,52% ANB grupā $p = 0,046$ (2.9. tabula). Mediānais pēcoperācijas šķidruma balanss pacientu grupā bez ANB bija 13,58 ml/kg pret 27,20 ml/kg ANB grupā, $p = 0,025$ (2.10. attēls) vai izredžu attiecība $ŠB \geq 50$ ml/kg ANB salīdzinājumā ar pacientiem bez ANB bija 2,58 (CI 95% 0,94–7,07), $p = 0,06$, (2.11. tabula). Pēc ROC analīzes veikšanas ŠB $POD-1$ AUC bija 0,842 ar jutību 80%, 71% (TI 95% 0,838–0,926) un robežvērtības 25 ml/kg, $p = 0,001$ (2.6. tabula). Līdzīgi rezultāti ir publicēti Hassinger et al. pētījumā [40]. Autori konstatēja pēcoperācijas pozitīvu šķidruma balansu

> 50 ml/kg 31% pacientu, kas ir mazāk nekā šajā pētījumā (59,52%). Ziņotais AUC bija 0,963; 95% TI, 0,916–1,000; $p = 0,002$.

Nieres veido mazāk nekā 5% no kopējā ķermeņa svara, bet saņem aptuveni 25% no sirds izviedes. Lai saglabātu kamolišu filtrāciju un izdalītu metabolisma galaproduktus, tās patērē tikai 5% no organisma skābekļa. Tāpēc nav nekāds pārsteigums, ka atbilstošas nieru perfūzijas nodrošināšana tiek uzskatīta par iespējamu faktoru, lai samazinātu ANB risku. Bieži ir norādīts, ka slikta perioperatīvā hemodinamikas kontrole sirds operācijas laikā izraisa pēcoperācijas CS-ANB. Lehman et al. pētījums [41] novērtēja hipotensijas smagumu un ilgumu kā ANB attīstības riska faktoru, izmantojot lielu intensīvās terapijas pacientu datu bāzi. Daudzvariantu loģistikas regresijas rezultāti liecināja, ka hipotensijas smagums un ilgums ir nozīmīgi riska faktori ANB attīstībā pacientiem intensīvajā terapijā. ANB atšķirības palielinājās par 3% uz 1 mmHg samazinājumu MAP zem 80 mmHg. Turklāt, tā kā hipotensijas pakāpe padziļinājās, palielinājās ANB risks no katras papildu ilgušās hipotensijas stundas un vairāk nekā divkārtējās par katru 10 mm Hg kritumu MAP zem 80 mmHg. Kanji et al. [42] pētījumā par 157 augsta riska sirdskaišu pacientiem pētīja saistību starp intraoperācijas hipotensiju un pēcoperācijas ANB. Delta MAP tika definēta kā izejas MAP (iegūts no trim neatkarīgiem pirmsoperācijas asinsspiediena rādījumiem) mīnus vidējā MAP MA laikā (aprēķināta kā MAP rādījumu vidējais rādītājs 15 minūšu intervālos CPB laikā). Autori konstatēja, ka liela delta MAP un mazāka MA plūsma sirds operācijas laikā ir neatkarīgi saistīti ar agrīno pēcoperācijas ANB augsta riska pacientiem. Bērniem ir grūtāk iegūt korektus izejas MAP mērījumus pirms trahejas intubācijas un ķirurģiskās iejaukšanās. Pediātriskā anestēzijā indukcija un trahejas intubācijā parasti notiek pirms asinsvadu kanulācijas, tādēļ kritērijam tika izmantota vidējais MAP anestēzijas laikā, un atsauce un hipotensija tika definēta kā $MAP < 15\%$ mazāka nekā vidējā MAP vērtība. Asins spiediena mērījumi MA laikā netika vērtēti, jo iztrūkst asins pūsmas pulsācija. Kopumā vairāk nekā 4,000 validēto MAP datu,

kas savākti ar 5 minūšu intervāliem, tika pārnesti no *Intelly View Clinical Information Portfolio (Philips)* anestēzijas pārskata tabulām uz *MS Excell* darbgrāmatu analīzei. Pēc tam visi MAP ieraksti tika salīdzināti ar vidējo (izņemot MAP ierakstus MA laikā, kad asins plūsma nebija pulsējoša). Hipotensīvo MAP ierakstu ($\text{MAP} < 15\%$ mazāks nekā vid. MAP vērtība) attiecība pret kopējiem MAP ierakstiem tika aprēķināta un izteikta procentos (%). Kopumā visiem pacientiem novēroja 12,29% (IQR 9,11–19,92) hipotensīvus MAP rezultātus, no tiem 19,66% (IQR 12,91–25,80) ANB grupā salīdzinājumā ar 11,03% (8,28–14,05) grupā, bez ANB (2.8. tabula, 2.12. attēls.). ROC analīze uzrādīja AUC0,591 ar jutību 53% un specifiskumu 65%, CI 95% 0,452–0,741, $p = 0,12$ (2.6. tabula. 2.9. attēls).

Mākslīgās ventilācijas ilgums pacientiem ar ANB vai bez tā ir atspoguļots 2.9. tabulā. 28 pacienti (65,10%) ar ANB, tika ventilēti mākslīgi ≥ 48 stundas, salīdzinot ar 13 pacientiem (26,50%), kuriem nieru funkcijas bija intaktas ($p = 0,0001$). MV laika mediāna bija 22 stundas grupā bez ANB salīdzinājumā ar 50,50 stundām ANB grupā, $p = 0,0001$, (2.13. attēls, 2.9. tabula). Daudzvariantu loģistikas regresijas analīze pierādīja, ka pacientiem ar ANB bija ilgāks uzturēšanās laiks intensīvās terapijas nodaļā un stacionārā. Izredžu attiecībā ICU $\text{LOS} \geq 5$ dienas bija 1,21 (CI 95% 1,07–1,40), $p = 0,003$. OR $\text{LOS} \geq 21$ bija 1,046, (CI 95% 1,009–1,085), $p = 0,035$ (2.11. tabula). Iepriekšējos pētījumos [9, 15, 43] ir pierādīts, ka jaunāks vecums ir saistīts ar ilgāku ICU un stacionāro uzturēšanās ilgumu, bet nav izpētīta ANB ietekme konkrēti vai definēta ANB vienkārši kā nepieciešamību pēc nieru aizstājterapijas [43]. Ilgāks uzturēšanās laiss var būt saistīts ar šķidruma aizturi un tā vienlaicīgu ietekmi uz plaušu biomehāniku, kas pagarina mākslīgās ventilācijas ilgumu, hemodinamikas īpatnības konkrētas sirdskaites gadījumā, dažādu prakses pamatnostādņu neviendabīgo raksturu (piemēram, protokolu par agrīnām ekstubācijām) un diurētisko līdzekļu lietošanu. Ir labi zināma ilgāka uzturēšanās laika ietekme, tostarp paaugstināts nozokomiālo infekciju risks

medicīnas kļūdu gadījumā un lielāka resursu izmantošana un ar tiem saistītu veselības aprūpes izmaksu palielināšanos [44]. Neatkarīgi no pacienta vecuma grupas ANB pakāpe netika saistīta ar mirstību slimnīcā. Tas, iespējams, saistīts ar relatīvi zemo letalitāti.

SECINĀJUMI

1. ANB prevalence pēc sirdskaites korekcijas mākslīgā asinsritē bērniem Latvijā ir augsta. No 93 pētījumā iekļautajiem pacientiem 42 (45,2%) atbilda vismaz KDIGO I pakāpes kritērijiem ANB.
2. uNGAL ir jutīgs nieru kanālišu bojājuma marķieris. ROC analīze parādīja, ka AUC ir 0,91, ar jutību 0,88, specifitāti 0,92, CI 95% 0,85–0,97 un robežvērtību 70 ng/mL, $p < 0,001$, jau 12 stundas pēc mākslīgā asinsrites. SCysC, nieru kamolišu filtrācijas marķieris, maksimālo izšķirtspēju demonstrēja 24 stundas pēc operācijas ar AUC 0,84, jutību 0,81, specifitāti 0,72, CI 95% 0,84–0,93, $p < 0,001$.
3. Agrīnais pēcoperācijas ŠB paredz ANB attīstību pirmajā pēcoperācijas dienā 80% pacientiem ar robežvērtību 25 ml/kg un var tikt izmantots par ANB marķieri. Izvirzītā hipotēze par ŠB kā ANB marķieri pētījumā tika apstiprināta.
4. Hipotēze par intraoperācijas hipotensijas un pēcoperācijas ANB saistību, izmantojot šajā pētījumā izmantoto metodoloģiju, apstiprināta netika.
5. Pēcoperācijas ANB bija nopietni klīniskie iznākumi: MV ANB grupā bija 50,50 stundas (IQR 36,50–201,00) salīdzinājumā ar 22,00 stundām (IQR 14,50–50,00) grupā bez ANB, $p = 0,0001$. Uzturēšanās ilgums intensīvajā terapijā pacientiem bez ANB no 4 dienām (IQR 4,0–5,0) pieauga līdz 7 dienām (IQR 4,0–12,0) ANB grupā, $p = 0,0027$. Ārstēšanās ilgums slimnīcā no 12,00 dienām (IQR 10,00–20,00) grupā bez ANB pieauga līdz 17,00 dienām (IQR 10,00–20,00) pacientiem ar ANB, $p = 0,0003$. Daudzvariantu regresijas analīzē izredžu attiecības ICU LOS ≥ 5 dienas bija 1,21 (CI 95% 1,07–1,40), $p = 0,003$. LOS ≥ 21 bija 1,046, (CI 95% 1,009–1 085), $p = 0,01$. MV ≥ 48 stundas pēc vecuma korekcijas bija 1,008 (CI 95% 1,003–1,014), $p = 0,004$.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Yap SC, Lee TH. 2012. Acute Kidney Injury and Extrarenal Organ Dysfunction New Concepts and Experimental Evidence. *Anesthesiology*. 116, 1139–1148. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31824f951b.
2. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, et al. 1998. Independent Association Between Acute Renal Failure and Mortality Following Cardiac Surgery. *Am J Med*. 104, 343–348.
3. Beger RD, Holland RD, Sun J, et al. 2008. Metabonomics of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *Pediatr Nephrol*. 23, 977–984.
4. Xue JL, Daniels F, Star RA, et al. 2006. Incidence and Mortality of Acute Renal Failure in Medicare Beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol*. 17, 1135–1142.
5. Sanchez-Pinto LN, Goldstein SL, Schneider JB, et al. 2015. Association Between Progression and Improvement of Acute Kidney Injury and Mortality in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med*. 16, 703–710. DOI:10.1097/PCC.0000000000000461
6. Schneider J, Khemani R, Grushkin C, et al. 2010. Serum Creatinine as Stratified in the RIFLE Score for Acute Kidney Injury is Associated with Mortality and Length of Stay for Children in the Pediatric Intensive Care Unit. *Crit Care Med*. 38, 933–939. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cd12e1.
7. Aydin SI, Seiden S, Blaufox AD, et al. 2012. Acute Kidney Injury After Surgery for Congenital Heart Disease. *Ann Thorac Surg*. 94, 1589–1595. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.06.050.
8. Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M. et al. 2011. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Acute Kidney Injury After Pediatric Cardiac Surgery: A Prospective Multicenter Study. *Crit Care Med*. 39, 1493–1499. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31821201d3.
9. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R. et al. 2005. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients: A Multinational, Multicenter Study. *JAMA*. 294, 813–818. DOI:10.1001/jama.294.7.813
10. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. 2004. Acute Renal Failure-Definition, Outcome Measures, Animal Models, Fluid Therapy and Information Technology Needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 8; R204-R212. DOI: 10.1186/cc2872
11. Jenkins KJ. 2004. Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery: The RACHS-1 Method. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 7, 180–184.
12. KDIGO: Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. 2012. Section 2: AKI Definition. *Kidney Int Suppl*. 2, 19–36.

13. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, et al. 2010. Vasoactive-Inotropic Score as a Predictor of Morbidity and Mortality in Infants after Cardiopulmonary Bypass. *Pediatr Crit Care Med.* 234–238. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181b806fc.
14. Sorof JM, Stromberg D, Brewer ED, et al. 1999. Early Initiation of Peritoneal Dialysis after Surgical Repair of Congenital Heart Disease. *Pediatr Nephrol.* 13, 641–645.
15. Pedersen KR, Povlsen JV, Christensen S, et al. 2007. Risk Factors for Acute Renal Failure Requiring Dialysis after Surgery for Congenital Heart Disease in Children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 51, 1344–1349.
16. Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS, et al. 2009. A Small Post-Operative Rise in Serum Creatinine Predicts Acute Kidney Injury in Children Undergoing Cardiac Surgery. *Kidney Int.* 76, 885–892. DOI: 10.1038/ki.2009.270.
17. Schwartz GJ, Furth SL. 2007. Glomerular Filtration Rate Measurement and Estimation in Chronic Kidney Disease. *Pediatr Nephrol.* 22(11),1839–1948.
18. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, et al. 2002. Consensus-Based Method for Risk Adjustment for Surgery for Congenital Heart Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 123(1), 110–118.
19. Blinder JJ, Goldstein SL, Lee VV, et al. 2012. Congenital Heart Surgery in Infants: Effects of Acute Kidney Injury on Outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 143, 368–374. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.06.021.
20. Garcia RU, Walters HL, Delius RE, et al. 2016. Acute Kidney Injury Following First-stage Palliation in Hypoplastic Left Heart Syndrome: Hybrid Versus Norwood Palliation. *Pediatr Cardiol.* 37, 271. DOI:10.1017/S1047951117001809.
21. Rosner MH, Okusa MD. 2006. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 1(1), 19–32.
22. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, et al. 1997. Preoperative Renal Risk Stratification. *Circulation.* 95, 878–884.
23. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. 2007. Acute Kidney Injury Network: Report of an Initiative to Improve Outcomes in Acute Kidney Injury. *Crit Care.* 11, R31.
24. Selewski DT, Cornell TT, Heung M, et al. 2014. Validation of the KDIGO Acute Kidney Injury Criteria in a Pediatric Critical Care population. *Intensive Care Med.* 40, 1481–1488.
25. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. 2010. Novel Biomarkers, Oxidative Stress, and the Role of Labile Iron Toxicity in Cardiopulmonary Bypass-Associated Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol.* 55, 2024–2033. DOI:10.1016/j.jacc.2009.12.046.
26. Lu JC, Coca SG, Patel UD, et al. 2009. Translational Research Investigating Biomarkers and Endpoints for Acute Kidney Injury (TRIBE-AKI) Consortium: Searching for Genes that Matter in Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 4, 1020–1031. DOI: 10.2215/CJN.05411008.

27. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, et al. 2011. Postoperative Biomarkers Predict Acute Kidney Injury and Poor Outcomes after Pediatric Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol.* 22(9), 1737–1747. DOI: 10.1681/ASN.2010111163.
28. Sindhvananda W, Phisaiphun K, Prapongsena P. 2013. No Renal Protection from Volatile Anesthetic Preconditioning in Open Heart Surgery. *J Anesth.* 27, 48–55. DOI: 10.1007/s00540-012-1461-z.
29. Fukazawa K, Lee HT. 2014. Volatile Anesthetics and AKI: Risks, Mechanisms, and a Potential Therapeutic Window. *J Am Soc Nephrol.* 25, 884–892.
30. Yoo YC, Shim JK, Song Y, et al. 2014. Anesthetics Influence the Incidence of Acute Kidney Injury Following Valvular Heart Surgery. *Kidney Int.* 86, 414–22. DOI: 10.1038/ki.2013.532.
31. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. 2006. Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury. *N Engl J Med.* 354, 2564–2575. DOI: 10.1056/NEJMoa062200
32. Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, et al. 2008. Fluid Balance as a Biomarker: Impact of Fluid Overload on Outcome in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *Crit Care.* 12, 169. DOI: 10.1186/cc6948.
33. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, et al. 2010. Fluid Accumulation, Recognition and Staging of Acute Kidney Injury in Critically-Ill Patients. *Crit Care.* 14(3), R82. DOI: 10.1186/cc9004.
34. Hazle MA, Gajarski RJ, Yu S, et al. 2013. Fluid Overload in Infants Following Congenital Heart Surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 14, 44–49. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182712799.
35. Hirleman E, Larson DF. 2008. Cardiopulmonary Bypass and Oedema: Physiology and Pathophysiology. *Perfusion.* 23, 311–322. DOI: 10.1177/0267659109105079.
36. Smit M, Hofker HS, Leuvenink HG, et al. 2013. A Human Model of Intraabdominal Hypertension: Even Slightly Elevated Pressures Lead to Increased Acute Systemic Inflammation and Signs of Acute Kidney Injury. *Crit Care.* 17, 425. DOI: 10.1186/cc12568.
37. Wauters J, Claus P, Brosens N, et al. 2009. Pathophysiology of Renal Hemodynamics and Renal Cortical Microcirculation in a Porcine Model of Elevated Intra-Abdominal Pressure. *J Trauma.* 66, 713–719. DOI: 10.1097/TA.0b013e31817c5594.
38. Pedersen KR, Hjortdal VE, Christensen S, et al. 2008. Clinical Outcome in Children with Acute Renal Failure Treated with Peritoneal Dialysis After Surgery for Congenital Heart Disease. *Kidney Int Suppl.* S81–86. DOI: 10.1038/sj.ki.5002607.
39. Sorof JM, Stromberg D, Brewer ED, et al. 1999. Early Initiation of Peritoneal Dialysis after Surgical Repair of Congenital Heart Disease. *Pediatr Nephrol.* 13, 641–645.

40. Hassinger AB, Wald EL, Goodman DM. 2014. Early Postoperative Fluid Overload Precedes Acute Kidney Injury and is Associated with Higher Morbidity in Pediatric Cardiac Surgery Patients. *Pediatr Crit Care Med.* 15, 131–138. DOI: 10.1097/PCC.000000000000043.
41. Lehman LW, Saeed M, Moody G, et al. 2010. Hypotension as a Risk Factor for Acute Kidney Injury in ICU Patients. *Comput Cardiol.* 37, 1095–1098. PMID:22158679.
42. Kanji HD, Schulze CJ, Hervas-Malo M, et al. 2010. Difference between Pre-Operative and Cardiopulmonary Bypass Mean Arterial Pressure is Independently Associated with Early Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *J Cardiothorac Surg.* 5, 71. DOI: 10.1186/1749-8090-5-71.
43. Bennett M, Dent C, Ma Q, et al. 2008. Urine NGAL Predicts Severity of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Prospective Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 3, 665–673.
44. Alshaikh HN, Katz NM, Gani F, et al. 2018. Financial Impact of Acute Kidney Injury After Cardiac Operations in the United States. *Ann Thorac Surg.* 105(2), 469–475. DOI 10.1016/j.athoracsur.2017.10.053. Epub 2017 Dec 21.

PROMOCIJAS DARBA REZULTĀTU PREZENTĀCIJA

Publicētie raksti

1. Krastins, J. 2014. Acute kidney injury – an underestimated problem in pediatric intensive care. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*. V68, 207–216.
2. Krastins, J., Auzins, J., Straume, Z., Petersons, A., Amerika, D., Petersons, A., Ertis, R. 2014. Urinary Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin Predicts Open Heart Surgery Related Acute Kidney Injury in Children. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*. V68, A5–A6.
3. Krastins, J., Straume, Z., Auzins, J., Petersons, A., Petersons, A. 2012. Incidence and outcome of acute kidney injury after open heart surgery in children. *Acta Medica Lithuanica*. 19, 237–243.
4. Krastins, J., Straume, Z., Auzins, J., Petersons, A., Amerika, D., Petersons, A. 2013. Open heart surgery associated acute kidney injury in children. *Acta Chirurgica Latviensis*. (13/1), 37–41.
5. Krastyn'sh, E., Straume, Z., Auzyn'sh, I., Petersons, A., Petersons, A. 2014. Acute renal failure after cardiopulmonary bypass surgery in children with congenital heart disease. *Vestn Khir Im I I Grek*. 173(4), 78–82. PMID: 25552112.
6. Krastin, J. V., Majors, I. K., Graudums, B. A., Iaksona, B. V., Vamvuri, L. A. 1979. Transcutaneous catheterization of the vena cava superior through the internal jugular vein in children. *Vestn Khir Im I I Grek*. 122(5), 101–104. PMID: 452257.
7. Krastins, J. 2015. AKI – an Underestimated Problem in the Pediatric Intensive Care. *Lambert Academic Publishing*. 84. ISBN-10; 3659688509.
8. Krastiņš, J., Pētersons, A. Patents LV 15070 B “Nieru funkciju atjaunošanās iespēju noteikšanas paņēmiens 24 stundu laikā bērniem pēc kardiķirurģiskām operācijām.” Publicēts 20.04.2016.

Publicētās tēzes

1. Krastins, J., Straume, Z., Auzins, J. 2012. Perioperative Changes in Renal Biomarkers in Children Undergoing Open Heart Surgery. *Arch Dis Child*. 97, A471–A472.
2. Krastins, J., Straume, Z., Auzins, J. Perioperative Dynamics of Glomerular Filtration Rate in Children Undergoing Open Heart Surgery. RSU 2012. gada zinātniskā konference (Rīgā, 2012. gada 29.–30. martā). Tēzes, 235.

3. Krastins, J., Straume, Z., Auzins, J. 2012. Perioperative Dynamics of Creatinine Clearance in Children with Congenital Heart Disease. 12th Conference of the Baltic Association of Pediatric Surgeons, 17–19 May, Riga, Latvia. Final program and abstracts, 106.
4. Krastins, J., Straume, Z., Auzins, J. 2012. Evaluation of Cystatin C as a biomarker of kidney injury in children. *Acta Medica Lithuanica*. 19, 365.
5. Krastins, J., Straume, Z., Auzins, J., Petersons, A., Petersons, A. Open heart associated renal dysfunction in children. 2013. gada RSU zinātniskā konference (Rīgā, 2013. gada 14.–15. aprīlī). Tēzes, 237.
6. Krastins, J., Straume, Z., Auzins, J., Petersons, A., Petersons, A. Open heart surgery associated renal dysfunction in children. 2nd Baltic Pediatric Congress, Pärnu 2013. Abstracts, 52.
7. Krastins, J., Straume, Z., Auzins, J., Petersons, A., Amerika, D., Petersons, A. Evaluation of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a marker of open heart surgery related acute kidney injury in children. RSU 2014. gada zinātniskā konference (Rīgā, 2014. gada 10.–11. aprīlī). Tēzes, 250.
8. Krastins, J., Auzins, J., Petersons, A., Petersons, A. 2014. Incidence of pediatric open heart surgery related acute kidney injury, its severity and outcome. *Pediatr Crit Care Med*. Vol. 15 (4), Abstract No 536.
9. Krastins, J., Auzins, J., Petersons, A., Amerika, D., Petersons, A., Erts, R. 2014. Neutrophyl Gelatinase-Associated Lipocalin as a Marker of Open Heart Surgery Related Acute Kidney Injury in Children. *Pediatric Nephrology*. V29, 1844.
10. Krastins, J. Acute kidney injury – an underestimated problem in the pediatric intensive care. Abstracts 3rd Baltic Pediatric Congress, 19–21 August 2015, Riga, Latvia. 1–84.
11. Krastins, J., Mahlina, K., Birznieks, M., Gravele, D., Amerika, D., Petersons, A., Petersons, A., Erts, R. Evaluation of Kidney Injury Markers in Children, Undergoing Open Heart Surgery. RSU 2016. gada zinātniskā konference (Rīgā, 2016. gada 16.–17. martā). Tēzes, 174.

Tēžu prezentācijas

1. LARA 5. Nacionālais kongress (Liepājā, 2011. gada 9.–10. decembrī).
2. RSU 2011. gada zinātniskā konference (Rīgā, 2011. gada 14.–15. aprīlī).
3. 6th International Baltic Congress of Anaesthesiology and Intensive Care, 18–20 October 2012. Vilnius, Lithuania.
4. RSU 2012. gada zinātniskā konference (Rīgā, 2012. gada 29.–30. martā).
5. RSU 2013. gada zinātniskā konference (Rīgā, 2013. gada 14.–15. aprīlī).
6. 2nd Baltic Paediatric Congress Pärnu, Estonia (30 May–1 June 2013).
7. 24th Annual ESPNIC congress Rotterdam, Netherlands (12–15 June 2013).
8. RSU 2014. gada zinātniskā konference (Rīgā, 2014. gada 10.–11. aprīlī).
9. 7th International Baltic Congress of Anesthesiology (Riga, 4–6 December 2014).
10. 7th World Congress on Pediatric Intensive and Critical Care, Istanbul (4–7 May 2014).
11. 47th Annual Scientific Meeting of the European Society for Pediatric Nephrology, Porto (18–20 September 2014).
12. RSU 2015. gada zinātniskā konference (Rīgā, 2015. gada 26.–27. martā).
13. 26th Annual ESPNIC Congress Vilnius Lithuania (10–13 June 2015).
14. 3rd Baltic Paediatric Congress in Riga, Latvia (19–21 August 2015).
15. RSU 2016. gada zinātniskā konference (Rīgā, 2016. gada 16.–17. martā).
16. 8th International Baltic Congress of Anesthesiology and Intensive Care, Tallinn, Estonia (1–3 December 2016).
17. 28th Annual ESPNIC Congress Lisbon Portugal (6–9 June 2017).
18. LARA 6. Nacionālais kongress (Ventspilī, 2017. gada 8.–9. decembrī).

PATEICĪBAS

Vēlos pateikties saviem darba vadītājiem – profesoriem Aigaram Pētersonam un Aivaram Pētersonam par interesi un atbalstu manam pētījumam. Viņi uzstājīgi, bet laipni, palīdzēja man virzīties uz priekšu ar šo darbu, un viņu pieredze un palīdzība praktiskajos jautājumos ir bijusi visnoderīgākā.

Esmu dziļi pateicīgs Renāram Ertam par palīdzību datu statistiskajā analīzē.

Esmu pateicību parādā arī profesoram Rafailam Rozentālam, ārstiem Dagnei Grāvelei un Diānai Amerikai, viņu ieguldījums bija ārkārtīgi svarīgs, jo īpaši paraugu vākšanā, to glabāšanā un apstrādē laboratorijā.

Vēlos pateikties Irenai Rogovskai par viņas norādījumiem un komentāriem, lai veiktu pētījumu.

Izsaku sirsnīgāko pateicību profesorei Birutai Mamajai, manam pirmajam mentoram pediatrikās kardioanestēzijas jomā.

Man ir paveicies būt par ļoti kompetentas un iedvesmojošas ārstu komandas dalībnieku, Bērnu slimnīcas Anestezioloģijas un intensīvās terapijas, bērnu kardioloģijas un sirds ķirurģijas klīnikās, kuru atbalsts un sadarbība ir ļāvusi veikt šo darbu. Es esmu pateicīgs arī medmāsām un medmāsu asistentiem intensīvās terapijas nodaļā, kuri atbildīgi veikuši visus pieprasījumus neatkarīgi no viņu pašu darba slodzes.