

Biomarkery uszkodzenia mięszu nerek

Biomarkers of kidney injury

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung

Adres do korespondencji: Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM w Warszawie, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: 22 681 72 36

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Ostre uszkodzenie nerek (*acute kidney injury*, AKI) jest rozpoznawane w oparciu o stężenie kreatyniny w surowicy i upośledzenie filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate*, GFR). AKI, które zastąpiło w ostatnich latach termin *ostra niewydolność nerek*, jest rozpoznawane między innymi u pacjentów po operacjach kardiologicznych, w wyniku nefrotoksycznego uszkodzenia radiokontrastem podczas zabiegów naczyniowych i badań obrazowych, u pacjentów oddziałów intensywnej terapii, we wstrząsie septycznym. Stężenie surowiczej kreatyniny jest ciągle głównym testem diagnostycznym, chociaż zmienia się w przebiegu AKI później niż GFR, który stanowi dokładniejszy wskaźnik czynności nerek. Użyteczność stężenia kreatyniny jako obiektywnego parametru jest jednak ograniczona, ponieważ zależy ono od wielu czynników, w tym od stopnia nawodnienia, diety, masy ciała, masy mięśniowej, wieku, płci, stosowanych leków. Nowe badania zaprezentowały inne, bardziej użyteczne laboratoryjne markery AKI, możliwe do oznaczenia w surowicy i/lub w moczu. Należą do nich m.in. cystatyna C, NGAL, KIM-1, L-FABP i IL-18. Nowe biomarkery stwarzają większe możliwości we wczesnym wykrywaniu AKI, a także mogą określać stopień uszkodzenia nerek w przebiegu AKI. Mogą być również przydatne w prognozowaniu zagrożenia przewlekłą chorobą nerek (PChN) w wyniku AKI lub z innych przyczyn. Celem opracowania jest przedstawienie przeglądu aktualnych doniesień dotyczących zastosowania nowych biomarkerów we wczesnym wykrywaniu AKI oraz progresji do PChN.

Słowa kluczowe: biomarkery, ostre uszkodzenie nerek, przewlekła choroba nerek, diagnostyka, NGAL

Summary

Acute kidney injury (AKI) is a syndrome defined by acute increase of serum creatinine or decrease in glomerular filtration rate (GFR). AKI is common in patients undergoing cardiac surgery, imaging modalities and endovascular procedures with using iodinated contrast, those who suffer from sepsis and other critically ill patients. Serum creatinine, the current main diagnostic test for AKI, rises late in AKI pathophysiology and is not precise marker of acute changes in glomerular filtration rate. The serum creatinine measurements are confounded by a large number of variables, including age, gender, race, muscle mass, muscle metabolism, hydration status and medications. New studies presented laboratory markers of AKI detected in serum and urine. These include cystatin C, NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-18 and others. These new biomarkers offer promise for early AKI diagnosis and for the depiction of severity of renal injury occurring with AKI. They can reflect the progression of AKI to chronic kidney disease (CKD). The aim of this article is to review specific biomarkers for early detection of AKI and progression to CKD.

Key words: urinary biomarkers, acute kidney injury, chronic kidney disease, diagnostic test, NGAL

Markerami wczesnego wykrywania zaburzonej czynności nerek są, zwyczajowo przyjęte, końcowe produkty przemiany związków azotowych.

Należą do nich azot pochodzący z mocznika we krwi (*blood urea nitrogen*, BUN) oraz kreatynina w surowicy. Przydatność stężenia kreatyniny jako obiektywnego parametru jest jednak ograniczona, ponieważ zależy ono od wielu czynników, w tym od stopnia nawodnienia, diety, masy ciała, masy mięśniowej, wieku, płci, stosowanych leków.

W ostrym uszkodzeniu nerek (*acute kidney injury*, AKI) stężenie kreatyniny w surowicy zmienia się z wyraźnym opóźnieniem w stosunku do spadku filtracji kłębuszkowej. Ocena filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate*, GFR) jest obecnie podstawowym, szeroko stosowanym wskaźnikiem przewlekłego uszkodzenia czynności nerek. U dzieci GFR oblicza się za pomocą wzoru Schwartz'a, gdzie:

$GFR = \text{wzrost [cm]} \times 0,413 / \text{stężenie kreatyniny w krwi [mg/dl]}$

W ostatnich latach obserwuje się pewną ewolucję określenia AKI, które zastąpiło wcześniej stosowaną nazwę – *ostra niewydolność nerek*.

Usystematyzowano kryteria rozpoznania AKI według klasyfikacji RIFLE, zaproponowanej przez Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)⁽¹⁾. Klasyfikacja RIFLE uwzględnia: ryzyko dysfunkcji nerek (R – *risk*), uszkodzenie nerek (I – *injury*), niewydolność nerek (F – *failure*), utratę funkcji (L – *loss of function*) i schyłkową niewydolność nerek (E – *end stage kidney disease*). Trzy pierwsze kryteria oparte są na zmianie stężenia kreatyniny w surowicy lub zmniejszeniu diurezy, dwa kolejne uwzględniają elementy rokowania⁽²⁾.

Wśród czynników ryzyka rozwoju AKI poza chorobami nerek najczęściej wymieniane są: wstrząs, rozległe zabiegi chirurgiczne na naczyniach głównych i sercu, niewydolność krążenia, sepsa, toksyczne uszkodzenie nerek (wywołane radiokont rastem, stosowaniem aminoglikozydów, niesterydowych leków przeciwzapalnych, przeciwgrzybiczych, cytotoksycznych, leków zaburzających hemodynamikę kłębuszka nerkowego, w tym inhibitorów konwertazy angiotensyny i blokerów receptora angiotensyny). Zwraca się również uwagę, że na zagrożenie AKI ma wpływ współistnienie cukrzycy, przewlekłej choroby nerek, podeszłego wieku^(3,4).

Szacuje się, że ostre uszkodzenie nerek występuje mniej więcej u 5% ogólnej populacji chorych hospitalizowanych i że jego częstość wyraźnie wzrasta wśród pacjentów oddziałów intensywnej terapii (nawet do 35% leczonych). Największe zagrożenie AKI obserwuje się w grupie chorych poddanych zabiegom kardiochirurgicznym, w której do 50% pacjentów rozwija cechy uszkodzenia nerek.

Zespół ostrego uszkodzenia nerek jest niezależnym czynnikiem pogarszającym rokowanie. Wśród pacjentów oddziałów intensywnej terapii śmiertelność przy współistnieniu AKI dochodzi do 30% i koreluje z ciężkością uszkodzenia nerek⁽⁵⁾.

Główną rolę w zapobieganiu wystąpieniu AKI odgrywają wczesne rozpoznanie, ocena intensywności przebiegu i włączenie odpowiedniego leczenia ograniczającego progresję uszkodzenia nerek. Z tego względu w ostatnich latach intensywnie poszukuje się laboratoryjnych markerów, które mogą mieć znaczenie prognostyczne dla rozwoju AKI. Pomocny okazał się dynamiczny rozwój proteomiki zajmującej się identyfikacją białek w płynach ustrojowych, określaniem ich ekspresji i funkcji. Mimo że zaprezentowano wiele biomarkerów (tabela 1) oznaczanych w surowicy i w moczu⁽⁶⁾,

Biomarker	Materiał		AKI	PChN	Autor
	Surowica	Mocz			
Cystatyna C	+	+	+	+	6, 10, 12, 14, 16
NGAL	+	+	+	+	6, 19, 24, 25, 27, 32, 34, 37
KIM-1	-	+	+	+	6, 37, 46
IL-18	-	+	+	+	6, 37, 51
L-FABP	-	+	+	+	37, 55, 59
Alfa1-mikroglobulina	-	+		+	6
Beta2-mikroglobulina	-	+	+		6, 16
Białko wiążące retinol (RBP)	-	+	+	+	6, 16
N-acetylo-beta-D-glukozaminidaza (NAG)	-	+	+		6
Aprotynina		+	+		2
Adiponektyna	+	-	+		34, 35
Peptyd natriuretyczny	+	-	+		34, 35
Apolipoproteina A i.v.	+	-	+		34, 35
Czynnik 23. wzrostu fibroblastów	+	-	+		34, 35

AKI – *acute kidney injury*, ostre uszkodzenie nerek; PChN – przewlekła choroba nerek.

znalezienie idealnego wskaźnika nie jest łatwe, gdyż powinien on spełniać szereg warunków, w tym wykazywać wysoką specyficzność narządową, także czułość, korelować z histopatologicznym obrazem biopatów nerek i być prosty w oznaczaniu. Na obszernej już liście znajduje się kilka biomarkerów, które roku-ją obecnie nadzieję na zastosowanie praktyczne, potwierdzone w badaniach. Należą do nich: **cystatyna C**, lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą neutrofilów (*neutrophil-gelatinase associated lipocalin*, **NGAL**) oznaczane we krwi i w moczu oraz badane w moczu: cząsteczka-1 uszkodzenia nerek (*kidney injury molecule-1*, **KIM-1**), interleukina 18 (*interleukin 18*, **IL-8**), białko wiążące kwasy tłuszczowe występujące w wątrobie (*liver fatty acid binding protein*, **L-FABP**).

Ostatnio ukazują się doniesienia mówiące o zastosowaniu tych biomarkerów również w ocenie zagrożenia rozwojem przewlekłej choroby nerek między innymi u pacjentów z nefropatią IgA, nefropatią toczniową, zespołem hemolityczno-mocznicowym, w ocenie funkcji nerki przeszczepionej⁽⁷⁻⁹⁾.

Cystatyna C jest nieglikozylowanym białkiem o masie cząsteczkowej 13,3 kDa, endogennym inhibitorem proteazy cysteiny, produkowanym w stałej ilości przez wszystkie komórki jądrzaste. Należy do białek sekrecyjnych występujących w płynach ustrojowych.

Niska masa cząsteczkowa oraz dodatni ładunek ułatwiają swobodną filtrację tego białka do moczu pierwotnego. W kanalikach proksymalnych jest poddane całkowitej resorpcji i biodegradacji, nie podlega sekrecji cewkowej.

Przy sprawnej funkcji cewek nerkowych stężenie cystatyny C w moczu jest śladowe i nie zależy od czynników pozanerkowych, takich jak wiek czy masa ciała. Cystatyna C może być oznaczana w pojedynczych próbkach moczu, ponieważ nie podlega wahaniom dobowym.

Ponieważ zaburzenia funkcji kanalików proksymalnych upośledzają reabsorpcję niskocząsteczkowych białek i zwiększają wydzielanie cystatyny C, może mieć ona zastosowanie jako czuły marker uszkodzenia kanalików proksymalnych. Stosunek stężeń cystatyny C do kreatyniny jest dobrym wskaźnikiem dysfunkcji kanalików nerkowych⁽⁶⁾.

Stężenie cystatyny C w moczu, przy sprawnej funkcji nerek, jest śladowe, u dorosłych wynosi 0,095 mg/l, natomiast u osób z zaburzeniem funkcji nerek może zwiększyć się nawet 200-krotnie⁽¹⁰⁾.

Stężenie cystatyny C w surowicy nie zależy od stanu nawodnienia, masy ciała, rasy, płci i wieku. Zastosowanie kliniczne surowiczej cystatyny C jako wskaźnika GFR zaproponował Grubb w 1985 roku⁽¹¹⁾. Oznaczana metodą nefelometryczną jest dobrym markerem uszkodzenia funkcji nerek zarówno w ocenie stopnia uszkodzenia, jak i w monitorowaniu progresji choroby nerek. Uważa się, że lepiej koreluje z filtracją kłębuszkową niż stężenia w surowicy innych białek, np. beta2-mikroglo-

buliny czy białka wiążącego retinol. Istotna jest także łatwość uzyskania próbki materiału do oznaczenia, bez konieczności prowadzenia zbiórki moczu.

Stężenie tego białka jest większe w surowicy noworodków, zwłaszcza wcześniaków, w porównaniu z oznaczanymi u dzieci powyżej 1. roku życia i u dorosłych. Wiąże się to ze zmniejszonym przesączaniem kłębkowym w tej grupie wiekowej⁽¹²⁾. Z kolei u dorosłych wyższe stężenie cystatyny C występuje po 80. roku życia, czego powodem jest zmniejszenie GFR związane z wiekiem. Wzrost stężenia cystatyny C występuje już po 12 godzinach od ostrego uszkodzenia nerek i jest lepszym predyktorem funkcji kłębuszków nerkowych niż kreatynina^(13,14). Oznaczanie endogennej cystatyny C może być także pomocne w ocenie zaburzeń funkcji nerek w przebiegu nefropatii o różnej etiologii, w monitorowaniu terapii lekami nefrotoksycznymi, w zespole sercowo-nerkowym⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą neutrofilów (*neutrophil-gelatinase associated lipocalin*, **NGAL**) jest białkiem sekrecyjnym o ciężarze cząsteczkowym 25 kDa, związanym z żelatynazą neutrofilów i składającym się ze 179 aminokwasów. Występuje w ziarnistościach granulocytów obojętnochłonnych.

Należy do białkowej rodziny lipokalin o szerokim zakresie funkcji biologicznych, jedną z nich jest wiązanie przez NGAL sideroforów – cząsteczek transportujących żelazo. Siderofory są syntetyzowane przez bakterie w celu pozyskiwania niezbędnego dla ich metabolizmu żelaza, poprzez wiązanie sideroforów NGAL rozwija działanie bakteriostatyczne.

W warunkach zdrowia występuje w surowicy i w nerkach w niewielkich ilościach. Z uwagi na małą masę cząsteczkową oraz niską degradację NGAL jest wydalany z moczem (uNGAL). W stanie fizjologicznym wydalanie NGAL z moczem wynosi $15,5 \pm 15,3$ mg/g kreatyniny.

Bardzo niskie stężenia NGAL wykryto również w innych narządach: tchawicy, płucach, żołądku i jelicie grubym⁽¹⁸⁾, co w pewnym stopniu ogranicza jego specyficzność jako markera uszkodzenia nerek.

W wyniku toksycznego lub niedokrwiennego uszkodzenia nerek stężenie NGAL wielokrotnie i szybko narasta. Rejon promotora genu dla NGAL zawiera wiele czynników transkrypcyjnych, w tym NF- κ B, który jest wtedy szybko aktywowany w cewkach nerkowych. Powoduje, że NGAL akumuluje się w łożysku naczyńowym, w cewkach nerkowych oraz wielu segmentach nefronu, głównie w proliferujących komórkach kanalików proksymalnych⁽¹⁹⁾. Zakażenie bakteryjne jest silnym bodźcem pobudzającym ekspresję NGAL przez receptory typu *toll-like*⁽²⁰⁾. U pacjentów dorosłych z ostrą niewydolnością nerek w wyniku ciężkiego zakażenia bakteryjnego stwierdzano 125-krotny wzrost NGAL w moczu oraz 16-krotny w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną⁽²¹⁾. Podobnie wielokrotnie zwiększone stężenia NGAL w surowicy i w moczu obserwowano u dzieci z posocznicią leczonych na oddziale intensywnej te-

rapii⁽²²⁾. Na przydatność oznaczania NGAL u dzieci leczonych na oddziałach intensywnej terapii zwracają uwagę też inni autorzy, podkreślając, że stężenie NGAL w moczu jest obiecującym markerem w ocenie zagrażającego uszkodzenia nerek, sygnalizującym AKI znacznie wcześniej niż kreatynina⁽²³⁻²⁵⁾.

W wielu badaniach NGAL jest oceniany jako wczesny marker AKI u pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego. Wykazano, że wzrost stężenia NGAL w moczu wyprzedzał o 48 godzin rozpoznanie AKI^(26,27). U dzieci, u których stwierdzano znaczący wzrost stężenia kreatyniny po zabiegach kardiochirurgicznych, równolegle obserwowano 15-krotny wzrost stężenia NGAL w surowicy i w moczu, rozpoczynający się po dwóch godzinach od operacji. Na podstawie wieloczynnikowej analizy ustalono, że NGAL w surowicy i w moczu był istotnym predyktorem ostrej niewydolności nerek w badanej grupie dzieci⁽²⁸⁾.

Toksyczne uszkodzenie nerek po podaniu radiokontrastu jest kolejnym przykładem, gdzie wzrost syntezy i wydania NGAL sygnalizuje zagrożenie AKI⁽²⁹⁻³¹⁾. Obserwowano, że stężenie NGAL w moczu zaczyna gwałtownie narastać już po 2-3 godzinach u pacjentów po badaniu z użyciem środka kontrastowego. Haase i wsp. w opublikowanej metaanalizie, w której jednym z ocenianych czynników zagrożenia AKI była nefropatia pokontrastowa, wykazali prognostyczną i diagnostyczną wartość NGAL w ocenie uszkodzenia nerek⁽³²⁾.

Wzrost syntezy NGAL po zadziałaniu czynników toksycznych wykorzystano przy monitorowaniu terapii lekami potencjalnie nefrotoksycznymi, np. cytostatykami. Mishra i wsp. badali wskaźnik nefrotoksyczności wywołanej przez cisplatynę na modelu zwierzęcym⁽¹⁸⁾. Wykazali, że znamienne zwiększenie wydania NGAL z moczem występuje po 3 godzinach od podania leku i koreluje z dawką cisplatyny.

Wzrost wydania NGAL obserwowano również u dzieci leczonych cyklosporyną A⁽³³⁾. Autorzy stwierdzali, że występuje zależność dawki stosowanej cyklosporyny A i stężenia NGAL w surowicy oraz wartości wskaźnika NGAL/kreatynina w moczu.

Ostatnio wzrasta zainteresowanie NGAL jako markerem rozwoju przewlekłej choroby nerek (PChN), zwłaszcza że poszukuje się biomarkerów świadczących o wczesnej progresji do PChN. Obiecujące są w tych poszukiwaniach wyniki badań dotyczące protein moczu, m.in. NGAL, KIM-1, L-FABP, natomiast w surowicy – adiponektyny, apolipoproteiny A-IV, czynnika 23. wzrostu fibroblastów, NGAL, peptydu natriuretycznego^(34,35). Pojawiają się również inne doniesienia, według których NGAL jest dobrym predyktorem spadku eGFR w PChN⁽³⁶⁻³⁸⁾.

Bolignano i wsp. znajdowali zależność między wskaźnikami czynności nerek u pacjentów z autosomalną torbielowatością nerek a wartościami NGAL w surowicy i w moczu⁽³⁹⁾. Podobne wnioski wypływają z badań

Meijer i wsp., w których również u pacjentów z rozpoznaną torbielowatością nerek badano w moczu NGAL, beta2-mikroglobulinę, KIM-1, H-FABP. Autorzy badania uważają, że oceniane biomarkery mogą wskazywać na stopień uszkodzenia torbielowatych nerek⁽⁴⁰⁾.

Z kolei Brunner i wsp. oraz Suzuki i wsp. znajdowali korelację między wartością NGAL wydalanego w moczu a aktywnością choroby i stopniem zmian histopatologicznych u pacjentów z toczniem układowym^(41,42).

Ding i wsp. prowadzili badania u 70 pacjentów z nefropatią IgA w różnych fazach choroby, oceniali między innymi stężenie NGAL i kreatyniny w moczu⁽⁹⁾. Autorzy wykazali, że wartości wydania uNGAL i wskaźnika NGAL/kreatynina korelują ze stopniem nasilenia proliferacji mezangium i uszkodzenia cewkowo-śródmiąższowego. Wnioskują, że NGAL może być wczesnym markerem cewkowo-śródmiąższowego uszkodzenia w nefropatii IgA oraz w innych nefropatiach.

Zwiększone wydanie uNGAL i odwróconą korelację z GFR udokumentowano w badaniach dotyczących różnych nefropatii, w tym nefropatii błoniastej⁽⁴³⁾, pierwotnego ogniskowego szklawicowego kłębuszkowego zapalenia nerek⁽⁴⁴⁾, nefropatii cukrzycowej⁽⁴⁵⁾.

Cząsteczka-1 uszkodzenia nerek (*kidney injury molecule-1, KIM-1*) jest transbłonową glikoproteiną typu 1., białkiem o ciężarze cząsteczkowym 104 kDa, które nie jest wykrywane w warunkach zdrowia z powodu bardzo niskiej ekspresji w zdrowej nerce. Wzmożona synteza KIM-1 występuje głównie w obszarach uszkodzenia kanalikowo-nerkowego ze zmianami zapalnymi i włóknieniem. Zostało to udokumentowane na podstawie badań morfologicznych materiału z biopsji nerek 70 chorych, u których oceniano, czy KIM-1 może pełnić funkcję biomarkera w PChN o różnej etiologii⁽⁴⁶⁾.

Wielu autorów uważa, że KIM-1 jest dobrym i czułym biomarkerem AKI, zwłaszcza w połączeniu z NGAL^(17,24,25). Świadczy o tym wyraźny wzrost wydania KIM-1 z moczem, który występuje po urazie niedokrwiennym lub nefrotoksycznym proksymalnych kanalików nerkowych.

W badaniach prowadzonych u pacjentów przed i po operacjach kardiochirurgicznych wykazano znaczący wzrost wydania KIM-1 w moczu już po kilku godzinach od zabiegu⁽⁴⁷⁾. W badaniach eksperymentalnych u szczurów obserwowano ponad pięciokrotnie zwiększone wydanie w moczu KIM-1 po obciążeniu gentamycyną i cisplatyną w stężeniach nefrotoksycznych⁽⁴⁸⁾.

Wasilewska i wsp. stwierdzili wzrost wydania KIM-1 i NGAL z moczem u dzieci z wrodzonym wodonerczem i nefropatią zastoinową⁽⁴⁹⁾. Autorzy sugerują związek z poważnym zastojem moczu i uważają, że oba biomarkery mogą być użyteczne w ocenie uszkodzenia nerek w nefropatii zastoinowej, a także progresji w kierunku PChN.

Interleukina 18 (IL-18) to prozapalna cytokina o ciężarze cząsteczkowym 18 kDa, wstępnie syntetyzowana

w nieaktywnej postaci (24 kDa) i aktywowana za pośrednictwem kaspazy-1^(6,37). Jest mediatorem zapalenia i uszkodzenia tkanek wywołanych niedotlenieniem w wielu narządach. W badaniach na modelu zwierzęcym stwierdzono, że IL-18 odpowiada za uszkodzenie nerek w przebiegu AKI⁽⁵⁰⁾.

Stężenie IL-18 oznaczane w moczu jest szybkim testem do wykrywania wczesnego uszkodzenia nerek spowodowanego niedokrwieniem lub działaniem nefrotoksyn. Czulość i specyficzność IL-18 oznaczanej w moczu w rozpoznawaniu AKI wynoszą >90%⁽⁶⁾.

Washburn i wsp. stwierdzali wysokie stężenia IL-18 w moczu u ciężko chorych dzieci (m.in. z sepsą) z rozwiniętymi objawami AKI⁽⁵¹⁾. Badania innych autorów wskazywały na przydatność tego biomarkera również we wczesnej fazie zagrożenia AKI w przebiegu procesów zapalnych^(37,52).

Istotny wzrost IL-18 w moczu, podobnie jak uNGAL i uKIM-18, obserwowany u pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych, dotyczył chorych dorosłych i dzieci i wyprzedzał o 24-48 godzin objawy AKI⁽⁵³⁾.

Białko wiążące kwasy tłuszczowe występujące w wątrobie (*liver-fatty acid binding protein, L-FABP*) – w warunkach fizjologicznych stwierdzana jest niska ekspresja tego białka w kanalikach proksymalnych cewek nerkowych. Chociaż dokładna funkcja L-FABP nie jest znana, uważa się, że jest endogennym antyoksydantem pełniącym funkcję ochronną w cewkowo-śródmiaższowym uszkodzeniu nerek⁽⁵⁴⁾.

Zwiększoną ekspresję tego białka i wydalanie w moczu wykazano w doświadczalnym modelu AKI u zwierząt, jak również u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych^(55,56).

Doi i wsp. sugerują, że L-FABP oznaczany w moczu może być użytecznym markerem w sepsie powikłanej AKI i może wskazywać na stopień uszkodzenia nerek⁽⁵⁷⁾.

Nakamura i wsp. obserwowali zwiększone wydalanie L-FABP z moczem w nefropatii pokontrastowej⁽⁵⁸⁾.

Szereg doniesień wskazuje na przydatność oznaczania L-FABP w moczu w sytuacji zagrożenia PChN, dotyczy to badań prowadzonych u chorych z różnymi postaciami nefropatii, w tym nefropatii nadciśnieniowej i nefropatii cukrzycowej⁽⁵⁹⁾.

Poszukiwania nowych biomarkerów, które mogłyby z większą precyzją służyć do wczesnego wykrywania AKI oraz monitorowania pogarszającej się czynności nerek, zaowocowały wykryciem szeregu endogennych protein, które mogą być przydatne i wyraźnie zwiększą możliwości diagnostyki tego problemu. Spośród badanych markerów największe zainteresowanie wzbudza NGAL. W metaanalizie, którą przeprowadzili Al-Ismaili i wsp.⁽³⁷⁾, zestawiając badania dotyczące stosowanych w diagnostyce klinicznej biomarkerów, najliczniej prezentowane są te, które dotyczą użyteczności NGAL.

Zważywszy na zróżnicowaną strukturę i funkcję tkanki śródmiaższowej nerek, kłębuszków i cewek nerkowych,

wyduje się, iż nie jest możliwe, aby pojedynczy marker był wystarczający w ocenie uszkodzenia nerek – większość autorów zajmujących się tym zagadnieniem uważa, że przyszłość wczesnej diagnostyki AKI oraz zagrożenia PChN należy do odpowiednio dobranych paneli diagnostycznych złożonych z kilku biomarkerów. Jednym z nich mógłby być zestaw uNGAL+uKIM-1, który wykazuje wysoką czulość we wczesnym wykrywaniu i ocenie stopnia ostrości przebiegu AKI, a także jest użyteczny w ocenie progresji w kierunku PChN. Z kolei wzrost stężenia KIM-1, IL-18 oraz aktywności N-acetylo-beta-D-glukozaminidazy (NAG) w moczu może wskazywać na zwiększone ryzyko śmierci w przebiegu AKI⁽⁶⁾.

Dynamiczny rozwój proteomiki, genomiki i metabolomiki pozwala żywić nadzieję na dalsze pogłębianie wiedzy o różnych czynnikach, które mogą mieć związek z ostrym i przewlekłym uszkodzeniem nerek. Badania te, poza pozytywnymi wynikami w układzie eksperymentalnym, muszą jednak uzyskać potwierdzenie w większych obserwacjach klinicznych udokumentowanych według obowiązujących zasad.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Ostermann M., Chang R.W.: Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit. Care Med.* 2007; 35: 1837-1843.
- Zdrojewski Z.: Zapobieganie ostremu uszkodzeniu nerek. *Forum Nefrologiczne* 2010; 3: 243-251.
- Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R. i wsp.: Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-818.
- Park M., Coca S.G., Nigwekar S.U. i wsp.: Prevention and treatment of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery: a systematic review. *Am. J. Nephrol.* 2010; 31: 408-418.
- Coca S.G.: Long-term outcomes of acute kidney injury. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010; 19: 266-272.
- Lisowska-Myjak B.: Laboratoryjne wskaźniki ostrego uszkodzenia nerek oznaczane w moczu i w surowicy. *Forum Nefrologiczne* 2010; 3: 71-81.
- Trachtman H., Christen E., Cnaan A. i wsp.: Investigators of the HUS-SYNSORB Pk Multicenter Clinical Trial: Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21: 989-994.
- Goldstein S.L., Devarajan P.: Progression from acute kidney injury to chronic kidney disease: a pediatric perspective. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2008; 15: 278-283.
- Ding H., He Y., Li K. i wsp.: Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin. Immunol.* 2007; 123: 227-234.
- Piwovar A., Warwas M.: Cystatyna C jako wskaźnik przesączania kłębuszkowego nerek. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2001; 55: 687-695.
- Grubb A.O.: Cystatin C – properties and use as diagnostic marker. *Adv. Clin. Chem.* 2000; 35: 63-99.
- Andersen T.B., Eskild-Jensen A., Frøkaier J., Brøchner-Mortensen J.: Measuring glomerular filtration rate

- in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 929-941.
13. Chertow G.M., Burdick E., Honour M. i wsp.: Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3365-3370.
 14. Filler G., Bökenkamp A., Hofmann W. i wsp.: Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research. *Clin. Biochem.* 2005; 38: 1-8.
 15. Bárdi E., Bobok I., Oláh A.V. i wsp.: Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19: 1145-1147.
 16. Marchewka Z.: Low molecular weight biomarkers in the nephrotoxicity. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2006; 15: 1129-1138.
 17. Małyszko J.: Zespół sercowo-nerkowy. *Forum Nefrologiczne* 2011; 4: 81-90.
 18. Mishra J., Mori K., Ma Q. i wsp.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am. J. Nephrol.* 2004; 24: 307-315.
 19. Mishra J., Ma Q., Prada A. i wsp.: Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 2534-2543.
 20. Hemdahl A.L., Gabrielsen A., Zhu C. i wsp.: Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 136-142.
 21. Wägener G., Jan M., Kim M. i wsp.: Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105: 485-491.
 22. Wheeler D.S., Devarajan P., Ma Q. i wsp.: Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit. Care Med.* 2008; 36: 1297-1303.
 23. Mussap M., Degrandi R., Fravega M., Fanos V.: Acute kidney injury in critically ill infants: the role of urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2010; 23 suppl. 3: 70-72.
 24. Du Y., Zappitelli M., Mian A. i wsp.: Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 267-274.
 25. Nguyen M.T., Devarajan P.: Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 2151-2157.
 26. Wägener G., Gubitosa G., Wang S. i wsp.: Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52: 425-433.
 27. Bennett M., Dent C.L., Ma Q. i wsp.: Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 665-673.
 28. Mishra J., Dent C., Tarabishi R. i wsp.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-1238.
 29. Niemczyk S., Giers K.: Nefropatia pokontrastowa. *Terapia* 2008; 11: 60-64.
 30. Kagan A., Sheikh-Hamad D.: Contrast-induced kidney injury: focus on modifiable risk factors and prophylactic strategies. *Clin. Cardiol.* 2010; 33: 62-66.
 31. Jobs K., Rączka A., Jung A., Lichosik M.: Ocena stężenia ludzkiej obojętnochłonnej lipokaliny (NGAL) w surowicy i moczu dzieci z wadami układu moczowego, poddanych badaniu z użyciem dożylnego środka kontrastowego – doniesienie wstępne. *Pediatr. Med. Rodz.* 2010; 6: 44-47.
 32. Haase M., Bellomo R., Devarajan P. i wsp.: NGAL Meta-analysis Investigator Group: Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54: 1012-1024.
 33. Wasilewska A., Zoch-Zwierz W., Taranta-Janusz K., Michaluk-Skutnik J.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of cyclosporine nephrotoxicity? *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 889-897.
 34. Devarajan P.: The use of targeted biomarkers for chronic kidney disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2010; 17: 469-479.
 35. Mitsnefes M.M., Kathman T.S., Mishra J. i wsp.: Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 101-108.
 36. Bolignano D., Lacquaniti A., Coppolino G. i wsp.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press. Res.* 2008; 31: 255-258.
 37. Al-Ismaili Z., Palijan A., Zappitelli M.: Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 29-40.
 38. Goldstein S.L., Devarajan P.: Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 509-522.
 39. Bolignano D., Coppolino G., Campo S. i wsp.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2007; 27: 373-378.
 40. Meijer E., Boertien W.E., Nauta F.L. i wsp.: Association of urinary biomarkers with disease severity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a cross-sectional analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56: 883-895.
 41. Brunner H.I., Mueller M., Rutherford C. i wsp.: Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2577-2584.
 42. Suzuki M., Wiers K.M., Klein-Gitelman M.S. i wsp.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 403-412.
 43. Bolignano D., Coppolino G., Campo S. i wsp.: Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 414-416.
 44. Bolignano D., Lacquaniti A., Coppolino G. i wsp.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 337-344.
 45. Yang Y.H., He X.J., Chen S.R. i wsp.: Changes of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type-2 diabetic patients with nephropathy: one year observational follow-up study. *Endocrine* 2009; 36: 45-51.
 46. van Timmeren M.M., van den Heuvel M.C., Bailly V. i wsp.: Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J. Pathol.* 2007; 212: 209-217.
 47. Liangos O., Tighiouart H., Perianayagam M.C. i wsp.: Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers* 2009; 14: 423-431.
 48. Zhang J., Goering P.L., Espandiani P. i wsp.: Differences in immunolocalization of KIM-1, RPA-1, and RPA-2 in kidneys of gentamicin-, cisplatin-, and valproic acid-treated rats: potential role of iNOS and nitrotyrosine. *Toxicol. Pathol.* 2009; 37: 629-643.
 49. Wasilewska A., Taranta-Janusz K., Dębek W. i wsp.: KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 579-586.
 50. Edelstein C.L., Hoke T.S., Somerset H. i wsp.: Proximal tubules from caspase-1-deficient mice are protected

- against hypoxia-induced membrane injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 1052-1061.
51. Washburn K.K., Zappitelli M., Arikian A.A. i wsp.: Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 566-572.
 52. Ariarajah N., Gerstel E., Martin P.Y., Ponte B.: Biomarkers in acute kidney injury: an update. *Rev. Med. Suisse* 2011; 7: 490-494.
 53. Parikh C.R., Mishra J., Thiessen-Philbrook H. i wsp.: Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2006; 70: 199-203.
 54. Kamijo-Ikemori A., Sugaya T., Obama A. i wsp.: Liver-type fatty acid-binding protein attenuates renal injury induced by unilateral ureteral obstruction. *Am. J. Pathol.* 2006; 169: 1107-1117.
 55. Ferguson M.A., Vaidya V.S., Waikar S.S. i wsp.: Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury. *Kidney Int.* 2010; 77: 708-714.
 56. Portilla D., Dent C., Sugaya T. i wsp.: Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2008; 73: 465-472.
 57. Doi K., Noiri E., Maeda-Mamiya R. i wsp.: Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new biomarker of sepsis complicated with acute kidney injury. *Crit. Care Med.* 2010; 38: 2037-2042.
 58. Nakamura T., Sugaya T., Node K. i wsp.: Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in contrast medium-induced nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47: 439-444.
 59. Kamijo A., Sugaya T., Hikawa A. i wsp.: Urinary liver-type fatty acid binding protein as a useful biomarker in chronic kidney disease. *Mol. Cell. Biochem.* 2006; 284: 175-182.

Informacja dla Autorów!

Chcąc dostosować nasze czasopismo „**Pediatria i Medycyna Rodzinna**” do wymogów MNiSW, zwracamy się do Autorów o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Autor artykułu zobowiązany jest podać nazwę ośrodka, pełny adres i telefon kontaktowy.
- Praca powinna być poprzedzona streszczeniem zawierającym **od 200 do 250 słów**.
Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: wstęp, materiał i metoda, wyniki, wnioski.
- Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż **5**. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.
- **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: wstęp, materiał i metoda, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo.
- **Piśmiennictwo** powinno być ułożone w **kolejności cytowania**.

Pełny regulamin ogłaszania prac znajduje się na str. 292.