

Anita ŚWIĘTOCHOWSKA

Jolanta MAŁYSZKO*

Szpital Wojewódzki w Łomży
Szpitalny Oddział Ratunkowy
Kierownik Oddziału: Bogusław Opyrchal

*Klinika Nefrologii i Transplantologii
Uniwersytet Medyczny Białystok
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. med. Michał Myśliwiec

Słowa kluczowe:

- ostra niewydolność nerek
- ostre uszkodzenie nerek
- kryteria RIFLE, AKIN
- biomarkery
- WAK

Key words:

- acute renal failure
- acute kidney injury
- RIFLE criteria
- AKIN
- biomarkers
- WAK

Ostre uszkodzenie nerek (ONN) wczoraj, dziś, jutro...

Pojęcie „ostrej niewydolności nerek” (ONN) zostało użyte po raz pierwszy przez Homera W. Smitha w roku 1951. Od tamtego czasu w piśmiennictwie pojawiło się kilkadziesiąt definicji tej jednostki chorobowej. Od wielu lat dąży się do ujednoczenia definicji i wprowadzenie klasyfikacji ostrej niewydolności nerek. W 2002 roku grupa ADQI zaproponowała wielostopniową klasyfikację ONN, określaną akronimem RIFLE. Wprowadzenie klasyfikacji RIFLE, zwłaszcza najnowszej jej modyfikacji, w praktyce umożliwia wczesne rozpoznanie ONN, określenie wyjściowego stadium ostrego uszkodzenia nerek (OUN), stanowi postęp w diagnostyce ONN oraz ma ważne znaczenie rokownicze. Nie wniosła jednak nic istotnego do wczesnej diagnostyki ONN. Mimo udokumentowanego praktycznego znaczenia klasyfikacji RIFLE w ONN wykazano, że wiele biomarkerów uszkodzenia nerek cechuje się znacznie większą czułością niż zmiany stężenia kreatyniny w surowicy. Chociaż wprowadzenie klasyfikacji RIFLE w ONN, a zwłaszcza wykorzystanie biomarkerów we wczesnej diagnostyce, spotkało się z entuzjastyczną aprobatą nefrologów, to oczekuje się nadal na udokumentowanie, jakie interwencje terapeutyczne u pacjentów z ONN okażą się skuteczniejsze niż stosowane obecnie. (NEFROL. DIAL. POL. 2012, 16, 98-105)

Acute kidney injury (AKI) yesterday, today, tomorrow...

The term "acute renal failure"(ARF) was first used by Homer W. Smith in 1951. Since then it has appeared a quite few definitions of the disease in the medical literature. For many years, it has aimed to standardize the definition and implementation of the classification of acute renal failure. In 2002, the ADQI group put forward a multistage classification of ARF, known as RIFLE. Introduction of the RIFLE classification, particularly its latest modification, in practice enables: early diagnosis of ARF, the definition of the output stage of acute kidney damage, a progress in the diagnosis of ARF and it has an important prognostic significance. However it has not introduced anything important to the early diagnosis of ARF. Despite the documented practical importance of the RIFLE classification it has been shown that in the ARF many biomarkers of kidney injury have been much more sensitive than the changes in serum creatinine. Although the introduction of the RIFLE classification in the acute kidney injury (AKI), particularly the use of biomarkers in early diagnosis, have been accepted with enthusiastic nephrologist approval, it has been expected to continue to document the therapeutic interventions in patients with ARF that would be more effective than the currently used. (NEPHROL. DIAL. POL. 2012, 16, 98-105)

Ostra niewydolność nerek (ONN) oznacza nagłe upośledzenie czynności nerek, powodujące retencję ciał azotowych. ONN jest chorobą, która dotykała ludzkość od niepamiętnych czasów. Związane to było z urazami, które doznawała ludzkość w walce o przetrwanie jako myśliwi, zbieracze czy wojownicy od czasów prehistorycznych. Galen (119-200) dostarczył najwyraźniej diagnostyki różnicowej zmniejszonej produkcji moczu w oparciu o występowanie rozdętego pęcherza moczowego [16]. W epoce Oświecenia był znany uzasadniony, lecz niecałkowicie różnicowy opis klinicznego przebiegu ONN. Później Richard Bright stworzył opis choroby nerek z białkomoczem do stadium schyłkowego, którą później zakwalifikowano jako ostrą i przewlekłą chorobę Brighta. Na początku XX wieku zdano sobie sprawę, że czynnik uszkodzający (uraz)

powodował nie tylko zaburzenia w oddawaniu moczu, ale i zmiany w składzie krwi np. gromadzenie produktów azotowej przemiany materii. W okresie międzywojennym znacząco wzrosła ilość wypadków samochodowych, wypadków na kolei, zabiegów operacyjnych, procedur medycznych, reakcji transfuzyjnych, narażenie na toksyny. Po II wojnie światowej, kiedy to Willem Kolff wynalazł sztuczną nerkę, ONN była traktowana jako choroba, którą można leczyć.

Pojęcie „ostrej niewydolności nerek” zostało użyte po raz pierwszy przez Homera W. Smitha w roku 1951 [66]. Od tamtego czasu w piśmiennictwie pojawiło się kilkadziesiąt definicji tej jednostki chorobowej. Niektórzy autorzy określali tym mianem zwiększenie kreatyninemii o 25%, inni dopiero potrzebę leczenia nerkozastępczego. ONN lub ARF (ang. *Acute Renal Failure*)

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Jolanta Małyszko
Klinika Nefrologii i Transplantologii UMB
15-540 Białystok, ul. Żurawia 14
e-mail: jolmal@poczta.onet.pl

re) jest potencjalnie odwracalnym stanem nagłego pogorszenia czynności wydalniczej nerek. To kolejna z definicji ONN, które są bardzo ogólne. W różnych badaniach przyjmowano różne kryteria rozpoznania ONN, najczęściej różnego stopnia wzrost stężenia kreatyniny w surowicy lub redukcję GFR. Tego typu definicji pojawiło się ponad 35.

Wielość definicji powoduje, że opisywane do tej pory grupy chorych na ONN są bardzo niejednorodne. Zależnie od użytej definicji i badanej populacji pacjentów, ONN waha się w przedziale 1-31%, zaś umieralność 19-83%.

Początkowo uwaga badaczy skupiona była na chorych wymagających leczenia nerkozastępczego, wśród których śmiertelność przekraczała 50%. Dopiero w ostatniej dekadzie ubiegłego wieku wykazano, że zwiększenie kreatyninemii tylko o 25% u chorych po podaniu radiologicznego środka cieniującego zwiększa śmiertelność śródszpitalną pięciokrotnie [37]. Podobne zależności stwierdzono 8 lat później u chorych po zabiegach kardiochirurgicznych [32].

Ostra niewydolność nerek stanowi poważny problem kliniczny, bowiem obciążona jest prawie 50% śmiertelnością. Jak to wykazano w ostatnich latach nawet niewielkie przyrosty kreatyninemii o zaledwie 0,3-0,5 mg% zwiększają ryzyko śmiertelności chorych z ONN dwu- i/lub więcej krotnie.

Od wielu lat dąży się do ujednoczenia definicji i wprowadzenie klasyfikacji ostrej niewydolności nerek, podobnej do funkcjonujących już w innych chorobach i zespołach np. w przewlekłej chorobie nerek czy w sepsie. Brak jednolitych kryteriów rozpoznania utrudnia prowadzenie badań klinicznych, ich porównywanie, a także uzyskiwanie wiarygodnych danych epidemiologicznych. Przez kilka lat dążono do naprawy tej sytuacji.

Wymienione okoliczności były przyczyną powołania w roku 2000 grupy roboczej *Acute Dialysis Quality Initiative* = ADQI, której zadaniem stało się rozwiązanie opisanych problemów.

W 2002 roku grupa ADQI zaproponowała wielostopniową klasyfikację ONN, określaną akronimem RIFLE (*risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease*) [5,27].

Klasyfikacja RIFLE ONN zawierała kryteria zwiększającego się nasilenia upośledzenia czynności nerek kwalifikujące się do 3 poziomów (standardów): ryzyka (*risk*), uszkodzenia (*injury*) i niewydolności (*failure*), oraz 2 poziomów wynikających z przebiegu choroby: utraty funkcji nerek (*loss*) i schyłkowej niewydolności nerek (*end-stage kidney disease*) [5] (tabela I). Klasyfikacja RIFLE obejmuje dwójakiego rodzaju kryteria pozwalające określić stopień uszkodzenia nerek, jedne dla zwiększonego stężenia kreatyniny w surowicy w odniesieniu do warunków wyjściowych, drugie dla ocenianej objętości wydalanego moczu (diurezy) w określonym czasie. Do rozpoznania danego poziomu (stopnia) upośledzenia czynności nerek pacjent może spełniać albo jeden rodzaj kryteriów, albo oba [74].

Klasyfikację tę wprowadzono do oceny pacjentów z ONN, ale uzasadnione okazało się wprowadzenie pewnych modyfikacji.

We wrześniu 2004 r. na konferencji w Vincenzy we Włoszech grupa ADQI utworzyła szerszą, międzynarodową grupę *Acute Kidney Injury International Collaborative Network* (AKIN)

Na konferencji w Amsterdamie we wrześniu 2005 r. AKIN przedstawiła modyfikację definicji ONN polegającą m.in. na zastąpieniu rozpoznania ONN przez ostre uszkodzenie nerek (*OUN; acute kidney injury - AKI*) [44] i zarezerwowanie określenia ONN dla stadium zaawansowanego, raczej wymagającego dializy. Wg autorów, termin uszkodzenie ma lepiej oddawać zachodzące w nerkach zmiany patologiczne, ma też szerszy zakres, gdyż obejmuje całe spektrum ostrej dysfunkcji nerek wraz z wczesnym ich uszkodzeniem, kiedy zmiany stężenia kreatyniny mogą być nieznaczne. A jak obecnie wiadomo, już nawet niewielkie podwyższenie jego wartości może mieć istotne znaczenie rokownicze [7,33,34]. Pozostałe modyfikacje dotyczyły: obniżenia w kategorii ryzyka zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy do 0,3 mg/dl, nawet jeżeli zwiększenie to nie osiąga 50% wartości wyjściowej, ustalenia na 48 godz. czasu dla pierwszego udokumentowania każdego z 3 poziomów uszkodzenia nerek i zakwalifikowania do kategorii niewydolność (*failure*) każdego pacjenta leczonego nerkozastępczo, niezależnie od wstępnego zakwalifikowania do innego poziomu uszkodzenia nerek [32].

Z analizy piśmiennictwa wynika, że częstość występowania ONN ciągle wzrasta, nie maleje natomiast śmiertelność związana z tą chorobą, która pozostaje szczególnie wysoka u chorych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki medycznej. ONN wymagająca leczenia nerkozastępczego chorego, przebywającego na OIOM-ie, powoduje pięciokrotne zwiększenie śmiertelności (z 5,5% do 26,3%) [10]. Na konferencji w Amsterdamie we wrześniu 2005 r. zdefiniowano i wyróżniono kryteria diagnostyczne AKI. W miejsce RIFLE wprowadzono stopnie AKIN. Zmodyfikowaną klasyfikację RIFLE w AKI przedstawiono w tab. II, III. Zaproponowano także, aby zamiast nazw stopni uszkodzenia nerek (ryzyko, uszkodzenie, niewydolność) określić je jako odpowiednie stadium 1, 2 lub 3 [32]. Wykorzystanie klasyfikacji RIFLE w praktyce umożliwia wczesne rozpoznanie AKI oraz określenie wyjściowego stadium uszkodzenia nerek. Przykładowo, u pacjentów przyjętych na oddział intensywnej terapii AKI rozpoznano w ponad 36% przypadków w okresie 24 godz., w tym w stadium 1. (ryzyka) 16,3%, w stadium 2. (uszkodzenia) 13,6% i w stadium 3. (niewydolności) 6,3% przypadków [4]. W analizie wieloczynnikowej każde stadium klasyfikacji RIFLE wykazywało niezależny związek ze śmiertelnością szpitalną.

Definicja OUN równoznaczna z kryteriami AKI to: szybka (dokonująca się w ciągu 48 godzin) redukcja wydolności nerek zdefiniowana jako bezwzględny wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o powyżej lub równe 0,3 mg/dl (25mikromol/l), wzrost procentowy o powyżej 50% lub zmniejszenie wydalania moczu poniżej 0,5 ml/kg/godz. przez powyżej 6 godz.

Diagnoza AKI opiera się na zmianach obserwowanych w ciągu 48 godz., niemniej ustalenie stopnia wymaga dłuższej obser-

wacji. ADQI dla dokonania klasyfikacji RIFLE proponował okres 1 tygodnia.

Ważnym czynnikiem mogącym wpływać na stężenie kreatyniny jest stan wypełnienia łożyska naczyńowego. Dlatego powyższe kryteria mogą być zastosowane dopiero po adekwatnym nawodnieniu chorego. Zmniejszenie ilości wydalanego moczu jest ważnym kryterium rozpoznania AKI, gdyż nierzadko wyprzedza ono wzrost stężenia kreatyniny. Jednakże na jego wielkość mogą mieć wpływ leki moczopędne, stopień nawodnienia chorego, obstrukcja dróg moczowych.

Klasyfikacja RIFLE pierwotnie miała służyć standaryzacji definicji OUN, a nie przewidywaniu rokowania. W kolejnych latach przydatność RIFLE w przewidywaniu rokowania została zweryfikowana w licznych badaniach klinicznych. Podstawowa zaleta klasyfikacji RIFLE jest jej prostota oraz to, że daje możliwość oparcia się o dwa niezależne kryteria: zmiany stężenia kreatyniny w surowicy lub zmiany GFR, oraz wielkość diurezy. Każde z tych kryteriów jest wystarczające do rozpoznania. Kolejną zaletą jest wyodrębnienie stadium wczesnego uszkodzenia (R). Blisko 50% chorych w tym stadium rozwija zaawansowaną niewydolność nerek. Wadą klasyfikacji RIFLE jest zbyt mała czułość, nieuwzględnienie etiologii i patofizjologii OUN. Chorzy z tym samym stopniem zaawansowania niewydolności nerek mogą mieć różną rokowanie w zależności od przyczyny ją wywołującej. Trudności pojawiają się również, gdy u chorego brak jest wyjściowego stężenia kreatyniny. Stąd przydatność stosowania stężenia kreatyniny i wartości GFR jest w OUN ograniczona.

Wprowadzenie klasyfikacji RIFLE, zwłaszcza najnowszej jej modyfikacji, w praktyce umożliwia wczesne rozpoznanie OUN, określenie wyjściowego stadium uszkodzenia nerek, stanowi postępowanie w diagnostyce OUN oraz ma ważne znaczenie rokownicze. Nie wniosła jednak nic istotnego do wczesnej diagnostyki ONN.

Przyczyny i podział kliniczny ONN

Badania ostatnich lat nad patogenezą i patofizjologią nie zmieniły w sposób zasadniczy klasyfikacji klinicznej ostrej niewydolności nerek. Najczęstszym typem jest przednerkowa ONN, stanowiąca wg różnych źródeł ok. 40-80% przypadków wszystkich ONN i spowodowana głównie zmniejszeniem wolemii (w tym utratą płynów do trzeciej przestrzeni), zmniejszeniem rzutu serca lub hipotensją z innych przyczyn.

Nerkowa ONN, stanowiąca ok. 10-30% wszystkich przypadków ONN, może być spowodowana zapaleniem kłębuszków nerkowych, chorobami cewkowo-śródmiąższowymi nerek (zapaleniem lub chorobami rozrostowymi) lub chorobami naczyń nerkowych. Swoistym rodzajem nerkowej ONN jest ostra martwica cewek nerkowych (ang. *ATN = acute tubular necrosis*), która może być następstwem przedłużającego się niedokrwienia lub bezpośredniego działania nefrotoksyn egzogennych lub endogennych (np. miogloburii czy hemogloburii).

Zanerkowa ONN występuje u ok. 5-15% chorych na ONN. Wyróżnia się jej postać pozanerkową, której przyczyna zlokalizowa-

na jest w miedniczce, moczowodzie, pęcherzu lub w cewce moczowej oraz obstrukcję wewnątrznerkową, spowodowaną głównie wytrącaniem się w obrębie cewek moczowych substancji białkowych (np. uromoduliny u chorych po podaniu radiologicznego środka cieniującego) lub krystalicznych (np. kwasu moczowego u chorych w przebiegu chemioterapii). W praktyce klinicznej postać przednerkowa i zanerkowa często przechodzi w postać nerkową, która charakteryzuje się cięższym i dłuższym przebiegiem.

Diagnostyka OUN

W praktyce klinicznej oceniając funkcję nerek na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy lub wyliczając jej klirens, należy pamiętać o ograniczeniach obu badań.

Stężenie kreatyniny zależy nie tylko od funkcji nerek, ale także m.in. od masy ciała, płci, wieku. Ilość kreatyniny pochodzącej z metabolizmu mięśniowego jest uzależniona od całkowitej masy mięśniowej organizmu oraz tempa katabolizmu białek mięśni. U osób o stosunkowo niskiej masie mięśniowej, np. kobiet, osób starszych, niedożywionych, z porażeniem połowicznym czy chorobami mięśni, produkcja endogennej kreatyniny jest stosunkowo mała, stąd niskie stężenia kreatyniny w surowicy krwi [36]. Istnieje ryzyko niedokładnej oceny stopnia uszkodzenia nerek w wymienionych grupach pacjentów, ponieważ stężenia kreatyniny w surowicy są u nich zwykle niskie. Na przykład u starszej kobiety o drobnej budowie ciała GFR może wynosić tylko 20-30 ml/min, chociaż wartość stężenia kreatyniny w surowicy pozostaje na górnej granicy normy. Dodatkowo na stężenie kreatyniny w surowicy wpływa również dieta pacjenta. Dieta bogatobiałkowa czy spożywanie dużych ilości gotowanego mięsa prowadzi nawet do 10-procentowego wzrostu stężenia kreatyniny spowodowanego większym wchłanianiem kreatyniny ze spożywanych mięsni w jelitach [36].

Istotne obniżenie filtracji kłębuszkowej może ponadto być obecne, zanim zaobserwuje się wzrost stężenia kreatyniny w surowicy powyżej górnego zakresu normy. Wynika to z zależności między stężeniem kreatyniny a GFR. Zależność tych dwóch parametrów nie jest liniowa, jej przebieg opisuje kształt hiperboli. W uproszczeniu, niezależnie od wielkości parametrów wyjściowych każde zmniejszenie powierzchni filtracyjnej kłębuszków o połowę powoduje podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy [14]. Dodatkowo oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy jest przydatne głównie do oceny pacjentów ze stabilną funkcją nerek [63]. W przypadku ostrego ich uszkodzenia, gdzie wartość przesączania kłębuszkowego gwałtownie maleje, stężenie kreatyniny w pierwszych dobach pozostaje prawie niezmiennie, gdyż potrzeba czasu do retencji i kumulacji związku w surowicy. Tak więc ocena stężenia kreatyniny jest mało przydatna w diagnostyce ostrego uszkodzenia miąższu nerkowego. Większość urządzeń automatycznie oznaczających poziom kreatyniny w surowicy eliminuje wpływ różnych od kreatyniny chromogenów, jednakże wysokie stężenia bilirubiny czy acetoocztanu (kwasica ketonowa u chorych na cukrzycę) mogą być przyczyną fałszywie wy-

sokich oznaczeń związku [46].

Wzrost stężenia kreatyniny następuje wolno w OUN, pojawia się dopiero po 1-2 dniach po zadziałaniu czynnika nefrotoksycznego. Stąd kreatynina nie jest dobrym markerem we wczesnym rozpoznawaniu OUN i rozpoznawaniu przyczyny OUN. Do czasu obserwowanych zmian w stężeniu kreatyniny, możliwość wczesnej interwencji terapeutycznej na wczesnym etapie AKI jest niemożliwa.

Kreatynina surowicza jest najczęściej używanym parametrem w praktyce klinicznej do wyznaczania współczynnika przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR), o którym wiadomo, że jest niezwykłym i mało swoistym wskaźnikiem dysfunkcji nerek we wczesnym etapie. Właściwie pomiar GFR jest bezużyteczny w OUN.

Oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy jest nadal głównym narzędziem klinicznym w codziennej ocenie czynności wydalniczej nerek. Należy jednak pamiętać, że właściwe posługiwanie się tym badaniem wymaga zrozumienia zależności stężenia kreatyniny w surowicy od wskaźnika filtracji oraz wpływu różnych zmiennych na produkcję i metabolizm tego związku.

Kryterium diurezy budzi również szereg wątpliwości. Jest ono zupełnie bezwartościowe w postaci OUN przebiegającej bez skąpomoczu. Precyzyjny pomiar diurezy godzinowej wymaga cewnikowania chorego, co nie zawsze jest zasadne. Najpoważniejszy zarzutem jest to, że diureza stanowi kryterium czulsze niż stężenie kreatyniny w surowicy, co może oznaczać, że chorzy klasyfikowani na podstawie stężenia kreatyniny są w cięższym stanie niż ci klasyfikowani na podstawie diurezy [61].

W rozwoju klinicznie jawnej ONN wyróżnić można dwa okresy. Wczesny okres zaburzenia czynności komórek (głównie cewkowych), który w dużym stopniu jest odwracalny, określa się mianem ostrego uszkodzenia nerek. Rozpoznanie choroby w tym okresie możliwe jest za pomocą tzw. wskaźników wczesnego uszkodzenia nerek („troponin nerkowych”).

Mimo udokumentowanego praktycznego znaczenia klasyfikacji RIFLE w OUN wykazano, że wiele biomarkerów uszkodzenia nerek cechuje się znacznie większą czułością niż zmiany stężenia kreatyniny w surowicy.

Szczególnie ważne ze względów leczniczych jest wczesne rozpoznanie ONN pochodzenia przednerkowego i różnicowanie tej postaci ONN od wywołanej ostrą martwicą cewek nerkowych (ATN).

Warto podkreślić, że zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu i odpowiadające mu zmniejszenie GFR stanowią późne objawy OUN, pojawiające się w 2.-3. dobie od zadziałania czynnika uszkadzającego i świadczą o znacznym (50-procentowym) i często już nieodwracalnym zmniejszeniu liczby czynnych nefronów. Na tym etapie wdrożenie właściwego leczenia, w tym RRT, jest już często spóźnione i mniej efektywne.

Mając na uwadze ograniczoną wartość diagnostyczną kreatyninemii we wczesnych stadiach ONN, uzasadnione są poszukiwania biomarkerów uszkodzenia nerek we krwi i moczu, których stężenie ulega zmianie już

w „przedklinicznym” stadium choroby.

Idealny biomarker uszkodzenia nerek powinien charakteryzować się wysoką specyficznością narządową, rozpoznawać etiologię OUN, korelować z histopatologicznym biopatem nerek, mieć wysoką czułość umożliwiającą jak najwcześniejsze wykrycie OUN oraz monitorowanie jego progresji lub regresji oraz stopnia zaawansowania choroby. Powinien być również oznaczany szybko, dokładnie, tanio i ogólnodostępny metodami laboratoryjnymi, a sposób użycia materiału powinien być jak najmniej inwazyjny dla pacjenta [39].

Ogólnie dostępne w tej chwili biomarkery OUN można podzielić na oznaczane we krwi i w moczu.

Do najlepiej przebadanych wskaźników należy wielkość wydalania z moczem takich substancji, jak: lipokaliny związanej z żelatyną neutrofilów (ang. *neutrophil gelatinase associated lipocalin* = NGAL), cząsteczki-1 uszkodzenia nerek (ang. *kidney injury molecule-1* = KIM-1), białka typu wątrobowego wiążącego kwasy tłuszczowe (ang. *liver-type fatty acid binding protein* = L-FABP) [15,24,54]), bogate w cysteinę białko 61 [50], N (1) -acetylotransferazę spermidyny/sperminy [74], cystatynę C [1], wydalanie w moczu interleukiny 18 (IL-18) [57] i innych białek [57]: izoformę 3 wymiennicza Na^+/H^+ (NHE-3), endotelinę 1, N-acetyloglukozaminidazę (NAG) białko wiążące dezaminazę adenozy, aminopeptydazę alaninową i leucynową, beta-galaktozydazę, S-transferazę a-glutationową i p-glutationową, γ -glutamylotransferazę fosfatazę zasadową, dehydrogenazę mleczanową, endopeptydazę obojętną, a-1-mikroglobulinę, b-2-mikroglobulinę, białko wiążące retinol, białko komórek Clara, lizozym i wiele innych [42,45,54,73].

Najwięcej uwagi poświęcono NGAL, przypisując jej znaczenie w przewidywaniu wystąpienia uszkodzenia nerek, podobnie jak troponinie w uszkodzeniu mięśnia sercowego [10].

Lipokalina związana z żelatyną neutrofilów (*neutrophil-gelatinase associated lipocalin* - NGAL).

NGAL jest białkiem złożonym ze 178 aminokwasów, wydzielanym do moczu przez komórki grubego odcinka ramienia występującego pętli Henlego i cewki zbiorczej. Białko to określane jest również jako lipokalina-2 lub syderokalina [72]. Uważa się, że NGAL uczestniczy w reakcji chelatowania kompleksów żelazowych zwiększających wzrost bakterii oraz w procesie recyrkulacji kompleksów żelazowych drogą endocytozy, przez co działa ochraniająco na cewki nerkowe narażone na niedokrwienie [48]. NGAL jest czynnikiem indukcyjnym biorącym udział w rozwoju embrionalnym nerki. Ekspresja NGAL jest pobudzana przez uszkodzenie nabłonki, np. w wyniku zadziałania czynnika niedokrwiennego na nerkę następuje zwiększona synteza NGAL w komórkach kanalików nerkowych, co sugeruje, że jej wytwarzanie ma pobudzić powstawanie nowego nabłonka.

W badaniach przeprowadzonych u dzieci poddawanych planowym zabiegom kardiochirurgicznym wykazano ponad 10-krotny wzrost stężenia NGAL w moczu i surowicy w ciągu 2-6 godz. po zabiegu u pa-

cientów, u których w ciągu następnych 2-3 dni rozwinęło się OUN [47]. Podobne wyniki uzyskano u osób dorosłych poddawanych zabiegom kardiologicznym [71].

Przydatność NGAL jako wczesnego markera uszkodzenia nerek zbadano również w innych sytuacjach klinicznych, w zależności od etiologii OUN. W kilku badaniach udowodniono rolę NGAL jako wskaźnika przewidującego uszkodzenie miąższu nerek w związku z podaniem środka kontrastowego. W prospektywnym badaniu przeprowadzonym u dzieci poddawanych cewnikowaniu serca z użyciem środków kontrastowych wysoka wartość NGAL zarówno w surowicy, jak i w moczu już w 2 godz. po zabiegu była predyktorem wystąpienia w ciągu najbliższych dni nefropatii kontrastowej [22]. W kilku kolejnych badaniach podobne wyniki uzyskano w grupach dorosłych pacjentów. Po podaniu środków kontrastowych wczesny wzrost NGAL w surowicy (2 godz. po podaniu środka) oraz w moczu (4 godz. po podaniu środka) wyprzedzał wystąpienie nefropatii kontrastowej [3,2].

Oznaczanie NGAL w surowicy czy w moczu umożliwia rozpoznanie OUN, począwszy od 2. godz. po zadziałaniu czynnika uszkadzającego. Wielu autorów jest zgodnych, że stężenie NGAL w surowicy koreluje ze stopniem upośledzenia filtracji kłębuszkowej [2,3,40,41]. Wzrost stężenia NGAL we krwi, moczu i cewkach nerkowych stwierdza się w wypadku niedokrwienia nerek (posocznica, hipowolemia, niewydolność serca), ich uszkodzenia toksycznego (antybiotyki, cisplatyna, bisfosfony, niesteroidowe leki przeciwzapalne, rentgenowskie środki kontrastowe, hemoglobinuria), uszkodzenia miąższu nerek (zapalenia kłębuszkowe nerek, nefropatia cukrzycowa), zespołu hemolityczno-mocznicowego, procesu odrzucania przeszczepionej nerki. Wydalanie NGAL z moczem w stanach fizjologicznych wynosi 15,5±15,3 mg/g kreatyniny. Wzrasta ono do kilkuset mg/g kreatyniny w stanach ostrego uszkodzenia nerek spowodowanego niedokrwieniem, szczególnie po zabiegach kardiologicznych lub transplantacji nerek, po podaniu dużych dawek środków kontrastowych lub innych substancji nefrotoksycznych. Nie obserwowano istotnych wzrostów wydalania NGAL u chorych po koronografii. Wzrost wydalania z moczem NGAL stwierdza się już po zaledwie kilku godzinach po zadziałaniu czynnika nefrotoksycznego. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa należy sądzić, że NGAL jest czułym i wczesnym wskaźnikiem ostrego uszkodzenia nerek pozwalającym na odróżnienie ostrej przednerkowej niewydolności nerek od wywołanej martwicą cewek nerkowych lub przewlekłą chorobą nerek. Ponadto duże wydalanie NGAL z moczem jest niekorzystnym predyktorem przebiegu ostrego uszkodzenia nerek.

W opublikowanym w 2008 r. [10] podsumowaniu wielu badań oceniających rolę oznaczeń NGAL w surowicy i w moczu, jako wczesnych wskaźników OUN udokumentowano ich wartość diagnostyczną. Komercyjne dostępne testy do oznaczania stężenia NGAL w surowicy pozwalają na rozpoznanie OUN u dzieci 2 godz. po zabiegu kardiologicznym, przyjmując wartości > 150 ng/ml, czas wykonania oznaczenia wynosi

Tabela I
Klasyfikacja RIFLE.
RIFLE classification.

	Kryterium kreatynina/GFR	Kryterium diureza
Ryzyko	Wzrost stężenia kreatyniny o półtoraraza lub redukcja GFR o powyżej 25%	Diureza poniżej 0,5 ml/kg/godz. przez 6 godz.
Uszkodzenie	Dwukrotny wzrost stężenia kreatyniny lub redukcja GFR o powyżej 50%	Diureza poniżej 0,5 ml/kg/godz. przez 12 godz.
Niewydolność	Trzykrotny wzrost stężenia kreatyniny lub redukcja GFR o powyżej 75% lub stężenia kreatyniny powyżej 4 mg/dl (przy nagłym o 0,5 mg/dl)	Diureza poniżej 0,3 ml/kg/godz. przez 24 godz. lub bezmocz przez 12 godz.
Utrata czynności	Utrata czynności nerek powyżej 4 tygodni, ale poniżej 3 miesiące	
Schyłkowa niewydolność	Schyłkowa niewydolność nerek (powyżej 3 miesiące)	

ok. 15 min. Przy wykorzystaniu innego analizatora podobną wartość diagnostyczną miały oznaczenia NGAL w moczu oddanym 2 godz. po zabiegu przyjmując wartości > 150 mg/ml. Oznaczanie NGAL w surowicy czy w moczu umożliwia rozpoznanie OUN, począwszy już od 2 godz. po zadziałaniu czynnika uszkadzającego, wykazując przewagę nad oznaczeniami innych biomarkerów uszkodzenia nerek, takich jak KIM-1 czy IL-18, które pozwalają podejrzewać OUN na podstawie wartości oznaczonych ok. 12 godz. po zadziałaniu bodźca. Ponadto, oznaczone wartości NGAL pozwalają na przewidywanie czasu trwania OUN, jego nasilenia i konieczności dializoterapii w takich sytuacjach klinicznych, jak po zabiegach kardiologicznych, badaniach radiologicznych z użyciem kontrastu (nefropatia kontrastowa) czy u pacjentów przyjętych na oddział intensywnej terapii. Prowadzone aktualnie badania pozwolą w najbliższym czasie dokładnie określić wykorzystanie oznaczeń NGAL we wczesnej diagnostyce OUN [10]. Dalszym badaniom poddane są także inne biomarkery OUN.

Cystatyna C

Cystatynę wymienia się zwykle również wśród biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek, chociaż nie jest on markerem uszkodzenia nerek, lecz wskaźnikiem wielkości spadku GFR.

Cystatyna C jest nieglikozylowanym, drobnocząsteczkowym białkiem o masie cząsteczkowej 13,3 kDa produkowanym bez przerwy przez komórki jądrzaste. Jest swobodnie filtrowana przez kłębuszki nerkowe, reabsorbowana i katabolizowana w kanalikach proksymalnych. Z tego powodu cystatyny C praktycznie nie wykrywa się w moczu. Ponieważ cystatyna C jest eliminowana prawie wyłącznie poprzez filtrację nerkową, jej stężenie w surowicy zapewnia bardzo czułe szacowanie GFR. Stężenie cystatyny C w surowicy odwrotnie koreluje z mierzonym za pomocą związków radioaktywnych GFR. Wiek i masa mięśniowa na mniejszy wpływ na jej poziom w porównaniu z kreatyniną oraz może być bardziej wrażliwa na wczesne zmiany w funkcji nerek.

Stabilność cząsteczki oraz fakt, iż jej stężenie w surowicy zależy od wielkości filtracji kłębuszkowej, wpływa na jej wysoką efektywność diagnostyczną. Wzrost stężenia cystatyny C następuje już przy niewiel-

kim spadku GFR. Stężenie białka zaczyna się zwiększać już przy wartości przesączania kłębuszkowego ok. 90 ml/min/1,73 m², podczas gdy stężenie kreatyniny wzrasta dopiero przy spadku GFR poniżej 75 ml/min/1,73 m² [9]. W ostatnich latach przeprowadzono szereg badań dotyczących roli cystatyny C w chorobach nerek. Autorzy porównywali wartość diagnostyczną cystatyny C ze stężeniem kreatyniny, wielkością GFR (szacowaną na podstawie stężenia kreatyniny z użyciem różnych równań empirycznych). Podsumowaniem badań z lat 1984-2006 jest metaanaliza obejmująca łącznie 24 prace (ponad 2000 pacjentów). Jak wynika z ich interpretacji, średnia czułość cystatyny C (81%) przewyższa czułość diagnostyki opośredzenia funkcji nerek na podstawie stężenia kreatyniny (69%), przy podobnej specyficzności (średnio 88% dla obu markerów). Dodatkowo cystatyna C wykazała przewagę diagnostyczną, zwłaszcza w przypadkach wartości referencyjnych GFR odpowiadających łagodnemu upośledzeniu funkcji nerek.

Wpływ takich czynników, jak: wiek, płeć, masa mięśniowa czy parametry zapalne, na stężenie cystatyny C nie jest wystarczająco zbadany. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań są sprzeczne, według niektórych autorów masa mięśniowa, wiek, płeć i stany zapalne, nie wpływają na stężenie cystatyny C [9]. Inni autorzy stwierdzają natomiast wpływ wyżej wymienionych parametrów na stężenie białka. Poza chorobami nerek podwyższone stężenie cystatyny C w surowicy obserwuje się w nowotworach złośliwych [28]. Dodatkowo wpływają na nie choroby tarczycy oraz leki z grupy glikokortykosteroidów. Cystatyna C z pewnością odgrywa rolę w diagnostyce chorób nerek, ostatnie doniesienia wskazują, że może być dodatkowo czynnikiem rokowniczym. W badaniu porównującym wartość prognostyczną surowiczych stężeń cystatyny C, kreatyniny oraz szacowanego klirensu kreatyniny - cystatyna C okazała się lepszym od innych czynnikiem prognostycznym ryzyka zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji osób starszych. Stężenie cystatyny C wykazywało liniowy związek z ryzykiem zgonu oraz silną korelację z umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. Osoby z najwyższymi stężeniami cystatyny C miały istotnie wyższe ryzyko wystąpienia zawału serca czy udaru mózgu [65].

Tabela II
Zmodyfikowana klasyfikacja RIFLE (AKIN- RIFLE).
Modified classification of RIFLE (AKIN- RIFLE).

Stadium I	Stadium II	Stadium III	Wyzdrowienie
Wzrost stężenia kreatyniny o półtoraraza lub redukcja GFR o powyżej 25% lub stężenia kreatyniny o powyżej 0,3 mg/dl	Dwukrotny wzrost stężenia kreatyniny lub redukcja GFR o powyżej 50%	Trzykrotny wzrost stężenia kreatyniny lub redukcja GFR o powyżej 75% lub stężenia kreatyniny powyżej 4 mg/dl (przy nagłym o 0,5 mg/dl)	Utrata czynności nerek powyżej 4 tygodni, ale poniżej 3 miesiące
Diureza poniżej 0,5 ml/kg/godz. przez 6 godz.	Diureza poniżej 0,5 ml/kg/godz. przez 12 godz.	Diureza poniżej 0,3 ml/kg/godz. przez 24 godz. lub bezmocz przez 12 godz.	Schyłkowa niewydolność nerek (powyżej 3 miesiące)

Tabela III
Stopnie RIFLE i AKIN dla AKI [43,51].
RIFLE and AKIN grades for AKI.

Stopień	Określenie wg RIFLE	Określenie wg AKIN	Stężenie kreatyniny w surowicy	Wydalenie moczu
1	Ryzyko (risk)	Stadium 1	Wzrost 1,5-2 krotny tj. 150-200% (RIFLE i AKIN) lub zwiększenie stężenia kreatyniny powyżej lub równe 0,3 mg/dl (AKIN)	Diureza poniżej 0,5 ml/kg/godz. przez 6 godz.
2	Uszkodzenie (injury)	Stadium 2	Wzrost 2-3 krotny tj. 200-300%	Diureza poniżej 0,5 ml/kg/godz. przez 12 godz.
3	Niewydolność (failure)	Stadium 3	Wzrost powyżej 3 krotny tj. 300% lub stężenie kreatyniny powyżej 4 mg/dl z ostrym wzrostem powyżej lub równe 0,5 mg/dl	Diureza poniżej 0,3 ml/kg/godz. przez 24 godz. lub anuria przez 12 godz.
4	Utrata (loss)	To nie stadium, lecz skutek końcowy	niewydolność nerek przez powyżej 4 tygodnie	
5	Przewlekła niewydolność nerek (ESRD - End Stage Renal Disease)	To nie stadium, lecz skutek końcowy	niewydolność nerek powyżej 3 miesiące	
		Chorzy wymagający leczenia nerkozastępczego są klasyfikowani jako AKI stadium 3		

Wydaje się, że jej stężenie w surowicy jest lepszym wskaźnikiem uszkodzenia nerki niż kreatynina. Uważa się, że w OUN wzrost jej stężenia następuje do 1-2 dni wcześniej niż odpowiedni wzrost kreatyniny.

Cząsteczka-1 uszkodzenia nerek (KIM-1 - kidney injury molecule-1)

KIM-1 jest glikoproteiną przez błonową normalnie prawie niewykrywalną w nerkach. Ulega ona ekspresji w komórkach cewek proksymalnych po zadziaaniu takich czynników jak niedokrwienie lub nefrotoksyny [20,70]. Po uszkodzeniu cewek ektodomena tego białka ulega proteolitycznemu odłączeniu i wydalaniu z moczem, gdzie można ją oznaczyć metodą immunologiczną. W związku z tym KIM-1 wydaje się użytecznym biomarkerem w diagnostyce ostrego uszkodzenia nerek.

Stwierdzono znaczny wzrost wydalania KIM-1 z moczem już kilka godzin po wykonaniu zabiegów kardiochirurgicznych [20,70]. Ponadto wykazano, że wysokie stężenia KIM-1 w moczu przemawiają za złym rokowaniem u chorych z ostrą niewydolnością nerek. Wzrost wydalania KIM-1 z moczem jest bardziej swoisty dla niedokrwienego uszkodzenia nerek i praktycznie niezależny od występowania rodzaju przewlekłej choroby nerek lub zakażenia dróg moczowych.

W badaniach próbek moczu dzieci poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym, u których rozwinęło się OUN, stężenie KIM-1 wzrastało pomiędzy 6. a 12. godz. od operacji i utrzymywało się na podwyższonym poziomie do 48 godz. Wzrostu stężenia KIM-

1 w moczu nie obserwowano u dzieci, u których nie doszło do OUN [21].

W innym badaniu wykazano, że wartości KIM-1 mogą korelować z rokowaniem chorych z OUN. W analizie 201 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego uszkodzenia nerek o różnej etiologii wysokie stężenie KIM-1 w moczu wiązało się z częstszą koniecznością dializoterapii oraz wyższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną [38]. Ponadto wzrost wydalania KIM-1 z moczem wydaje się bardziej swoisty dla niedokrwienego uszkodzenia nerek [20]. W niedawno opublikowanej metaanalizie dotyczącej diagnostyki OUN podkreśla się rolę cząsteczki KIM-1 jako dobrego biomarkera ostrego uszkodzenia nerek, przydatnego również w stratyfikacji ryzyka i rokowania pacjentów [8].

Interleukina-18 (IL-18)

IL-18 jest prozapalną cytokiną uwalnianą do moczu przez nabłonek cewek proksymalnych po zadziaaniu czynnika nefrotoksycznego, w przebiegu OUN. Stężenie >100 pg/mg wydalanej z moczem kreatyniny jest dobrym predyktorem rozwoju ostrego uszkodzenia nerek i śmiertelności u chorych z zespołem ostrej niewydolności oddechowej [59] oraz predyktorem opóźnionego podjęcia funkcji przez przeszczepioną nerkę. Stwierdzono wzrost wydalania IL-18 u chorych z OUN w odróżnieniu od zdrowych i chorych z niewydolnością przednerkową, przewlekłą niewydolnością nerek, zespołem nercycowym a także zwiększone jej wydalanie u chorych z przeszczepioną nerką, u których przeszczep podejmował funkcję z opóźnieniem. Stężenie IL-18 w moczu stwierdza się już w

pierwszych godzinach po zabiegu sercowo-naczyniowym u dzieci [58]. NGAL i IL-18 są sekwencyjnymi markerami OUN, po czym u dzieci po operacjach kardiochirurgicznych szczyt wydzielania NGAL występuje po 2 godz., IL-18 po 12 godz., a wzrost kreatyniny po ok. 48 godz. Wydaje się, że oznaczanie IL-18 w moczu pozwala na rozpoznanie bardzo wczesnej fazy uszkodzenia nerek spowodowanych niedokrwieniem lub nefrotoksynami cewkowymi i pozwala wykluczyć azotemię przednerkową, przewlekłą chorobę nerek i zakażenie dróg moczowych [68]. Ponadto jest predyktorem ciężkości ostrego uszkodzenia nerek i prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu [58].

NHE3 jest transporterem sodowym umiejscowionym w części apikalnej komórek nabłonka cewki bliższej. Białko to jest wypłukiwane wraz z moczem w razie uszkodzenia kanalika. NHE 3 pozwala odróżnić OUN od przednerkowej niewydolności nerek, nefropatii obstrukcyjnej i infekcji dróg moczowych. Aktualne metody badania tego białka wymagają stosowania analizy Western-Blot.

Wydalenie z moczem MMP-9 oraz NAG są wskaźnikami uszkodzenia cewki bliższej. Wielkość tego wydalania wzrasta w przebiegu OUN. Prawdopodobnie pozwalają różnicować OUN od przewlekłych chorób nerek. Przy czym NAG ma większą czułość.

L-FABP jest białkiem cytoplazmatycznym odpowiedzialnym za wewnątrzkomórkowy transport długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. L-FABP występuje w hepatocytach, enterocytach oraz komórkach

cewki bliższej nerki. W uszkodzeniach nerek o różnej etiologii jest wydalane w zwiększonych ilościach z moczem. Wykazano, że L-FABP jest dobrym markerem OUN po operacjach kardiologicznych, jego wydalanie wzrastało 4 godziny po zabiegu, znacznie wyprzedzając wzrost stężenia kreatyniny. Wykazano także jego przydatność w monitorowaniu nefropatii pokontrastowej, a także w ocenie stopnia zaawansowania przebiegu choroby nerek.

Podobnie jak troponiny sercowe biomarkery w OUN powinny być łatwe w pomiarze. Na ich stężenie nie powinny wpływać inne czynniki biologiczne. Powinny wcześniej wykrywać ryzyko OUN, tak jak troponiny w przypadku OZW. American Society of Nephrology postawiła za cel rozwój biomarkerów dla wczesnego wykrywania OUN jako główny priorytet badań. Chociaż wiele biomarkerów kandydatów zostało zidentyfikowane, kolejne kroki są niezbędne, zanim będą w użyciu klinicznym: trafność w różnych przypadkach OUN (po zabiegach kardiologicznych, sepsa).

Biomarkery są niezbędne we wczesnym wykrywaniu OUN, pomagają w monitorowaniu leczenia (unikanie leków nefrotoksycznych), pomagają w rozwoju nowych form leczenia, do oceny bezpieczeństwa leków i/czy potencjalnej nefrotoksyczności leków, do rokowania i potrzeby leczenia nerkozastępczego.

Jednak mnogość biomarkerów uszkodzenia mięszu nerkowego dowodzi ich ograniczonej wartości diagnostycznej. Ta ostatnia uwarunkowana jest wieloma czynnikami, takimi, jak: rodzaj i wielkość dawki czynnika nefrotoksycznego, skład komórek ulegających uszkodzeniu, stan czynnościowy nerek przed działaniem czynnika uszkodzającego, jak również stan czynnościowy układu krążenia i oddechowego oraz wątroby po działaniu czynnika uszkodzającego nerki. Wiadomo bowiem, że wiele czynników uszkodzających nerki równocześnie uszkodza inne narządy oraz, że uszkodzone nerki mają ujemny wpływ na czynność innych narządów, w tym szczególnie na układ sercowo-naczyniowy i wątrobę. Toteż znalezienie uniwersalnego biomarkera uszkodzenia mięszu nerkowego wydaje się być nierealne, uwzględniając zróżnicowaną strukturę, funkcje i skład biochemiczny układu naczyniowego i tkanki śródmiąższowej nerek, kłębuszków nerkowych oraz poszczególnych odcinków cewek nerkowych.

Ze względu na złożoność problematyki związanej z OUN oczywiste jest, że nie istnieje jeden uniwersalny „superbiomarker” i konieczne jest tworzenie tzw. paneli markerów oznaczanych w surowicy i w moczu w określonym celu. I tak np. do różnicowania i wczesnego diagnozowania OUN proponuje się oznaczenie cystatyny C w surowicy oraz IL-18, cystatyny C i KIM-1 w moczu. Do prognozowania utrzymywania się OUN - zwiększenie stężenia aktywności IL-6 i IL-8 w moczu. Do oceny ostrości przebiegu OUN - zwiększenie aktywności NAG i KIM-1 w moczu. Wreszcie do prognozowania śmiertelności w przebiegu OUN - zwiększenie stężenia KIM-1 i IL-18 oraz aktywności NAG w moczu.

Istnieje wiele badań dotyczących stosowania leków wazoaktywnych w celu zapobiegania lub leczenia OUN. Zostały one

ostatnio podsumowane w dwóch pracach przeglądowych [6,29]. Wynika z nich, że o skuteczności badanych leków decyduje czas ich użycia. Nie potwierdzono niekorzystnego wpływu katecholamin na przepływ krwi przez nerki. U chorych z ciśnieniem niższym niż kłębuszkowe ciśnienie filtracyjne wskazane jest podanie noradrenaliny lub dopaminy. Możliwe jest także zastosowanie wazopresyny. Nie ma natomiast uzasadnienia stosowania dopaminy w tzw. „dawkach nerkowych” w celu rozszerzenia naczyń nerkowych u chorych z objawami ONN. Podobnie podawanie furosemidu lub innych diuretyków pętlowych nie wpływa na rokowanie chorych na ONN. W niektórych przypadkach może jedynie ułatwić opaniecie przewodnienia, powodując skrócenie okresu skąpomoczu lub bezmoczu. Możliwa jest nawet konwersja do postaci nieoligurycznej ONN.

Nie udowodniono jednoznacznie korzystnego wpływu peptydów natriuretycznych (ANP, BNP i proANP) u chorych na ONN. Jednak wprowadzenie rekombinowanego BNP (nesiritide) do leczenia chorych na niewydolność serca pozwala przypuszczać, że odpowiednio wczesne jego podanie może mieć znaczenie w zapobieganiu rozwojowi ONN u chorych kardiologicznych lub kardiologicznych.

Lekiem wazoaktywnym, z którym wiąże się obecnie największe nadzieje jest selektywny agonista typu 1 dopaminy - fenoldopam. Lek ten rozszerza głównie naczynia nerkowe i trzewne. Mimo wielu wątpliwości, jest to jedyny lek, dla którego istnieją metaanalizy, potwierdzające jego skuteczność w zapobieganiu OUN lub w łagodzeniu przebiegu tej choroby [31].

Do tej pory nie udało się wykazać skuteczności w zapobieganiu OUN takich leków wazoaktywnych, jak antagonisty adenyliny (teofilina), blokery receptora endoteliny, nifedypina, diltiazem, prostaglandyna E, klonidyna, pentoksifylina i blokery receptora B1 bradykininy.

Najwięcej badań wykazujących korzystny wpływ w zapobieganiu ONN, szczególnie po podaniu radiologicznych środków cieniujących, można znaleźć dla N-acetylocysteiny. Pamiętać jednak należy, że podstawowym warunkiem skuteczności tego leku jest odpowiednie nawodnienie chorego.

Mimo zachodzących przesłanek, wyników badań doświadczalnych, nie potwierdzono korzystnego wpływu na przebieg ONN rekombinowanej oksydazy moczowej (razburykazy), erytropoetyny, stątny, ani witaminy C.

Wykazano natomiast, że ściśła kontrola glikemii u chorych na sepsę może zmniejszyć u tych chorych częstość występowania OUN.

Jak wynika z przedstawionych faktów, korzystne działanie w zapobieganiu wystąpienia ONN wykazano jedynie dla fenoldopamu i N-acetylocysteiny. Ale nawet i w tych przypadkach podstawowe znaczenie ma odpowiednie nawodnienie chorego.

Utrzymanie prawidłowej wolemii i stabilizacja stanu hemodynamicznego chorego w ciężkim stanie jest najważniejszym, a w większości przypadków - jedynym sposobem zapobiegania ostremu uszkodzeniu i niewydolności nerek. W przypadku rozwoju choroby, takie postępowanie zmniejsza

rozmiary uszkodzenia nerek i przyspiesza proces zdrowienia. Znaczenie nawodnienia chorego znalazło swoje odbicie w propozycji zarzucenia używania określeń „przednerkowej niewydolności nerek” i „ostrej martwicy cewek nerkowych” i zastąpienia ich odpowiednio „ostрым uszkodzeniem nerek podatnym na uzupełnienie wolemii” (ang. „volume-responsive AKI”) oraz „ostрым uszkodzeniem nerek niepodatnym na uzupełnienie wolemii” (ang. „volume - unresponsive AKI”) [30].

Coraz częściej OUN jest składową uszkodzeń wielonarządowych lub występuje w przebiegu ciężkich chorób wymagających wielokierunkowego leczenia na oddziałach intensywnej opieki medycznej. Od kilkunastu lat trwają badania nad utworzeniem specyficznego dla OUN modelu przebiegu choroby, stratyfikacji prognostycznej z uwzględnieniem czynników ryzyka zgonu oraz przewidywania wyniku leczenia. Z opublikowanego ostatnio podsumowania dotychczasowych badań [69] wynika, że wszystkie skale ciężkości OUN mają ograniczenia, które uzasadniają dalsze, szersze badania. Wydaje się jednak, że należy w nich uwzględnić siedem ważnych zmiennych: stosowanie mechanicznej wentylacji chorego, stężenie bilirubiny w surowicy, wiek, oligurię, podciśnienie tętnicze, współistnienie sepsy i liczbę płytek [69]. Zastanawiająca jest opinia, wynikająca z różnych ocen, że małe stężenie kreatyniny w surowicy przy dużych stężeniach mocznika w chwili rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego jest związane z gorszymi wynikami leczenia oraz że włączenie tych zmiennych do algorytmu oceny ciężkości OUN może nie poprawić zdolności predykcyjnej opracowywanej skali [69]. W praktyce o rozpoczęciu terapii nerkozastępczej w OUN decyduje dokładna ocena stanu klinicznego pacjenta i uwzględnienie klasycznych wskaźników opartych na wynikach badań dodatkowych. Elementem postępu w odniesieniu do leczenia nerkozastępczego w OUN jest wykazanie, że ciągłe techniki takiego leczenia mogą wiązać się z większymi szansami przywrócenia czynności nerek w porównaniu z klasycznymi, przerywanymi zabiegami hemodializy. Nie wykazano jednak istotnych korzyści ze stosowania ciągłych technik terapii nerkozastępczej w porównaniu z konwencjonalną hemodializoterapią w odniesieniu do śmiertelności szpitalnej w OUN.

Podkreśla się znaczenie długotrwałej obserwacji chorych, którzy przebyli OUN, gdyż u wielu z nich czynności nerek nie ulegają pełnej normalizacji, stając się czynnikiem ryzyka progresji PChN i związanej z nią śmiertelności.

Podsumowując, chociaż wprowadzenie klasyfikacji RIFLE w OUN, a zwłaszcza wykorzystanie biomarkerów we wczesnej diagnostyce, spotkało się z entuzjastyczną aprobatą nefrologów, to oczekuje się nadal na udokumentowanie, jakie interwencje terapeutyczne u pacjentów z OUN okażą się skuteczniejsze niż stosowane obecnie.

Odrębnym zagadnieniem pozostaje kwestia genetycznej podatności na wystąpienie OUN. Badano polimorfizmy genów TNF-alfa i przeciwzapalnej cytokiny IL-10. Okazało się, że genotypy warunkujące wysoką produkcję TNF-alfa i niską IL-10 sprzy-

jają wystąpieniu tego powikłania i odwrotnie, genotypy będące przyczyną niskiego wytwarzania TNF-alfa i wysokiego IL-10 chronią przed jego wystąpieniem. Dlatego wydaje się, że czynnikiem genetycznym mogą być istotną determinantą wystąpienia i śmiertelności w OUN [25,26].

Leczenie, nerkozastępcze - co nowego?

Właściwie od początków dializoterapii myślano o tym, aby aparaturę można było zminiaturyzować tak, by pacjent mógł ją nosić ze sobą. Przez wiele lat aparaty "sztucznej nerki" pozwalały na zastąpienie funkcji nerek w sposób niedoskonały, niemniej utrzymywały chorych przy życiu.

WAK, (*wearable artificial kidney*) - osobista przenośna sztuczna nerka, AWAK (*automatic wearable artificial kidney*) - automatyczna osobista przenośna sztuczna nerka. Ogólnie rzecz biorąc, oba aparaty są małymi, ale precyzyjnie skonstruowanymi urządzeniami, które spełniają funkcję sztucznej nerki, a pacjent nosi je na sobie. Może się więc swobodnie przemieszczać, pracować, podróżować, odpoczywać, spać - i w tym samym czasie podlegać procesowi dializy. Od samego początku konstruktorzy nowych aparatów mieli na względzie doskonalenie ich funkcji, ale jednocześnie stopniową minimalizację. Warto tu przypomnieć, że jeden z pierwszych opisów prototypu aparatu spełniającego takie właśnie zadanie można znaleźć w artykule grupy Kolffa - konstruktora pierwszej użytkowanej szeroko sztucznej nerki [68]. Kolejnym osiągnięciem pozwalającym na w miarę swobodne poruszanie się po świecie stało się opracowanie systemu REDY. W dalszym ciągu problem stanowiły wymiary tej aparatury, ponieważ system REDY mieścił się w dużej walizce. Ostatnio grupa badaczy z Kalifornii przedstawiła podsumowanie swoich doświadczeń z własnym projektem WAK V 1.0 oraz kolejnymi bardziej zaawansowanymi wersjami tego aparatu WAK V 1.1 i 1.2 [17,18].

Konstrukcja tego urządzenia jest oparta na tej samej zasadzie, co system REDY. Najogólniej rzecz biorąc, działanie systemu WAK można opisać w następujący sposób. Krew z dostępu naczyniowego (np. cewnika dwukanałowego) za pomocą systemu mikropomp dostaje się do dializatora zbudowanego z biogodnej, wysokowydajnej błony dializacyjnej (AN-69 Hospal). Do dializatora przeciwpłądowo jest pompowany płyn dializacyjny. W dializatorze zachodzi proces znany z klasycznej hemodializy. Krew jest zwracana do układu żylnego pacjenta, a dializat przepompowywany do układu sorbentów zawierającego ureazę, związki cyrkonu i węgiel aktywowany. Po przejściu przez ten system oczyszczony dializat jest ponownie gotowy do użycia po dodaniu niewielkiej dawki roztworu wodorowęglanu sodu z małego zbiornika wbudowanego w system. Nadmiar wody pochodzący z ultrafiltracji jest odprowadzany do kolejnego małego zbiornika znajdującego się w systemie WAK. Zdaniem badaczy WAK V w wersji 1.1 i 1.2 jest gotowy do niesienia pomocy chorym z niewydolnością nerek, jako osobista, przenośna sztuczna nerka. Całkowita waga tego urządzenia to około 4,5 kg, a objętość używanego dializatora wynosi 375

ml. Cały skomplikowany system, napędzany przez 2 baterie 9 V, jest dodatkowo wyposażony w elektrody pozwalające na ciągłe pomiary stężeń podstawowych elektrolitów (sód, potas) i wodorowęglanów. W badaniach na świniach, a następnie w pilotowych badaniach u pacjentów system okazał się skuteczny w usuwaniu drobno- i średnicząsteczkowych toksyn mocznicowych [19].

AWAK - automatyczna osobista przenośna sztuczna nerka działa na podobnych zasadach jak WAK, ale jej podstawą jest dializa otrzewnowa [35,62]. W całym systemie nie ma zatem dializatora ani przepływu krwi. Natomiast płyn dializacyjny, pozyskiwany za pomocą układu pomp z jamy otrzewnej ulega regeneracji po przejściu przez system sorbentów identyczny jak w systemie REDY. Podobnie jak w WAK dializat wraca do jamy otrzewnej, natomiast nadmiar wody pochodzący z ultrafiltracji jest zbierany w osobnym pojemniku. Wydajność regeneracji dializatu przez system sorbentów wynosi 4 l/h, a przepływ dializatu przez jamę otrzewnej - 96 l/d. Jest to objętość 8-12 razy większa niż przy obecnie stosowanym systemie ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej. Należy bowiem dodać, że w systemie AWAK dializa odbywa się w sposób ciągły przez całą dobę 7 dni w tygodniu. Konstruktorzy tego urządzenia podkreślają, że na tym polega podstawowa zaleta systemu AWAK. Ma on bowiem w znacznie bardziej doskonały sposób zapewniać odtworzenie pracy nerek [35].

Jednocześnie jest to układ, w którym nie ma potrzeby wynaczyniania krwi, jak w systemie WAK. Zapewnia on także lepsze wyrównanie metaboliczne, wysoki klirens drobno- i średnicząsteczkowych toksyn mocznicowych, a także redukcję kosztów dzięki mniejszemu zapotrzebowaniu na leki stymulujące erytropoezę, leki hipotensyjne i związki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym. Potencjalne niedogodności, poza okresową wymianą sorbentów oraz baterii, są związane z ryzykiem zakażenia oraz możliwością rozwoju dysfunkcji błony otrzewnowej. System AWAK waży około 2,5 kg z zawartością 500 ml dializatu w systemie. Podczas prób klinicznych przeprowadzonych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek osiągnięto współczynnik efektywności dializy Kt/V = 4. Być może ostatecznym rozwiązaniem będzie aparat stanowiący rodzaj hybrydy łączącej w sobie zalety WAK i AWAK oraz osiągnięcia w zakresie tworzenia biologicznej sztucznej nerki [56].

Niedobór nerek do przeszczepów oraz koszty dializ należą do najistotniejszych problemów medycznych w krajach wysoko rozwiniętych.

Na początku września badacze z Uniwersytetu Kalifornijskiego w San Francisco (UCSF) zaprezentowali prototyp wszczepialnej sztucznej nerki.

Urządzenie, nad którym pracują Amerykanie, ma zawierać tysiące mikroskopijnych filtrów oraz bioreaktor, naśladujący metaboliczną i regulującą nawodnienie funkcję prawdziwej nerki. Ostatecznie wszystko ma mieć rozmiary kubka. Naukowcy wykorzystują technologię półprzewodnikową (krzem) i moduły z żywymi komórkami nerek. Całość można by wszczepić choremu bez konieczności podawania leków immu-

nosupresyjnych.

Niewielkie rozmiary to zresztą nie jedyna zaleta nowoczesnej sztucznej nerki. Jak podkreślają badacze, obecnie dializa zastępuje jedynie 13% funkcji nerek. Oznacza to, że tylko 35% pacjentów przeżywa powyżej 5 lat. Nowa nerka natomiast usuwa toksyny z krwi za pomocą hemofiltera, a inne zadania nerek są realizowane dzięki hodowlanym komórkom kanalików nerkowych.

Podczas filtracji nie trzeba stosować pomp ani dostarczać prądu, wszystko odbywa się bowiem dzięki naturalnemu ciśnieniu krwi. Dzięki takiemu rozwiązaniu sztuczna nerka może spełniać większość funkcji tej prawdziwej - przede wszystkim utrzymywać równowagę elektrolitową i wydaląc szkodliwe substancje.

Naukowcy z USA opracowali metodę hodowania w laboratorium cewek moczowych. Odkrycie jest dziełem zespołu z Instytutu Medycyny Regeneracyjnej Wake Forest w Winston-Salem (USA) kierowanego przez prof. *Anthony'ego Atalę*. Ta sama grupa naukowców zasłynęła w 2006 r. tym, że udało jej się wyhodować pęcherz moczowy, co przez wielu ekspertów zostało uznane za kamień milowy medycyny.

Po pęcherzu przyszedł czas na cewkę, tym bardziej, że obecne metody rekonstrukcji tego narządu pozostawiają często wiele do życzenia. Prof. Atala postanowił więc wyhodować od nowa potrzebny do przeszczepu fragment tego narządu, wykorzystując przy tym komórki pacjenta.

Po przeprowadzeniu odpowiednich testów wyhodowano fragment cewki moczowej wszczepiano pacjentowi. Jak się okazało, wystarczyły trzy miesiące, by wyhodowana cewka całkowicie się przyjęła i zaczęła funkcjonować jak prawdziwy narząd.

Hodowla komórek nerkowych - krok w kierunku doskonalszych dializ

Naukowcy z uniwersytetu technologicznego w Holandii odnotowali sukces w hodowli komórek nerkowych w laboratorium. Hodowane komórki podtrzymywały swoje właściwości funkcjonalne i były w stanie oczyszczać krew.

Kluczem do sukcesu naukowców z Holandii okazało się opracowanie przez nich nowego rodzaju bioaktywnej syntetycznej membrany ze strukturą przypominającą błony znajdujące się w ludzkiej nerce -to krok w stronę ulepszenia dializ.

Niestety ta technika nie jest jeszcze doskonała: jej zdolność do oczyszczania krwi w stosunku do zdrowych nerek wynosi tylko 15 do 20%. Naukowcy zatem szukają sposobów, aby przywrócić czynności nerek przy użyciu hodowanych komórek nerek.

Piśmiennictwo

1. Ahlström A., Tallgren M., Peltonen S., Pettilä V.: Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin. Nephrol.* 2004, 62, 344.
2. Bachórzewska-Gajewska H., Małyško J., Sitniewska E. et al.: Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press. Res.* 2007, 30, 408.
3. Bachórzewska-Gajewska H., Małyško J., Sitniewska E. et al.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C,

- serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 295.
4. **Bagshaw S.M., George C., Dinu I. et al.:** A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 1203.
 5. **Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al.:** 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* 2004, 8, R204-212.
 6. **Bellomo R., Wan L., May C.:** Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Crit. Care Med.* 2008, 36, 179-186.
 7. **Coca S.G., Peixoto A.J., Garg A.X. et al.:** The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2007, 50, 712.
 8. **Coca S.G., Yalavarthy R., Concato J. et al.:** Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 2008, 73, 1008.
 9. **Coll E., Botey A., Alvarez L. et al.:** Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate as a marker for early renal impairment. *Am. J. Kidney Dis.* 2000, 36, 29.
 10. **Devarajan P.:** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin - an emerging troponin for kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 3737.
 11. **Doolan P.D., Alpen E.L., Theil G.B.:** A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am. J. Med.* 1962, 32, 65.
 12. **Dutawa J.:** Acute injury and acute renal failure - interdisciplinary problem. *Postępy Nauk Med.* 2009, 10, 771.
 13. **Dunn S.R., Gabuzda G.M., Superdock K.R. i et al.:** Induction of creatininase activity in chronic renal failure: timing of creatinine degradation and effect of antibiotics. *Am. J. Kidney Dis.* 1997, 28, 72.
 14. **Dunstan R.:** Abnormal laboratory results. McGraw-Hill Australia 2001.
 15. **Edelstein C.L.:** Biomarkers of acute kidney injury. *Adv. in Chronic Kidney Dis.* 2008, 15, 222.
 16. **Eknoyan G.:** The origin of nephrology: Galen, the founding father of experimental renal physiology. *Am. J. Nephrol.* 1989, 9, 66.
 17. **Gura V., Ezon C., Beizai M. et al.:** CRRT for ESRD; the wearable artificial kidney; a feasible, safe, and cost effective way to provide daily dialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 639A.
 18. **Gura V., Macy A.S., Beizai M. et al.:** Technical breakthroughs in the wearable artificial kidney (WAK). *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 4, 1441.
 19. **Gura V., Ronco C., Nalesso F. et al.:** A wearable hemofilter for continuous ambulatory ultrafiltration. *Kidney Int.* 2008, 73, 497.
 20. **Han W.K., Bailly V., Abichandani R. et al.:** Kidney injury molecule-1 (KIM-1) a novel biomarker for human proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002, 62, 237.
 21. **Han W.K., Waikar S.S., Johnson A. et al.:** Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008, 73, 801.
 22. **Hirsch R., Dent C., Pfrimer H. et al.:** NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr. Nephrol.* 2007, 22, 2089.
 23. **Hoste E.A., Cruz D.N., Davenport A. et al.:** The epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int. J. Artif. Organs.* 2008, 31, 158.
 24. **Hyla-Klekot L., Kokot F.:** Biomarkery uszkodzenia nerek. *Postępy Nauk Med.* 2009, 22, 28.
 25. **Jaber B.L., Pereira B.J., Bonventre J.V. et al.:** Polymorphism of host response genes: Implications in the pathogenesis and treatment of acute renal failure. *Kidney Int.* 2005, 67, 14.
 26. **Jaber B.L., Rao M., Guo D. et al.:** Cytokine gene promoter polymorphisms and mortality in acute renal failure. *Cytokine* 2004, 25, 212.
 27. **Kellum J.A., Levin N., Bouman C. et al.:** Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr. Opin. Crit. Care* 2002, 8, 509.
 28. **Kos J., Stabuc B., Cimerman N., Brünner N.:** Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin. Chem.* 1998, 44, 2556.
 29. **Lameire N., van Biesen W., Hoste E., Vanholder R.:** The prevention of acute kidney injury and in - depth narrative review 2009, *NTD Plus*, 1, 1.
 30. **Lameire N., van Biesen W., Hoste E., Vanholder R.:** The prevention of acute kidney injury: an in - depth narrative review. Part 1: volume resuscitation and avoidance of drug - and nephrotoxin - induced AKI, *NTD Plus* 2008, 6, 392.
 31. **Landoni G., Biondi-Zoccai G.G., Marino G.:** Fenoldopam reduces the need for renal replacement therapy and in - hospital death in cardiovascular surgery: a meta - analysis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2008, 22, 27.
 32. **Lassnigg A., Schmid E.R., Hiesmayr M. et al.:** Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit. Care Med.* 2008, 36, 1129.
 33. **Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M. et al.:** Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *Am. J. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 1597.
 34. **Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M. et al.:** Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 97.
 35. **Lee D.B.N., Roberts M.:** A peritoneal-based automated wearable artificial kidney. *Clin. Exp. Nephrol.* 2008, 12, 171.
 36. **Levey A.S.:** Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int.* 1990, 38, 167.
 37. **Levy E.M., Viscoli C.M., Horwitz R.I.:** The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *Am. J. Med. Ass.* 1996, 275, 1489.
 38. **Liangos O., Perianayagam M.C., Vaidya V.S. et al.:** Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *Am. J. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 904.
 39. **Lisowska-Myjak B.:** Laboratoryjne wskaźniki ostrego uszkodzenia nerek oznaczane w moczu i surowicy. *Forum Nefrol.* 2010, 2, 71.
 40. **Malyszko J., Bachórzewska-Gajewska H., Sitniewska E. et al.:** Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2-4 chronic kidney disease. *Ren. Fail.* 2008, 30, 625.
 41. **Malyszko J., Malyszko J.S., Myśliwiec M.:** Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin correlates with kidney function in renal allograft recipients. *Clin. Transplant.* 2009, 23, 681.
 42. **Marchewka Z.:** Low molecular weight biomarkers in the nephrotoxicity. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2006, 15, 1129.
 43. **Mehta R.L., Kellum J.A., Levin A.:** From Acute renal Failure to Acute Kidney Injury: What's changed? *NephSAP* 2007, 6, 281.
 44. **Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al.:** Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care* 2007, 11, R31.
 45. **Melnikov V.Y., Molitoris B.A.:** Improvements in the diagnosis of acute kidney injury. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* 2008, 19, 637.
 46. **Miller W.G., Myers G.L., Ashwood E.R. et al.:** Creatinine measurement; state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005, 129, 297.
 47. **Mishra J., Dent C., Tarabishi R. et al.:** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005, 365, 1231.
 48. **Mori K., Lee H.T., Rapoport D. et al.:** Endocytic delivery of lipocalin siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J. Clin. Invest.* 2005, 115, 610.
 49. **Mori K., Nakao K.:** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int.* 2007, 71, 967.
 50. **Muramatsu Y., Tsujie M., Kohda Y. et al.:** Early detection of cysteine rich protein 61 (CYR61, CCN1) in urine following renal ischemic reperfusion injury. *Kidney Int.* 2002, 62, 1601.
 51. **Murray P.T., Palevsky P.M.:** Acute Kidney Injury and Critical care Nephrology. *NephSAP* 2007, 6, 286.
 52. **Myśliwiec M., Hryszko T.:** Ostra niewydolność nerek. W: Choroby nerek. Red.: Myśliwiec M. Warszawa, PZWL, 2008, 168.
 53. **Myśliwiec M.:** Ostra niewydolność nerek. W: Choroby wewnętrzne, Szczekliki A. (red.). Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, 1255.
 54. **Nicololas T.L., Barasch J., Devarajan P.:** Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008, 17, 127.
 55. **Nicoara A., Patel U.D., Phillips-Bute B.G. et al.:** Mortality trends associated with acute renal failure requiring dialysis after CABG surgery in the United States. *Blood Purif.* 2009, 28, 359.
 56. **Nissenson A.R., Ronco C., Pergamit G. et al.:** The human nephron filter: toward a continuously functioning, implantable artificial nephron system. *Blood Purif.* 2005, 23, 269.
 57. **Parikh C.R., Abraham E., Ancukiewicz M. et al.:** Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney and predicts mortality in the intensive care unit. *Am. J. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 3046.
 58. **Parikh C.R., Garg A.X.:** Acute kidney injury: better biomarkers and beyond. *Kidney Int.* 2008, 73, 801-803.
 59. **Parikh C.R., Jani A., Melnikov V.Y. et al.:** Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 43, 405.
 60. **Parikh C.R., Mishra J., Thiessen-Philbrook H. et al.:** Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2006, 70, 199.
 61. **Ricci Z., Cruz D., Ronco C.:** The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury. A systematic review. *Kidney Int.* 2008, 73, 538.
 62. **Roberts M., Lee D.B.N.:** Wearable artificial kidneys: a peritoneal dialysis approach. *Dial. Transplant.* 2006, 36, 780.
 63. **Rule A.D., Bergstralh E.J., Slezak J.M. et al.:** Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int.* 2006, 69, 399.
 64. **Shemesh O., Golbetz H., Kriss J.P. et al.:** Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985, 28, 830.
 65. **Shlipak M.G., Sarnak M.J., Katz R. et al.:** Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352, 2049.
 66. **Smith H.W.:** Acute renal failure related to traumatic injuries, in: *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease*, Cory, Oxford University Press, 1951.
 67. **Stephens R.L., Jacobsen S.C., Atkinthor E. et al.:** Portable/wearable artificial kidney (WAK) - initial evaluation. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.* 1976, 12, 511.
 68. **Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D. et al.:** An assessment of the Rife criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit. Care Med.* 2006, 34, 1913.
 69. **Uchino S.:** Outcome prediction for patients with acute kidney injury. *Nephron. Clin. Pract.* 2008, 109, c217.
 70. **Vaidya V.S., Ramirez V., Ichimura T. et al.:** Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2006, 290, F517.
 71. **Wagener G., Jan M., Kim M. et al.:** Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006, 105, 485.
 72. **Waikar S.S., Bonventre J.V.:** Biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007, 16, 557.
 73. **Zahedi K., Wang Z., Barone S. et al.:** Expression of SSAT, a novel biomarker of tubular cell damage increases in kidney ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Renal Physiol.* 2003, 284, F1046.
 74. **Zdrojewski Z., Myśliwiec M., Czekalski S.:** Rozpoznanie i leczenie ostrej niewydolności nerek. W: *Rozpoznanie i leczenie chorób nerek - wytyczne, zalecenia i standardy postępowania*. Rutkowski B., Czekalski S. (red.). Termedia, Poznań 2008, 194.