

## Rola biomarkerów w diagnostyce i profilaktyce ostrego uszkodzenia nerek u chorych po oparzeniach – aktualny stan wiedzy

Ostre uszkodzenie nerek (acute kidney injury, AKI) to ciężkie, zagrażające życiu powikłanie wielu ciężkich schorzeń. Występuje bardzo często u chorych w przebiegu choroby oparzeniowej po urazach termicznych i chemicznych znacznie pogarszając rokowanie i zwiększając ryzyko zgonu. Diagnostyka AKI przeprowadzona na wczesnych etapach pourazowych z wykorzystaniem nowych, czułych i wysoko specyficznych markerów mogłaby zmienić tę niekorzystną tendencję i poprawić rokowanie. Dotychczas szeroko wykorzystywane wskaźniki rozwoju AKI, jak wartość diurezy i osoczowe stężenie kreatyniny, są niewystarczające i zbyt późno zwiastują możliwość wystąpienia powikłania. Nowe biomarkery ostrego uszkodzenia nerek oznaczane cyklicznie w surowicy krwi lub w moczu jak: cystatyna C, lipokaina neutrofilowa związana z żelatyną neutrofilii, cząsteczka-1 uszkodzenia nerek, interleukina 18, a także kilka innych cząsteczek potencjalnie pozwalałyby rozpoznać ryzyko wystąpienia uszkodzenia nerek na wcześniejszym etapie rozwoju choroby. Do wdrożenia rutynowego oznaczania nowych biomarkerów we wczesnej diagnostyce AKI niezbędne są randomizowane badania kliniczne obejmujące liczne grupy chorych po masowych oparzeniach.

(NEFROL. DIAL. POL. 2018, 22, 162-167)

## The diagnostic and prophylactic role of biomarkers in acute kidney injury in burns- a review of current knowledge

Acute kidney injury (AKI) is a severe and life-threatening complication of many serious conditions. AKI often occurs in burn shock resulting from thermal or chemical burns and is proved to worsen the survival prognosis. Early diagnosis of AKI with specific markers might change this tendency and decrease mortality. Commonly used parameters of AKI, diuresis and creatinine serum level, are insufficient and delay the diagnosis. New AKI biomarkers, like cysteine C, Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin NGAL, Kidney Injury Molecule KIM-1 and IL-18, can be periodically tested in blood or urine and predict renal injury on the early stages. To implement them as a standard, randomized clinical trials on large cohorts of patients with severe burns should be performed.

Dialysis patients are a group with high morbidity. More often than in the general population, there is wasting associated with protein-caloric deficits, which, as a consequence, together affect the shorter survival of patients. The most common cause of malnutrition is the insufficient amount of food received. This is related to the anorexic effect of uremic toxins, subsequent emptying and reduced gastric motility, depression. They are more frequent in patients undergoing this type of renal replacement therapy compared to healthy people. Considering the fact that a properly used diet can reduce some of the metabolic disorders associated with impaired renal function, improve the quality of life, and even positively affect the survival time, it should be used daily. Therefore, the subject of proper nutrition of patients undergoing dialysis in this approach is of particular importance. This work aims to summarize dietary recommendations for patients considered healthy, with heart disease, with diabetes and for patients undergoing dialysis. Trying to show some peculiarities and additional recommendations that may be helpful in the conduct of patients on dialysis, who are often burdened with cardiovascular diseases and diabetes, somehow connect all these groups of patients. Because the dietary recommendations for dialysis provide very scarce information on pregnant women, the general recommendations for this group of patients were additionally expanded.

(NEPROL. DIAL. POL. 2018, 22, 162-167)

Wojciech KLIMM<sup>1</sup>  
Agnieszka SUROWIECKA-PASTEWKA<sup>2,3</sup>  
Wojciech WITKOWSKI<sup>4</sup>  
Stanisław NIEMCZYK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej, Warszawa  
Kierownik:  
Prof. dr hab. med. Stanisław Niemczyk

<sup>2</sup>Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa  
Kierownik:  
Dr hab. med. Marek Durlik

<sup>3</sup>Zespół Kliniczno-Badawczy Chirurgii Transplantacyjnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawa  
Kierownik:  
Dr hab. med. Marek Durlik

<sup>4</sup>Oddział Kliniczny Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Leczenia Oparzeń, Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej, Warszawa  
Kierownik:  
Dr med. Wojciech Witkowski

### Słowa kluczowe:

- ostre uszkodzenie nerek
- choroba oparzeniowa
- biomarker
- cystatyna C
- lipokaina neutrofilowa związana z żelatyną neutrofilii NGAL
- cząsteczka-1 uszkodzenia nerek KIM-1
- interleukina-18 (IL-18)

### Key words:

- acute kidney injury
- burn
- biomarker
- cysteine C
- neutrophil gelatinase-associated lipocalin NGAL
- kidney injury molecule KIM-1
- interleukin-18 (IL-18)

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów

Otrzymano: 07.11.2018  
Zaakceptowano: 15.11.2018

### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Wojciech Klimm  
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej  
04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128  
tel./fax: 261 816 811  
e-mail: wklimm@wim.mil.pl

## Wstęp;

Choroba oparzeniowa to ogólnoustrojowy zespół zaburzeń funkcji wielu narządów i układów w odpowiedzi na uraz termiczny lub chemiczny. Obraz kliniczny stanowią ciężkie zaburzenia metaboliczne, prowadzące od wstrząsu oparzeniowego z fazą kataboliczną i anaboliczną, aż do okresu rehabilitacji, bądź do zgonu chorego [1]. Częstość występowania zaburzeń i ich nasilenie jest ściśle skorelowane ze stopniem uszkodzenia tkanek i rozległością zmian. Choroba oparzeniowa szczególnie często jest obserwowana w przypadkach urazów termicznych i chemicznych obejmujących powyżej 15–20% całkowitej powierzchni ciała (ang. *total body surface area*, TBSA), co sprzyja rozwojowi szeregu powikłań wielonarządowych obejmujących przede wszystkim układ oddechowy, sercowo-naczyniowy, wydaliniczy, krwiotwórczy i immunologiczny [2].

Zespół niewydolności wielonarządowej (ang. *multiple organ dysfunction syndrome*, MODS) jest najczęstszą przyczyną śmierci w tej grupie chorych. Blisko 50% pacjentów z chorobą oparzeniową w momencie zgonu prezentowało dysfunkcję wielu układów i narządów [3].

Rozległe oparzenia, obejmujące powyżej 15-20% TBSA, powodują w około 1/3 przypadków ostre uszkodzenie nerek (ang. *acute kidney injury*, AKI), którego konsekwencją w 30-66% jest rozwój ostrej niewydolności nerek (ang. *acute renal failure*, ARF). U 3+5% chorych w fazie ARF zaawansowanie powikłań jest na tyle duże, że dochodzi do wystąpienia zagrażających życiu powikłań wymagających rozpoczęcia leczenia dializami. Wystąpienie fazy AKI/ARF ze szczególnym uwzględnieniem konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego pogarsza rokowanie chorych i wiąże się z istotnym wzrostem śmiertelności. Niepowodzeniem kończy się terapia u 28% do 100% chorych prezentujących objawy AKI, natomiast odsetek zgonów w grupie chorych wymagających rozpoczęcia leczenia dializami sięga 50%-100%. Aktualnie nie do końca poznano czynniki ryzyka wystąpienia AKI po urazach termicznych, jak też sprzyjających przejściu w fazę ARF i w fazę leczenia nerkozastępczego [4].

W związku z tak znacznym wpływem stopnia uszkodzenia funkcji nerek na rokowanie chorych po masywnych urazach termicznych niezwykle istotne wydaje się poszukiwanie czułych i specyficznych parametrów AKI możliwych do zdiagnozowania na jak najwcześniejszym etapie rozwoju choroby. Identyfikacja nowych biomarkerów AKI pozwoliłoby na dokładną stratyfikację ryzyka wystąpienia powikłań, w tym przewidywania rozwoju choroby i konieczności leczenia dializami. Wczesne wdrożenie terapii celowanej to krok do optymalizacji postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w celu zmniejszenia liczby zagrażających powikłań i odsetka niepowodzeń terapeutycznych.

## Czynniki ryzyka rozwoju AKI po urazach oparzeniowych

Etiologia AKI jest zwykle wieloczynnikowa i zasadniczo wynika z nałożenia się elementów przednerkowych (upośledzenie ukrwienia nerek w odpowiedzi na hipowolemię, hipotensję), nerkowych (bezpośrednie uszkodzenie cewek i kłębuszków nerkowych) oraz pozanerkowych (zaburzenia odpływu moczu z nerek, nefropatia zaporowa) [5].

Jednakże bez względu na czynnik wywołujący AKI odpowiedź na poziomie komórek nerkowych jest dość podobna. Część nefronów ulega martwicy lub apoptozie. Struktura wewnątrzkomórkowa i funkcja filtracyjna pozostałych uszkodzonych komórek ulega często zaburzeniu w tak znacznym stopniu, że procesy naprawy i regeneracji wymagają długiego okresu czasu. Obrazem klinicznym tych procesów jest globalny spadek funkcji filtracyjnych i homeostatycznych układu wydalinczego skutkujący wewnątrznaczyniową akumulacją wody i retencją produktów przemiany materii [6].

Ryzyko rozwoju AKI u chorych po oparzeniach jest zależne w największym stopniu od zaawansowanego wieku, rozległości urazu (ze szczególnym uwzględnieniem odsetkiem uszkodzonego TBSA, głębokości uszkodzonej skóry i oparzenia dróg oddechowych) oraz stosowania leków nefrotoksycznych. Najczęściej AKI obserwowane jest u ciężko oparzonych chorych w trakcie pierwszych dni po urazie [7,8].

ARF jako element zespołu MODS, następująca w wyniku AKI po urazie termicznym może przybierać dwie formy: wczesną i późną [9]. Typ wczesny występuje do tygodnia od urazu i wynika głównie z niedostatecznego wypełnienia łożyska naczyniowego spowodowanego gwałtowną utratą płynów poprzez uszkodzone powłoki skórne, drogi oddechowe i naczynia oraz zaburzenia ukrwienia nerek spowodowanego systemową hipotensją [10,11]. Prawdopodobnie prowadzona resuscytacja płynowa oraz stosowanie leków uszczelniających naczynia może zapobiegać wczesnej postaci ARF [12,13]. Typ późny ARF ma miejsce powyżej 7 doby od oparzenia. Występuje rzadziej, ale jest związany z wysokim ryzykiem konieczności wdrożenia leczenia nerkozastępczego oraz zgonu chorego. Za jego rozwój odpowiadają głównie powikłania infekcyjne, ze szczególnym uwzględnieniem zakażeń ogólnoustrojowych o ciężkim, septycznym przebiegu [4].

Czynniki ryzyka ARF są ponadto płęć żeńska, otyłość oraz niskie stężenie białka całkowitego i albumin w surowicy krwi. Niekorzystny wpływ wysokiego BMI próbuje się wytłumaczyć większym katabolizmem i trudnościami w gojeniu się ran. Również współistnienie cukrzycy, przewlekłej niewydolności mięśnia sercowego oraz zastosowanie niektórych nefrotoksycznych środków farmakologicznych jak dużych dawek hiperonkotycznej hydroksyetyloskrobii zwiększa ponad dwukrotnie ryzyko ARF u chorych po oparzeniach [14,15].

Przeżyty uraz oparzeniowy jest czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłej choroby

nerek (PChN) w przyszłości. Dotyczy to również chorych, u których w przebiegu choroby oparzeniowej nie zaobserwowano objawów AKI [16,17]. Rejestr fiński oparty na analizie ponad 40 tys. pacjentów potwierdza współistnienie PChN i przebytego oparzenia w przeszłości, jak też przyspieszenia tempa uszkodzenia nerek w przebiegu innych chorób [18].

Zgodnie z aktualnie przyjętymi standardami rozpoznanie AKI opiera się na spełnieniu kryteriów w klasyfikacjach RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage Kidney disease), AKIN (Acute Kidney Injury Network) i KDIGO (Kidney Improving Global Outcomes), rozwiniętymi i opublikowanymi zgodnie z zaleceniami Acute Dialysis Quality Group jako konsensus definicji AKI u chorych w stanach zagrożenia życia [19]. Rozpoznanie ustalane jest na podstawie zmian w zakresie ilości wydalanego moczu oraz narastania stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

Część autorów jednak zauważa, że diagnostyka oparta na powyższych parametrach jest niewystarczająca i spóźniona, co skutkuje nadal wysokim odsetkiem niepowodzeń terapeutycznych [20]. Zastosowanie wyłącznie wartości stężenia kreatyniny oraz oceny diurezy dobowej ma swoje istotne ograniczenia. U chorych z AKI (w szczególności z wcześniejszym wywiadem w kierunku występowania objawów PChN) dochodzi do spadku wartości GFR (mierzonego za pomocą alternatywnych instrumentów badawczych) wcześniej niż stężenie kreatyniny w surowicy zaczyna wzrastać. W spektakularnych przypadkach opóźnienie może sięgać nawet 48-72 godzin. Osoczone stężenie kreatyniny powinno być traktowane jako dość dobry, lecz późny i niespecyficzny marker AKI [21]. Wiele czynników, jak wiek, płeć, masa mięśniowa, stan odżywienia mogą również istotnie wpływać na wartość stężenia kreatyniny, co dodatkowo ogranicza czułość tej metody diagnostycznej i jej wartość kliniczną. Dodatkowo aktualny stan wolemii, przyjmowanie środków farmakologicznie czynnych, jak m. in. niesteroidowe leki przeciwzapalne, czy też toczący się aktywny proces zapalny, szczególnie o zasięgu ogólnoustrojowym, mogą fałszować wynik stężenia kreatyniny [22]. Nawet u zdrowych ludzi, którzy nie prezentują aktywnych oznak choroby mierzone wartości stężenia kreatyniny może podlegać znacznym wahanom a kolejno powtarzane wyniki mogą znacznie odbiegać od siebie [23].

## Biomarkery w diagnostyce ostrego uszkodzenia nerek

W poszukiwaniu wczesnych parametrów AKI zwrócono uwagę na szereg aktywnych biologicznie substancji, potencjalnie możliwych do oznaczenia w moczu i surowicy krwi nazwanych biomarkerami AKI. Wciąż trwają badania ukierunkowane na wybór odpowiedniego dla choroby wyjściowej wskaźnika ryzyka ostrego uszkodzenia nerek [24].

Kluczowa wydaje się kwestia, jakie cechy powinien posiadać optymalny marker AKI. Przede wszystkim musi być czułym

i wczesnym predyktorem AKI pozwalającym rozpoznać zarówno sam moment uszkodzenia nerek, jak też jego etiologię. Zakresy norm wartości prawidłowych powinny być reprezentatywne dla szerokiej populacji osób zdrowych. Zarówno zmiany bezwzględnych wartości, jak też dynamika ich zmian wykraczających poza przyjęte normy powinny być proporcjonalne do stopnia uszkodzenia narządu. Stopień odchylenia mierzonych wartości i jego nasilenie powinno wskazywać na potrzebę intensyfikacji leczenia zachowawczego lub wdrożenia leczenia nerkozastępczego i programu dializacyjnego. Dodatkowo stopień odchylenia od wartości wyjściowych mógłby pełnić rolę oceny ryzyka dalszego rozwoju choroby, wystąpienia powikłań, w tym także śmiertelnych oraz rokowania powrotu do zdrowia i prawidłowej funkcji narządu. Optymalny marker nie powinien być zależny od czynników charakterystycznych dla osoby chorego (płeć, wiek itp.) oraz od stanu wydolności pozostałych układów organizmu (wątroby, układu sercowo-naczyniowego, oddechowego itp.). Stosowane środki farmakologiczne nie powinny interferować z poziomem wskaźnika [25].

Ważnym aspektem jest kwestia dostępności do oznaczania substancji oraz jej koszt. Zastosowany marker powinien być oznaczany z wykorzystaniem jednej ze standardowych, szybkich i prostych enzymatycznych procedur laboratoryjnych (np. ELISA), przy wykorzystaniu powszechnie używanych analizatorów biochemicznych i być dostępnym w każdym ogniwie łańcucha diagnostyczno-terapeutycznego. Koszt jego oznaczenia powinien być relatywnie tani a poniesione koszty powinny w pełni rekompensować ryzyko wystąpienia choroby [26].

W ostatnim czasie udowodniono skuteczność kliniczną wybranych biomarkerów jako czułych i specyficznych parametrów diagnostycznych, co sprawia, że mogłyby spełniać kryterium optymalnych wskaźników AKI [27]. Oparcie się na wynikach oznaczeń biomarkerów może pozwalać w przyszłości na wcześniejsze rozpoznanie AKI oraz niezwłoczne wdrożenie terapii celowanej. Wciąż nierozwiązany jest jednak problem wyboru optymalnego biomarkera, bądź też zestawu kilku biomarkerów, do zastosowania w odpowiednich przypadkach klinicznych [28].

Dotychczas proponowane ścieżki diagnostyczne z wykorzystaniem takich substancji, jak np. inulina, nie sprawdziły się w codziennej praktyce klinicznej z powodu niespełnienia warunków wymienionych powyżej. Aktualny rozwój metod biologicznych ukierunkowanych na identyfikację białek za pomocą wysokospecjalistycznych technologii, ze spektrofotometrią masową na czele, pozwoliły na rozwój gałęzi biomedycyny z obszaru genomiki i proteomiki. Stworzyło to możliwość prostego, szybkiego i relatywnie niskokosztowego wykrywania w moczu i surowicy krwi substancji, których aktualne stężenie koreluje ze stopniem uszkodzenia funkcji nerek.

### **Podział nowych biomarkerów AKI w dostępnej literaturze obejmuje duże grupy substancji aktywnych biochemicznie oznaczanych w moczu i/lub w surowicy krwi [29]:**

1. Enzymy uwalniane z uszkodzonych komórek cewek nerkowych: enzymy rąbka szczoteczki (fosfataza alkaliczna, gamma-glutamylotranspeptydaza GGTP, aminopeptydaza alaninowa ALAT), izoenzymy transferazy glutationowej (GST), N-acetylo-β-D-glukozamidaza (NAG). Wzrost enzymurii jest czułym i wczesnym, lecz mało specyficznym markerem uszkodzenia komórek cewek nerkowych wyprzedzającym wzrost stężenia osoczowej kreatyniny i spadek GFR [30].
2. Białka o niskim ciężarze cząsteczkowym wydalane z moczem w przypadku upośledzenia ich transportu zwrotnego przez uszkodzone komórki cewek: alfa-1-mikroglobulina, beta-2-mikroglobulina, białko wiążące retinol (retinol binding protein, RBP), cystatyna C (CysC), białko wiążące kwasy tłuszczowe występujące w wątrobie (liver-fatty acid binding proteine, L-FABP). Analiza zmian tej specyficznej proteinurii ściśle koreluje ze stopniem uszkodzenia cewek nerkowych i jest predyktorem zapotrzebowania na dializoterapię w toku rozwoju AKI [31].
3. Substancje proteinowe produkowane specyficznie przez komórki nerek w przypadku uszkodzenia ich miąższu w przebiegu AKI: białko wydzielnicze bogate w cysteinę (cysteine-rich protein 61, CYR61), lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą neutrofilów (neutrophil-gelatinase associated lipocalin, NGAL), cząsteczka-1 uszkodzenia nerek (kidney injury molecule-1, KIM-1). Nadmierna synteza tych białek wynikająca z indukcji kodujących je genów w odpowiedzi na bodziec ischemiczny jako wyraz próby odpowiedzi naprawczej komórek kanalików nerkowych jest wczesnym i wysoko specyficznym narządowo markerem AKI, niezależnym od wpływu czynników pozanerkowych [32,33].
4. Cytokiny i chemokiny produkowane przez komórki miąższu nerek w odpowiedzi na niedotlenienie i aktywujące proces zapalny: analog mysiej chemokiny KC (keratinocyte-derived chemokine, Gro-α), interleukiny 6, 8 i 18 (IL-6, IL-8, IL-18). Substancje te są elementem zwiększonej odpowiedzi zapalnej na różnorodne bodźce uszkadzające nefrony, możliwym do wykrycia w surowicy krwi i w moczu. Dynamika zmian ich stężenia jest czułym, lecz niestety mało specyficznym wskaźnikiem AKI, gdyż ich wzrost obserwuje się również w innych procesach patologicznych, jak ciężkie infekcje i dysfunkcje innych narządów jak wątroba i płuca [34].
5. Białka strukturalne i funkcjonalne kanalik nerkowego spełniające rolę transmitterów jonów rozmięszczonych wzdłuż przebiegu nefronu: F-aktyna i czynnik depolimeryzujący aktynę (ac-

tin depolymerizing factor, ADF) oraz izoforma 3 wymiennika sodowo-wodowego (sodium-hydrogen antiporter 3, NHE-3). Stężenie tej grupy protein wzrasta w moczu w odpowiedzi na AKI, niedotlenienie i spadek wewnątrzkomórkowego pH podczas patologicznego procesu depolimeryzacji aktyny w mikrokosmkach nabłonka cewek nerkowych lub dysfunkcji wchłaniania zwrotnego sodu w błonie apikalnej komórek cewek z następczą nasiloną natriurezą [35].

6. Substancje białkowe, produkowane przez nabłonek cewek, których synteza ulega zahamowaniu w przebiegu AKI: białko α-Klotho stanowiącego ko-receptor dla fibroblastycznego czynnika wzrostu 23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23). Stężenie tego białka w moczu, w warunkach fizjologicznych pełniące funkcję nefroprotekcijną poprzez hamowanie stresu oksydacyjnego i apoptozy nefronów, ulega redukcji już w bardzo wczesnej fazie AKI o etiologii ischemicznej, septycznej i toksycznej korelując ze stopniem zaawansowania choroby. Dodatkowo substancja ta może pełnić funkcje również terapeutyczne, gdyż podana postać egzogenna może wpływać nefroprotekcijnie modyfikując przebieg kliniczny AKI [36].

Aktualnie badana jest przydatność następujących substancji biologicznie czynnych jako nowocześniejszych markerów uszkodzenia nerek u chorych po urazach termicznych: cystatyna C (CysC), lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą neutrofilii (NGAL), cząsteczka-1 uszkodzenia nerek (KIM-1), interleukina 18 (IL-18). Część z nich jest już stosowana dość powszechnie w praktyce klinicznej.

### **Cystatyna C (CysC)**

CysC to nieglikozylowane białko o charakterze zasadowym, kodowane przez gen zlokalizowany na chromosomie 20 i wytwarzane przez wszystkie ludzkie komórki. Białko to zbudowane jest ze 120 reszt aminokwasowych o masie cząsteczkowej ok. 13-13,6 kDa. Niska masa cząsteczkowa, dodatni ładunek w fizjologicznym moczu oraz brak glikozylacji ułatwiają swobodną filtrację tego białka do moczu pierwotnego. W kanalikach proksymalnych białko jest poddane całkowitej resorpcji i degradacji. W związku z zupełnym brakiem sekrecji przez komórki cewek, w moczu ostatecznym w warunkach fizjologicznych jego stężenie jest śladowe. Wydalanie CysC nie podlega wahaniom rytmu dobowego. Zaburzenia funkcji komórek kanalików proksymalnych upośledzają reabsorpcję zwrotną CysC i powodują wzrost jej stężenia w moczu. Oznaczanie stosunku stężenia CysC w moczu (uCysC) do stężenia kreatyniny w moczu może być dobrym wskaźnikiem uszkodzenia tych komórek. Natomiast stężenie CysC we krwi (sCysC) zależy od wielkości przesączania kłębuszkowego i zwiększa się proporcjonalnie do jego spadku. W porównaniu ze stężeniem kreatyniny jest to parametr o większej czu-

łości [37]. Stężenie sCysC rośnie już przy spadku GFR pon. 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, natomiast zmiany kreatyninemii są zaznaczone dopiero przy GFR ok. 50-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [38]. Jednakże oznaczanie stężenia CysC charakteryzuje się szeregiem ograniczeń. Na jej wartości mają wpływ: wiek (fizjologiczny wzrost pow. 50 roku życia), płeć (zanizona wartość u kobiet w porównaniu z mężczyznami), sposób odżywiania, masa mięśniowa i stopień wydolności wątroby [39]. Przewlekłe palenie papierosów, spożywanie alkoholu i przewlekła steroidoterapia może dodatkowo stymulować nadmierną syntezę związku [40].

Niemniej jednak duża część autorów zwraca uwagę na możliwość zastosowania oznaczeń CysC w praktyce klinicznej. DiNardo i wsp. na podstawie badania 11 chorych pacjentów pediatrycznych zwracają uwagę, że zarówno sCysC jak i uCysC może być dobrym markerem AKI u chorych z sepsą [41]. Podobne uwagi zawarto w pracy Aydogdu i wsp. opisującej wykorzystanie sCysC i uCysC u 151 dorosłych chorych [42]. Bardi i wsp. potwierdzili korzyści kliniczne z oznaczenia sCysC jako wyznacznika wielkości GFR u onkologicznych chorych pediatrycznych [43]. Bokenkamp i wsp. zaproponowali rutynowe oznaczanie sCysC zamiast stężenia kreatyniny i wyliczanej wartości klirensu kreatyniny w grupie chorych po przeszczepie nerki, a wyniki ich pracy dowodzą wymiernych korzyści klinicznych z tej zmiany [44].

Dostępnych jest kilka prac opisujących skuteczność oznaczania stężenia CysC w grupie chorych z chorobą oparzeniową. Yim i wsp. opisują korzyści z zastosowania klinicznego oznaczania sCysC u 97 chorych po masowych oparzeniach, wykazując wyższą wartość oznaczeń CysC nad oznaczeniami mikroalbuminurii [45]. Kym i wsp. oraz Yang i wsp. przedstawili zestawienia oznaczeń szeregu markerów AKI u odpowiednio 85 i 90 chorych po urazie termicznym. W badaniach tych potwierdzono korzyści kliniczne z zastosowania oznaczeń CysC w tej grupie chorych, ale nie wykazano wyższości tych oznaczeń w porównaniu z innymi biomarkerami jak np. stężenie NGAL, stężenie kreatyniny w surowicy czy wartość parametru GFR [46,47].

#### **Lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą neutrofilów (NGAL)**

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 – cząstek transportujących żelazo, przez co NGAL wywiera działanie bakteriostatyczne. W warunkach fizjologicznych stężenie NGAL w surowicy krwi (sNGAL) jest śladowe. Natomiast 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±15,3 mg/g kreatyniny. Bardzo niskie stężenia NGAL wykryto również w innych narządach: tchawicy, płucach, żołądka i jelcica grubym, co w pewnym stopniu ogranicza jego specyficzność jako markera AKI [48].

W wyniku uszkodzenia nerek o etiologii toksycznej, pokontrastowej lub niedokrwiennej, a także po zabiegach operacyjnych, ze szczególnym uwzględnieniem transplantacji nerek stężenie NGAL w surowicy i w moczu wielokrotnie i szybko narasta [49]. W piśmiennictwie dostępnych jest szereg pozycji potwierdzających korzyści kliniczne płynące z wdrożenia oznaczeń stężenia sNGAL i uNGAL w diagnostyce AKI, ze szczególnym uwzględnieniem określenia stopnia zapotrzebowania na leczenie nerkozastępcze oraz ocenie rokowania chorych w różnych sytuacjach klinicznych, w tym u chorych w ciężkim stanie klinicznym hospitalizowanych w ośrodkach intensywnej terapii [50-52].

Oznaczanie stężenia NGAL ma pewne ograniczenia. Vanmassenhove i wsp. potwierdzając istotny statystycznie wzrost sNGAL u 107 chorych również w przypadku ciężkich zakażeń ogólnoustrojowych wykazali brak korzyści diagnostycznych AKI w tej grupie badanych [53]. Także Mahmoodpoor i wsp. badając 50 krytycznie chorych pacjentów z AKI dowiedli skuteczności diagnostycznej NGAL, ale jednocześnie nie potwierdzili roli NGAL jako predyktora śmiertelności w tej grupie chorych [54]. W opozycji do powyższych doniesień prezentuje się praca Albeladi i wsp., w której u 75 chorych hospitalizowanych w ośrodku intensywnej terapii co prawda wykazano istotny statystycznie związek między wartością stężenia uNGAL a koniecznością wdrożenia leczenia nerkozastępczego, ale jednocześnie nie potwierdzono skuteczności klinicznej w detekcji AKI [55].

Oznaczanie NGAL w grupie chorych po oparzeniach może przynosić wymierne korzyści diagnostyczne. W pracy Chun i wsp. po analizie przebiegu klinicznego 76 chorych po masowych urazach termicznych (obejmujących pow. 20% TBSA) wykazano istotny statystycznie wzrost NGAL w grupie prezentujących objawy AKI. Wzrost stężenia sNGAL mierzonego odpowiednio co 7 dni od momentu urazu wyprzedzał ujawnianie się pozostałych obserwowanych symptomów AKI. Jednocześnie podwyższone stężenie NGAL notowano również u chorych bez AKI prezentujących objawy ciężkiego zakażenia, co sugeruje ostrożność podczas interpretacji otrzymanych wyników w tej grupie chorych [56].

Podobne wyniki przedstawili Yavuz i wsp. opierając się na badaniu 12 osobowej grupie chorych pediatrycznych po oparzeniach w momencie hospitalizacji i po 5 dniach jej trwania. Zanotowano istotne statystycznie wzrost stężenia sNGAL i uNGAL u chorych wystąpiły później cechy AKI. Jednocześnie obserwowano korelację pomiędzy wahaniami poziomu NGAL a nasileniem objawów zapalnych, w tym stężeniem CRP oraz aktywnością prokalcytoni-

ny. W opinii autorów u chorych z aktywną infekcją, w szczególności z towarzyszącymi podwyższonymi stężeniami mediatorów procesu zapalnego, przydatność NGAL w rozpoznawaniu AKI pozostaje niewielka i nie powinna być stosowana w praktyce klinicznej [57].

W pracy Sen i wsp. angażującej 30 dorosłych chorych po urazach termicznych wykazano wyższość przydatności klinicznej sNGAL jako nowego markera AKI nad oceną diurezy dobowej i stężenia osoczowej kreatyniny. Jednocześnie potwierdzono korelację między wzrostem sNGAL a występowaniem AKI w trakcie pierwszych 7 dni od momentu wystąpienia urazu oraz zgłoszono postulat rutynowego oznaczania sNGAL w trakcie stosowania terapii resuscytacji płynowej w celu ścisłej profilaktyki ARF [58].

Podobnie Rakkolainen i wsp. potwierdzili wyższość diagnostyczną oznaczeń sNGAL nad tradycyjnymi parametrami AKI oraz oznaczeniami sCysC w okresie pierwszego tygodnia po oparzeniu. W opinii autorów stężenie sNGAL zmienia się szybciej i jest obciążone mniejszą możliwością błędnych wyników [59].

W pracy Yang i wsp. przedstawiono obszerną analizę 90 chorych po urazie termicznym, u których oznaczano stężenia wybranych biochemicznych parametrów AKI, w tym stężenie osoczowej kreatyniny, sCysC, sNGAL i uNGAL skupiając się na porównaniu ich siły predykcyjnej wystąpienia AKI w ciągu 48 godzin od momentu przyjęcia do szpitala oraz zgonu chorego podczas hospitalizacji. Wnikliwa ocena materiału badawczego przez autorów pozwoliła na wysunięcie wniosków, że wzrost wszystkich wymienionych markerów biochemicznych był istotnie skorelowany ze wzrostem ryzyka wczesnej postaci AKI. Jednakże tylko stężenie NGAL było niezależnym czynnikiem zgonu chorego. Dodatkowo potwierdzono brak przydatności diagnostycznej NGAL w przewidywaniu wystąpienia późnej postaci AKI (powyżej 7 doby hospitalizacji) związanej z występowaniem powikłań infekcyjnych [47].

#### **Cząsteczka-1 uszkodzenia nerek (KIM-1)**

KIM-1 to glikoproteina transbłonowa o ciężarze cząsteczkowym około 90-100 kDa, która występuje w błonie szczycowej kanalików proksymalnych nefronów rdzeniowych. Nie stwierdza się obecności KIM-1 w obrębie kłębuszków i tkance śródmiąższowej. W warunkach fizjologicznych nie wykrywa się obecności tej cząsteczki w moczu. W odpowiedzi na toksyczne lub ischemiczne uszkodzenie komórek cewek proksymalnych dochodzi do narastania stężenia KIM-1 w moczu, które utrzymuje się do czasu regeneracji nabłonka. Rola biologiczna KIM-1 nie ogranicza się wyłącznie do substancji wskaźnikowej AKI. Jej funkcja ma charakter bardziej złożony. Udowodniono jej pozytywny wpływ na procesy niwelujące wewnątrznerkowy stan zapalny i przyspieszający odbudowę uszkodzonych struktur nefronów [60].

Stężenie cząsteczki wykrywane w moczu koreluje ze stopniem zaawansowania i ciężkości choroby, a jego spadek dowodzi tendencji zdrowienia. Dodatkowo wysoki poziom KIM -1 może mieć wartość prognostyczną odnośnie konieczności wdrożenia leczenia nerkozastępczego. Na podstawie szeregu prac zebranych w opracowaniach Shao i wsp. oraz Vaidya i wsp. udowodniono przydatność kliniczną oznaczeń stężenia KIM-1 w moczu jako wczesnego markera AKI oraz wartość predykcyjną ryzyka szybkiej niewydolności nerek oraz zgonu chorego [61].

W pracy Ren i wsp. obejmującej 95 chorych po urazach termicznych potwierdzono możliwość zastosowania w praktyce klinicznej oznaczenia KIM-1 w moczu jako czułego i wczesnego markera AKI w tej grupie chorych. Jednocześnie wysunięto postulat korzyści klinicznych z oznaczania zestawu biomarkerów nad analizą dynamiki pojedynczego parametru w celu oceny ryzyka wystąpienia AKI i rokowania przebiegu urazu [62].

### Interleukina 18 (IL-18)

IL-18 to jedna z najszerszej opisanych prozapalnych cytokin. Jej ciężar cząsteczkowy wynosi 18 kDa. Odgrywa ważną rolę w patomechanizmie zakażeń ogólnoustrojowych a jej aktywność w surowicy, jako mediatora procesu zapalnego, wzrasta w odpowiedzi na niedośilenie i uszkodzenie tkanek. Udowodniono, że stężenie IL-18 aktywowanej z nieaktywnej formy za pośrednictwem enzymu wewnątrzkomórkowego kaspazy-1 wzrasta w moczu w przebiegu AKI o typie neurotoksycznym lub niedokrwiennym, szczególnie obejmującego komórki kanalika proksymalnego [63]. Opierając się na doniesieniach Parikh i wsp. oraz Washburn i wsp. można stwierdzić, że IL-18 jest wczesnym, czułym i specyficznym biomarkerem AKI jednoznacznie potwierdzającym nerkopochodny typ AKI z dużym prawdopodobieństwem wykluczającym tło septyczne i pozanerkowe. Dodatkowo w cytowanych pracach autorzy zwracają uwagę, że badając dynamikę zmian IL-18 w moczu można oceniać rokowanie chorych odnośnie ciężkości przebiegu choroby, możliwości zdrowienia lub zgonu [64].

Możliwości zastosowania oznaczania stężenia IL-18 w moczu u chorych z chorobą oparzeniową potwierdza wcześniej cytowana praca Ren i wsp.. Dodatkowo praca wykazuje wyższość wartości diagnostycznej IL-18 nad innymi biomarkerami wskazując, że sam uraz termiczny nie wpływa na zmianę aktywności IL-18, co odróżnia ten parametr od oznaczeń opisanego KIM-1. Tylko w grupie chorych prezentujących biochemiczne i kliniczne cechy AKI obserwowano dynamikę zmian w zakresie IL-18. Dowodzi to, że IL-18 pozostaje nie tylko czułym i wczesnym, lecz również wysoko specyficznym wskaźnikiem AKI u chorych po oparzeniach [62].

### Białko wiążące kwasy tłuszczowe w wątrobie (L-FABP)

L-FABP występuje głównie w cytosolu hepatocytów, lecz można je obserwo-

wać również w komórkach jelita cienkiego i grubego oraz wewnątrz nefronów. Bierze udział w wewnątrzkomórkowym wychwycie i transporcie kwasów tłuszczowych. Dokładna funkcja L-FABP w nerkach nie jest jeszcze do końca poznana, chociaż niektórzy autorzy sugerują jego funkcję ochronną w ostrych chorobach cewkowo-śródmiażdżowych. Metabolizm L-FABP w nerkach obejmuje filtrację kłębuszkową oraz wychwyty zwrotny w kanalikach bliższych nefronów [65].

Zwiększone wydalanie L-FABP z moczem zależne od gromadzenia wolnych kwasów tłuszczowych obserwuje się w AKI o różnej etiologii, w tym po podaniu cisplasty, kontrastu do badań radiologicznych czy w nefropatii niedokrwiennej. Badania licznych autorów, w tym Fergussona i wsp. [66], w których stosując metodę laboratoryjną Western blot wykazano, że zmiany stężenia L-FABP w moczu mogą być wczesnym i czułym wskaźnikiem AKI między innymi po operacjach kardiologicznych lub w przebiegu infekcji ogólnoustrojowych. Mimo licznych prac potwierdzających skuteczność i wartość kliniczną oznacz L-FABP w diagnostyce AKI dotychczas nie ma dostępnych prac obejmujących chorych po urazach termicznych.

### Pozostałe wybrane biomarkery AKI;

Aktualnie w piśmiennictwie są publikowane liczne prace ukazujące zastosowanie oznaczeń innych wybranych substancji białkowych, jak: N-acetylo-β-D-glukozamodaza (NAG), białko wiążące kwasy tłuszczowe w wątrobie (L-FABP) oraz α-1- mikroglobulina i β-2- mikroglobulina jako wczesnych wskaźników AKI o różnej etiologii. Mimo wykazania ich potencjalnych możliwości dotychczas nie znalazły one szerszego zastosowania w praktyce klinicznej. Powodem jest zbyt mała czułość lub specyficzność, wysoki stopień komplikacji niezbędnych procedur laboratoryjnych oraz koszt oznaczeń. Dodatkowo markery te wymagają przeprowadzenia badań klinicznych obejmujących szerokie populacje chorych z uwzględnieniem ofiar po urazach termicznych, jako potencjalnych chorych u których może rozwinąć się ostre uszkodzenie nerek [67].

### Podsumowanie

Wybór czułego i wczesnego wskaźnika ostrego uszkodzenia nerek u chorych po masywnych urazach termicznych to trudne wyzwanie kliniczne. Opisane powyżej biomarkery AKI mają udowodnioną przydatność diagnostyczną, lecz ich zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej jest wciąż ograniczone. Wskazane wydaje się przeprowadzenie szerokich badań i projektów klinicznych o zasięgu wielośrodkowym obejmujących liczne, jednorodne grupy chorych z chorobą oparzeniową skupiających się na jednoczasowym, częstym i cyklicznym oznaczaniu wielu potencjalnych parametrów AKI w możliwie jak najkrótszym czasie od wystąpienia urazu. Konieczne jest poszukiwanie nowych biomarkerów wśród licznych badanych cytokin. Wykrycie optymalnego zestawu

jak najbardziej wczesnych, czułych i specyficznych biomarkerów AKI u chorych po masywnych oparzeniach może wpłynąć na poprawę procesu diagnostyczno-terapeutycznego, głównie poprzez redukcję ryzyka rozwinienia się zagrażającego życiu powikłania pod postacią ostrej niezapalnej niewydolności nerek. Biomarkery mogą również być elementem oceny rokowania chorych już w fazie przebiegu AKI odnośnie potencjalnych możliwości powrotu do zdrowia, zapotrzebowania na wdrożenie leczenia nerkozastępczego, a także podczas szacowania ryzyka zgonu chorego.

### Piśmiennictwo

1. Drózd Ł, Mądry R, Strużyńska J: Wstrząs oparzeniowy, diagnostyka, monitorowanie i leczenie płynowe ciężkich oparzeń – nowe spojrzenie. *Wiad Lek.* 2011; 64: 288-293.
2. Coca SG, Bauling P, Schiffner T, Howard CS, Teitelbaum I, Parikh CR: Contribution of acute kidney injury toward morbidity and mortality in burns: a contemporary analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: 517-523.
3. Miller SF, Bessey P, Lentz CW, Jeng JC, Schurr M. et al: National burn repository 2007 report: a synopsis of the 2007 call for data. *J Burn Care Res.* 2008; 29: 862-870.
4. Steinvall I, Bak Z, Sjöberg F: Acute kidney injury is common, parallels organ dysfunction or failure, and carries appreciable mortality in patients with major burns: a prospective exploratory cohort study. *Crit Care* 2008; 12: R124.
5. Niemczyk S: Definicja, epidemiologia, etiologia i podział ostrej niewydolności nerek. W: Matuszkiewicz-Rożnińska J (red). *Ostra niewydolność nerek.* Wyd. 1. PZWL. Warszawa. 2006: 3-11.
6. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA: Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol.* 2012; 2: 1303-1353.
7. Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhalgh DG: Acute kidney injury in critically ill burn patients. Risk factors, progression and impact on mortality. *Burns* 2010; 36: 205-211.
8. Wu G, Xiao Y, Wang C, Hong X, Sun Y. et al: Risk factors for acute kidney injury in patients with burn injury: A meta-analysis and systematic review. *J Burn Care Res.* 2017; 38: 271-282.
9. Witkowski W, Kawecki M, Surowiecka-Pastewka A, Klimm W, Szamtułska K, Niemczyk S: Early and late acute kidney injury in severely burned patients. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 3755-3763.
10. Schneider DF, Dobrowolsky A, Shakir IA, Sinacore JM, Mosier MJ, Gamelli RL: Predicting acute kidney injury among burn patients in the 21st century: a classification and regression tree analysis. *J Burn Care Res.* 2012; 33: 242-251.
11. Brusselsaers N, Monstrey S, Colpaert K, Decruyenaere J, Blot SI, Hoste EA: Outcome of acute kidney injury in severe burns: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 915-925.
12. Kumar AB, Andrews W, Shi Y, Shotwell MS, Dennis S. et al: Fluid resuscitation mediates the association between inhalational burn injury and acute kidney injury in the major burn population. *J Crit Care* 2017; 38: 62-67.
13. Mason SA, Nathens AB, Finnerty CC, Gamelli RL, Gibran NS. et al: Hold the pendulum: rates of acute kidney injury are increased in patients who receive resuscitation volumes less than predicted by the Parkland equation. *Ann Surg.* 2016; 264: 1142-1147.
14. Henschke A, Lee R, Delaney A: Burns management in ICU: Quality of the evidence: A systematic review. *Burns* 2016; 42: 1173-1182.

15. **Wiedermann CJ, Eisendle K:** Acute kidney injury in critically burned patients treated with hydroxyethyl starch: response to Sánchez-Sánchez et al. *Ann Burns Fire Disasters* 2017; 30: 220-221.
16. **Nitzsche S, Offodile AC 2nd, Cauley RP, Frankel JE, Beam A. et al:** Long term mortality in critically ill burn survivors. *Burns* 2017; 43: 1155-1162.
17. **Mosier MJ, Pham TN, Klein MB, Gibran NS, Arnoldo BD. et al:** Early acute kidney injury predicts progressive renal dysfunction and higher mortality in severely burned adults. *J Burn Care Res.* 2010; 31: 83-92.
18. **Helanterä I, Koljonen V, Finne P, Tukiainen E, Gissler M:** The risk for end-stage renal disease is increased after burn. *Burns* 2016; 42: 316-321.
19. **Bellomo R, Kellum JA, Ronco C:** Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 409-413.
20. **Gaião S, Cruz DN:** Baseline creatinine to define acute kidney injury: is there any consensus? *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 3812-3814.
21. **Waikar SS, Bonventre JV:** Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 672-679.
22. **Doi K, Yuen PS, Eisner C, Hu X, Leelahavanichkul A. et al:** Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 1217-1221.
23. **Slocum JL, Heung M, Pennathur S:** Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Transl Res.* 2012; 159: 277-289.
24. **Tsigou E, Psallida V, Demponeras C, Boutzouka E, Baltopoulos G:** Role of new biomarkers: functional and structural damage. *Crit Care Res Pract.* 2013; 2013: 361078.
25. **Rabb H:** Novel urinary markers for early diagnosis of ARF. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 599-600.
26. **Parikh CR, Devarajan P:** New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008; 36 (Suppl. 4): 159-165.
27. **Gaião SM, Paiva JAOC:** Biomarkers of renal recovery after acute kidney injury. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017; 29: 373-381.
28. **Ralib AM, Pickering JW, Shaw GM, Devarajan P, Edelstein CL. et al:** Test characteristics of urinary biomarkers depend on quantitation method in acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 322-333.
29. **Lisowska-Myjak B:** Laboratoryjne wskaźniki ostrego uszkodzenia nerek oznaczane w moczu i w surowicy. *Forum Nefrologiczne* 2010; 3: 71-81.
30. **Herget-Rosenthal S, Poppen D, Hüsing J, Marggraf G, Pietruck F. et al:** Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem.* 2004; 50: 552-558.
31. **Uchida K, Gotoh A:** Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 2002; 323: 121-128.
32. **Muramatsu Y, Tsujie M, Kohda Y, Pham B, Perantoni AO. et al:** Early detection of cysteine rich protein 61 (CYR61, CCN1) in urine following renal ischemic reperfusion injury. *Kidney Int.* 2002; 62: 1601-1610.
33. **Zhang Z, Humphreys BD, Bonventre JV:** Shedding of the urinary biomarker kidney injury molecule-1 (KIM-1) is regulated by MAP kinases and juxtamembrane region. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2704-2714.
34. **Molls RR, Savransky V, Liu M, Bevans S, Mehta T. et al:** Keratinocyte-derived chemokine is an early biomarker of ischemic acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006; 290: F1187-1193.
35. **Schwartz N, Hosford M, Sandoval RM, Wagner MC, Atkinson SJ, Bamburg J:** Ischemia activates actin depolymerizing factor: role in proximal tubule microvillar actin alterations. *Am J Physiol.* 1999; 276: F544-551.
36. **Drobek Ł:** Wybrane białka jako biomarkery uszkodzenia nerek wykorzystywane w diagnostyce nefrologicznej. *Postępy biochemii* 2016; 62: 482-494.
37. **Niemczyk S, Piotrowska M, Szamotulska K:** Przydatność oznaczeń stężeń kreatyniny i cystatyny C w ocenie funkcji nerek w przewlekłej chorobie nerek i schorzeniach współistniejących. *Pol Merkur Lek. (Pol Med J.)* 2012; XXXII, 191: 313-317.
38. **Wasilewska K, Jakubowska I, Czyżewska J:** Cystystyna C jako wczesny wskaźnik utraty czynności filtracyjnej nerek u chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą albuminurią. *Diabetol Prakt.* 2011; 12: 103-112.
39. **Sodolska M, Walczak K, Kryszka A, Moczulski D:** Użyteczność cystatyny C w ocenie funkcji nerek u osób po 65 roku życia bez cukrzycy. *Gerontol Pol.* 2010; 18: 120-127.
40. **Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, Philipp T, Kribben A:** Serum cystatin C—a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol.* 2005; 64: 41-46.
41. **Di Nardo M, Ficarella A, Ricci Z, Luciano R, Stoppa F. et al:** Impact of severe sepsis on serum and urinary biomarkers of acute kidney injury in critically ill children: an observational study. *Blood Purif.* 2013; 35: 172-176.
42. **Aydoğdu M, Gürsel G, Sancak B, Yeni S, Sarı G. et al:** The use of plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and Cystatin C in early diagnosis of septic acute kidney injury in critically ill patients. *Dis Markers* 2013; 34: 237-246.
43. **Bárdi E, Bobok I, Oláh AV, Oláh E, Kappelmayer J, Kiss C:** Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 1145-1147.
44. **Bökenkamp A, Domanetzi M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J:** Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clin Chem.* 1999; 45: 1866-1868.
45. **Yim H, Kym D, Seo DK, Yoon J, Yang HT. et al:** Serum cystatin C and microalbuminuria in burn patients with acute kidney injury. *Eur J Clin Invest.* 2015; 45: 594-600.
46. **Kym D, Cho YS, Yoon J:** Evaluation of diagnostic biomarkers for acute kidney injury in major burn patients. *Ann Surg Treat Res.* 2015; 88: 281-288.
47. **Yang HT, Yim H, Cho YS, Kym D, Hur J. et al:** Assessment of biochemical markers in the early post-burn period for predicting acute kidney injury and mortality in patients with major burn injury: comparison of serum creatinine, serum cystatin-C, plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Crit Care* 2014; 18: R151.
48. **Jung A, Jobs K, Zuber J:** Biomarkery uszkodzenia mięszu nerek. *Pediatr Med Rodz.* 2011; 7: 319-325.
49. **Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA. et al:** Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Am Intern Med.* 2008; 148: 810-819.
50. **Algethamy HM, Albeladi FI:** Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an excellent predictor of mortality in intensive care unit patients. *Saudi Med J.* 2017; 38: 706-714.
51. **Hang CC, Yang J, Wang S, Li CS, Tang ZR:** Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting acute kidney injury in critically ill patients. *J Int Med Res.* 2017; 45: 1231-1244.
52. **Pickering JW, Endre ZH:** The clinical utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute kidney injury. *Blood Purif.* 2013; 35: 295-302.
53. **Vanmassenhove J, Glorieux G, Lameire N, Hoste E, Dhondt A. et al:** Influence of severity of illness on neutrophil gelatinase-associated lipocalin performance as a marker of acute kidney injury: a prospective cohort study of patients with sepsis. *BMC Nephrol.* 2015; 16: 18.
54. **Mahmoodpoor A, Hamishekar H, Fattahi V, Sanaie S, Arora P, Nader ND:** Urinary versus plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a predictor of mortality for acute kidney injury in intensive care unit patients. *J Clin Anesth.* 2018; 44: 12-17.
55. **Albeladi FI, Algethamy HM:** Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of acute kidney injury, severe kidney injury, and the need for renal replacement therapy in the intensive care unit. *Nephron Extra* 2017; 7: 62-77.
56. **Chun W, Kim Y, Yoon J, Lee S, Yim H. et al:** Assessment of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early detection of acute kidney injury and prediction of mortality in severely burned patients. *J Burn Care Res.* 2018; 39: 387-393.
57. **Yavuz S, Anarat A, Acartürk S, Dalay AC, Kesiktaş E. et al:** Neutrophil gelatinase associated lipocalin as an indicator of acute kidney injury and inflammation in burned children. *Burns* 2014; 40: 648-654.
58. **Sen S, Godwin ZR, Palmieri T, Greenhalgh D, Steele AN, Tran NK:** Whole blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury in burn patients. *J Surg Res.* 2015; 196: 382-387.
59. **Rakkolainen I, Vuola J:** Plasma NGAL predicts early acute kidney injury no earlier than s-creatinine or cystatin C in severely burned patients. *Burns* 2016; 42: 322-328.
60. **Lim AI, Tang SC, Lai KN, Leung JC:** Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of tubular epithelial cells? *J Cell Physiol.* 2013; 228: 917-924.
61. **Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C. et al:** Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e84131.
62. **Ren H, Zhou X, Dai D, Liu X, Wang L. et al:** Assessment of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 in the early post-burn period to predict acute kidney injury for various degrees of burn injury. *BMC Nephrol.* 2015; 16: 142.
63. **Melnikov VY, Ecder T, Fantuzzi G, Siegmund B, Lucia MS. et al:** Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest.* 2001; 107: 1145-1152.
64. **Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL:** Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3046-3052.
65. **Choromańska B, Myśliwiec P, Dadan J, Razak Hady H, Chabowski A:** Znaczenie kliniczne białek wiążących kwasy tłuszczowe (FABPs). *Postępy Hig Med Dosw.* 2011; 65: 759-763.
66. **Ferguson MA, Vaidya VS, Waikar SS, Collings FB, Sunderland KE. et al:** Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury. *Kidney Int.* 2010; 77: 708-714.
67. **Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld AB:** Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 2006; 26: 245-253.