

Anna Jander¹, Michał Markiewicz², Jolanta Lukamowicz³,
Joanna Romak³, Wojciech Krajewski², Marcin Tkaczyk¹

Received: 12.12.2011

Accepted: 14.12.2011

Published: 30.12.2011

Lipokalina neutrofilowa jako wskaźnik ostrego uszkodzenia nerek u dzieci po zabiegach kardiochirurgicznych w krążeniu pozaustrojowym

Neutrophil gelatinase (NGAL) in acute kidney injury in children after cardiopulmonary bypass

¹ Klinika Pediatrii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

² Zakład Anestezjologii i Intensywnej Opieki Medycznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki.

Kierownik Zakładu: prof. nadzw. ICZMP dr hab. n. med. Wojciech Krajewski

³ Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Kierownik Zakładu: dr n. med. Ewa Świątkowska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Anna Jander, Klinika Pediatrii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel.: 42 271 20 03, e-mail: ajander@wp.pl
Badanie było finansowane z funduszy Ministerstwa Nauki, grant: nn407586538

Streszczenie

Wstęp: Ostre uszkodzenie nerek (OUN) jest częstym powikłaniem zabiegów kardiochirurgicznych z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego. Wczesne rozpoznanie OUN wpływa na rokowanie, poszukuje się więc nowych biomarkerów wyprzedzających wzrost stężenia kreatyniny. Wykazano, że podwyższone stężenie lipokaliny neutrofilowej (NGAL) jest wczesnym markerem prognostycznym OUN. Celem naszego badania było określenie zmian stężenia NGAL w surowicy i w moczu u dzieci operowanych w krążeniu pozaustrojowym z powodu skomplikowanych wad wrodzonych układu krążenia. **Materiał i metody:** Badanie prospektywne przeprowadzono u 48 dzieci (17 dziewcząt i 31 chłopców) operowanych w krążeniu pozaustrojowym z powodu wrodzonych wad serca. Średni wiek wynosił 25 ± 38 miesięcy. Stężenie NGAL w moczu i surowicy (metodą immunoenzymatyczną) i stężenie kreatyniny oznaczano przed i seryjnie po zabiegu. Według kryteriów ostrego uszkodzenia nerek (wzrost stężenia kreatyniny o 50% do wartości wyjściowej w czasie 72 godzin od zabiegu) grupę badaną podzielono na dwie podgrupy: dzieci z OUN – 26 i bez OUN – 22. **Wyniki:** W całej grupie badanej mediana stężenia NGAL przed zabiegiem wynosiła 26 ng/ml i wzrosła w 2. (60 ng/ml) i 4. godzinie (65 ng/ml), wyprzedzając wzrost stężenia kreatyniny, który następował w 12. godzinie po zabiegu. Stężenie NGAL w surowicy nie różniło się istotnie w obu grupach. Z kolei stężenie NGAL w moczu wzrosło, ale także różniło się istotnie pomiędzy grupami w 2. (mediana 62 vs 27 ng/ml; $p=0,01$) i 4. (mediana 28 vs 13 ng/ml; $p=0,056$) godzinie po zabiegu, z tendencją do utrzymywania się zmian także w 12. godzinie po nim (mediana 10 vs 6 ng/ml). **Wnioski:** Badanie potwierdziło, że po zabiegach kardiochirurgicznych u dzieci w krążeniu pozaustrojowym obserwuje się narastanie stężenia NGAL w surowicy i w moczu. Oba te wskaźniki mogą być wykorzystane jako wczesny wskaźnik ostrego uszkodzenia nerek.

Słowa kluczowe: ostre uszkodzenie nerek, lipokalina neutrofilowa, dzieci, krążenie pozaustrojowe, zabiegi kardiochirurgiczne

Summary

Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication of cardiopulmonary bypass. The paucity of early, predictive, non-invasive biomarkers has impaired our ability to institute potentially effective therapy as soon as possible. The most promising new biomarker is neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). The aim of the study was to assess the urine and serum level of NGAL in children undergoing cardiopulmonary bypass (CPB) due to severe congenital heart disease. **Material and methods:** We prospectively studied 48 children (17 girls and 31 boys) after CPB, which were divided in two group: with and without acute kidney injury defined as a 50% increase in serum creatinine from baseline. Serum and urine samples were collected before

and after 2, 4, 12, 24, 48 hours of the CPB beginning. **Results:** Twenty-four (54%) children developed AKI. Serum NGAL rose from 26 ng/ml at baseline to 60 ng/ml after 2 and 65 ng/ml after 4 hours post-procedure outstripping creatinine rise (12 hours). Serum concentration was not different in both group (AKI and non-AKI). Urine concentration of NGAL rose in differently in both group (AKI, non-AKI) in 2 (median 62 vs 27 ng/ml; $p=0.01$) and 4 hours (median 28 vs 13 ng/ml; $p=0.056$). **Conclusion:** Urine and serum concentration of NGAL raises in children undergoing cardiopulmonary bypass. NGAL can be useful as a early biomarker of acute kidney injury.

Key words: acute kidney injury, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, children, cardiopulmonary bypass, cardiac surgery

WSTĘP

Ostre uszkodzenie nerek (OUN), określane dawniej jako *ostra niewydolność nerek* (ONN), jest częstym powikłaniem zabiegów kardiochirurgicznych prowadzonych w krążeniu pozaustrojowym. Występuje u około 30-40% dorosłych i dzieci po zabiegach kardiochirurgicznych w krążeniu pozaustrojowym⁽¹⁻⁵⁾. Wśród przyczyn wymienia się: zmniejszony przepływ nerkowy, utratę jego pulsacyjnego charakteru, hipotermię oraz uogólnioną reakcję zapalną⁽⁶⁾. Wystąpienie ostrego uszkodzenia nerek po zabiegach kardiochirurgicznych wiąże się z niekorzystnym rokowaniem, przedłużonym pobytem na oddziale intensywnej terapii, a śmiertelność wśród chorych wymagających dializoterapii sięga 80%^(7,8).

Kluczowe jest więc wczesne rozpoznanie ostrego uszkodzenia nerek, co pozwala na wczesne włączenie adekwatnego leczenia już na etapie ryzyka (RISK) lub uszkodzenia (INJURY) ocenianego według pięciostopniowej skali RIFLE⁽⁹⁾. Tradycyjna diagnostyka przesączania kłębuszkowego opiera się na stężeniu kreatyniny. Wiadomo jednak, że trwają poszukiwania nowych, wczesnych i bardziej wiarygodnych markerów. Należą do nich między innymi: lipokalina neutrofilowa (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL), cystatyna C, interleukiny 6, 8 i 18 (IL-6, IL-8, IL-18) i białko uszkodzenia ludzkiej nerki (*human kidney injury molecule 1*, h-KIM1)⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

Najbardziej obiecującym z badanych biomarkerów jest NGAL, co wykazano w wielu badaniach klinicznych zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, między innymi w ostrym uszkodzeniu nerek po zabiegach kardiochirurgicznych, nadciśnieniu, nefropatii pokontrastowej, cukrzycy oraz przewlekłej chorobie nerek⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Do oceny występowania OUN próbuje się używać stężenia NGAL zarówno w surowicy krwi, jak i w moczu, niestety czułość i swoistość nie zostały dokładnie określone, szczególnie u dzieci z tak poważnymi wadami układu krążenia. Celem naszej pracy była ocena zmian stężenia lipokaliny neutrofilowej w surowicy i moczu u dzieci poddanych zabiegom kardiochirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym z powodu wrodzonych wad serca.

MATERIAŁ I METODY

Prospektywnemu badaniu poddano 48 dzieci (17 dziewcząt i 41 chłopców) w średnim wieku $25 \pm 38,9$ miesiąca, operowanych w krążeniu pozaustrojowym z powodu wad serca. W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę wad serca będących powodem operacji kardiochirurgicznych. Na podstawie kryterium ostrego uszkodzenia nerek, definiowanego jako wzrost stężenia kreatyniny o 50% w ciągu 72 godzin, podzielono grupę badaną na dwie: OUN i bez OUN (OUN i non-OUN). Tabela 2 prezentuje dane kliniczne dotyczące zabiegu w krążeniu pozaustrojowym w grupie badanej.

Materiał do badań NGAL pobierano z centralnego dostępu dożylnego (surowica) oraz z cewnika założonego do pęcherza moczowego (mocz). Pierwsze próbki były pobierane przed rozpoczęciem zabiegu operacyjnego, a następne w odpowiednich odstępach czasowych od rozpoczęcia krążenia pozaustrojowego: po 2 (lub bezpośrednio po odłączeniu krążenia pozaustrojowego, jeśli jego czas przekraczał 2 godziny), 4, 12, 24, 48 i 72 godzinach. Materiał wirowano w temperaturze $+4^{\circ}\text{C}$ z siłą odśrodkową $1000 \times G$ i zgodnie z zaleceniami producentów zestawów do wykonywania pomiarów stężeń przechowywano w temperaturze -20°C do czasu oznaczenia. Przed przystąpieniem do badań próbki rozmrażano w temperaturze pokojowej i dokładnie mieszano.

W próbkach surowicy zostały oznaczone stężenia lipokaliny (w godzinach: 0., 2., 4., 12., 24. i 48.) i kreatyniny (w godzinach: 0., 12., 24., 48. i 72.). W moczu oznaczano stężenie lipokaliny neutrofilowej przed rozpoczęciem krążenia pozaustrojowego, następnie w 2., 4. i 12. godzinie po zabiegu. Stężenie lipokaliny w surowicy krwi i w moczu oznaczano metodą immunoenzymatyczną ELISA, stosując zestawy Human Lipocalin-2/NGAL – Quantikine firmy R&D Systems. Stężenie kreatyniny w surowicy krwi oznaczano analizatorem INTEGRA 800 firmy ROCHE, stosując buforowaną kinetycznie reakcję wg Jaffego.

Do analizy statystycznej wyników wykorzystano statystyki opisowe. Zgodność rozkładu badanych zmienionych z rozkładem normalnym zbadano testem Kołmogorowa-Smirnowa. Do porównań pomiędzy grupami

	OUN (n=26)	Non-OUN (n=22)
Wiek (m)	26±44	25±30
Chłopcy	14/26	17/22
Wada serca:		
TGA	1	2
TGA+CV+AP	1	-
LVOTO	2	-
CoA+HAA+VSD	1	-
HLHS	5	11
ToF	1	1
CAV	2	1
SA	1	-
VSD	3	1
CoA	1	1
Zespół Shone'a	1	-
IAA+VSD	1	-
CAV+HAA	1	-
TB	1	1
TB+HAA		1
TAC	1	-
BWG	2	-
IA+SA		1
AtrAoV+VSD		1
TGA+VSD	1	1

TGA – przełożenie wielkich naczyń; CV – wspólna komora; AP – atrezja tętnicy płucnej; LVOTO – zwężenie drogi wypływu z lewej komory; CoA – koarkcja aorty; HAA – hipoplazja łuku aorty; VSD – ubytek w przegrodzie międzykomorowej; HLHS – niedorozwój lewej komory; ToF – tetralogia Fallota; CAV – wspólny kanał przedsionkowo-komorowy; SA – stenoz aortalna; IAA – przerwany łuk aorty; TB – zespół Taussig-Binga; TAC – wspólny pień tętnicy; BWG – zespół Blanda-White'a-Garlanda; IA – niedomykalność zastawki aorty; AtrAoV – atrezja zastawki aorty.

Tabela. 1 Charakterystyka kliniczna grupy badanej

oraz do oceny zmian w czasie zastosowano testy nieparametryczne (odpowiednio dla zmiennych niepowiązanych i powiązanych). Za istotny statycznie przyjęto poziom $p < 0,05$. Ocenę prowadzono za pomocą programu Statistica PL.

WYNIKI

Ostre uszkodzenie nerek według przyjętych przez nas kryteriów wystąpiło u 26/48 chorych, tj. 54%; grupa bez OUN stanowiła 46%. Średni wiek w grupie OUN i non-OUN wynosił odpowiednio 26 i 25 miesięcy. Nie stwierdzono, by płeć odgrywała rolę w częstotliwości występowania OUN.

Mediana stężenia kreatyniny w całej grupie przed zabiegiem wynosiła 0,32 mg/dl, 12 godzin po zabiegu – 0,41 mg/dl, 24 godziny po zabiegu – 0,41 mg/dl, 48 godziny po zabiegu – 0,37 mg/dl, a 72 godziny po zabiegu – 0,35 mg/dl. Nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy tymi wskaźnikami. Biorąc pod uwagę podział na grupy OUN i non-OUN, stwierdziliśmy istotne różnice w 12. (mediana 0,44 vs 0,33 mg/dl; $p=0,001$) i 24. godzinie (mediana 0,52 vs 0,33 mg/dl; $p=0,001$).

W całej grupie badanej mediana stężenia NGAL przed zabiegiem wynosiła 26 ng/ml i wzrastała znacząco w 2. godzinie (60 ng/ml), utrzymując się na podobnym poziomie w 4. godzinie (65 ng/ml), z tendencją do obniżania się w 12. godzinie (53 ng/ml) (tabela 2). Stężenie NGAL w surowicy nie różniło się istotnie w grupach OUN i non-OUN w pierwszych 12 godzinach. Jedynie po 24 godzinach w grupie non-OUN było znamienne niższe (rys. 1).

Stężenie NGAL w moczu w obu grupach (OUN vs non-OUN) różniło się istotnie w 2. (mediana 62 vs 26,8 ng/ml; $p=0,01$) i 4. (mediana 28 vs 13 ng/ml; $p=0,056$) godzinie od zabiegu, z tendencją do utrzymywania się zmian także w 12. godzinie po nim (mediana 10,5 vs 5,6 ng/ml; $p=0,1$) (rys. 2).

Po odniesieniu stężenia NGAL do kreatyniny w moczu zauważono, że jego wartość znamienne rosla w 2. i 4. godzinie w porównaniu z wartościami początkowymi (tabela 2). Analizując oddzielnie chorych z OUN i bez niego, można zauważyć, że wskaźnik NGAL/KR w grupie OUN rósł do wyższych wartości w 2. i 4. godzinie niż w grupie non-OUN. W obu grupach w 12. godzinie wskaźnik osiągał wartości zbliżone do początkowych (rys. 3).

Czas od zabiegu [h]	0	2	4	12	24	48	72
NGAL w surowicy [ng/ml]	26 (15-35)	60 (50-70) ¹	65 (48-73) ¹	53 (38-67) ¹	54 (48-73) ¹	60 (45-73) ¹	-
Kreatynina w surowicy [mg/dl]	0,32 (0,27-0,38)	-	-	0,40 (0,32-0,51)	0,41 ¹ (0,32-0,56)	0,37 (0,32-0,48)	0,34 (0,27-0,46)
NGAL w moczu [ng/dl]	3,2 (1,8-7,9)	40,7 ¹ (8,4-71,4)	19,6 ^{1,2} (4,4-60,2)	7,0 (3,1-30,1) ^{2,3}	-	-	-
Wskaźnik NGAL/kreatynina w moczu [ng/mg]	0,21 (0,1-0,4)	10,6 ¹ (1,5-20,9)	2,2 ^{1,2} (0,6-13,2)	0,4 ² (0,1-1,0)	-	-	-

¹ Znamienne różne od wartości na początku badania.
² Znamienne różne od wartości w 2. godzinie badania.
³ Znamienne różne od wartości w 4. godzinie badania.

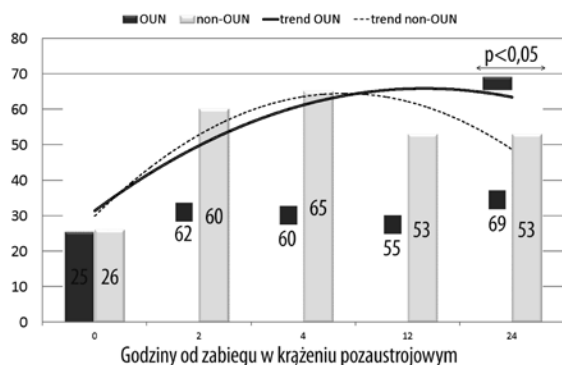
Tabela 2. Wyniki badań stężenia NGAL, kreatyniny oraz wskaźnika NGAL/kreatynina w grupie badanej. Dane przedstawione jako mediana i 25.-75. rozstęp międzykwartyłowy

OMÓWIENIE

W pracach wykazano, że stężenie NGAL znamienne wzrasta w tkance nerkowej po zadziałaniu czynnika powodującego uszkodzenie niedokrwienno-niedotlenieniowe komórek kanalików nerkowych. W przeprowadzonym przez nas badaniu wykazaliśmy, że stężenie NGAL w surowicy i w moczu wzrasta istotnie już od 2. godziny po rozpoczęciu krążenia pozaustrojowego u dzieci operowanych z powodu wrodzonych wad serca. Wzrost stężenia NGAL w surowicy i moczu wyprzedzał wzrost stężenia kreatyniny u chorych z ostrym uszkodzeniem nerek. Jest to zgodne z doniesieniami innych autorów^(5,18). Jednak w przeciwieństwie do pracy Mishry i Denta stężenie NGAL w surowicy nie różniło się istotnie w grupie OUN i non-OUN^(5,18). W badaniach tych obserwowano wyraźny wzrost stężenia tego wskaźnika po 2 godzinach od rozpoczęcia krążenia pozaustrojowego, jednak obserwowany wzrost był istotnie wyższy w grupie pacjentów z OUN w porównaniu z grupą bez OUN. Związek między stężeniem NGAL a występowaniem OUN był w tych pracach silniej wyrażony niż w naszym badaniu i ujawniał się już w pierwszych oznaczeniach wykonanych po zakończeniu zabiegu. Dlatego autorzy uznali stężenie NGAL w surowicy zmierzone 2 godziny po rozpoczęciu CPB

za wskaźnik pozwalający na wczesne prognozowanie wystąpienia OUN.

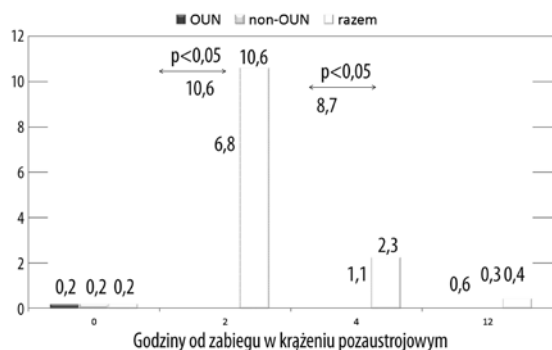
Nasuwa się pytanie o przyczyny rozbieżności między naszym badaniem a wspomnianymi pracami. Stosując ten sam rodzaj testów laboratoryjnych, uzyskaliśmy zbliżone do innych badaczy wyniki wyjściowych (przedoperacyjnych) pomiarów stężenia NGAL, co świadczy, że rozbieżność ta nie wynika z odmiennej metodyki badania, lecz jest wyrazem rzeczywistych różnic pomiędzy badanymi grupami. W porównaniu z innymi badaniami przeprowadzanymi na grupach pacjentów pediatrycznych w naszej grupie zwraca uwagę istotny i utrzymujący się do 2. doby wzrost stężenia NGAL występujący u chorych bez OUN. Takie zjawisko było dotąd opisywane u dorosłych. Prabhu obserwował u pacjentów bez OUN prawie dwukrotny wzrost stężenia NGAL w surowicy, utrzymujący się do 2. doby po operacji⁽¹⁹⁾. Z kolei Haase sugerował, że w pewnej grupie chorych możemy mieć do czynienia z subklinicznym (niewykrytym przez wzrost stężenia kreatyniny) uszkodzeniem nerek z konsekwencjami klinicznymi pod postacią przedłużonego czasu leczenia na oddziale intensywnej terapii i dłuższego czasu leczenia szpitalnego⁽²⁰⁾. Oznacza to, że obserwowane zwiększenie stężenia NGAL nie tylko wyprzedza zmiany stężenia kreatyniny, lecz także poszerza możliwości diagnostyczne, wykrywając sub-



Rys. 1. Stężenie NGAL w surowicy w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na grupy z ostrym uszkodzeniem nerek (OUN) i bez uszkodzenia (non-OUN)



Rys. 2. Stężenie NGAL w moczu w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na grupy z ostrym uszkodzeniem nerek (OUN) i bez uszkodzenia (non-OUN)



Rys. 3. Wartości wskaźnika NGAL/kreatynina w moczu w badanych grupach. Dane przedstawione jako mediana wartości

telniejsze uszkodzenie. W świetle powyższych ustaleń oraz uzyskanych wyników można przyjąć, że u większości pacjentów z badanej grupy operacja z użyciem krążenia pozaustrojowego wiązała się z uszkodzeniem nerek w stopniu lekkim, co przejawiało się wzrostem stężenia NGAL (OUN „subkliniczne”) i – w niektórych przypadkach – wzrostem stężenia kreatyniny.

W dyskusji na temat przydatności NGAL należy także wspomnieć o publikacjach, w których kwestionuje się jego specyficzność jako wskaźnika uszkodzenia nerek. Rai stwierdził, że u dorosłych chorych z ostrą niewydolnością krążenia dochodziło do wzrostu stężenia NGAL niezależnie od występowania uszkodzenia nerek. Ponadto autor wskazał na zależność między wzrostem NGAL a aktywnością kaspazy 1 i interleukiny 1 β , a więc mediatorów związanych bardziej z uogólnioną reakcją zapalną i procesami zachodzącymi w mięśniu sercowym niż z uszkodzeniem nerek⁽²¹⁾. Również badacze przekonani o wysokiej przydatności NGAL jako wskaźnika OUN przyznają, że NGAL jest uwalniany do krwi nie tylko z nerek, lecz także z innych narządów, głównie z wątroby i płuc, oraz z komórek układu odpornościowego, wśród których są neutrofile aktywowane przez kontakt ze sztuczną powierzchnią układu do krążenia pozaustrojowego^(22,23). Może to tłumaczyć występowanie podwyższonego stężenia NGAL w surowicy w naszej grupie również u chorych bez OUN.

W przeprowadzonym badaniu wykazaliśmy, że zmiany stężenia NGAL w moczu odzwierciedlają ostre uszkodzenie nerek wcześniej niż stężenie kreatyniny w surowicy. Dotyczy to zarówno samego stężenia NGAL, jak i jego odniesienia do stężenia kreatyniny w moczu. Obserwacje te są zgodne z doniesieniami innych autorów^(5,24). Kwestią do rozstrzygnięcia pozostaje, dlaczego zmiany NGAL w moczu ulegają normalizacji szybciej niż stężenia w surowicy. Być może wiąże się to z różną czułością tych oznaczeń. Badanie moczu ma przewagę nad oznaczaniem w surowicy jako badanie nieinwazyjne. Jednak pewnym ograniczeniem są niemożność uzyskania próbki moczu u chorych z oligurią oraz potencjalne

zmiany stężenia NGAL w zależności od stanu nawodnienia chorego i stosowania leków moczopędnych.

Podsumowując, przeprowadzone badanie potwierdza, że wzrost stężenia lipokaliny neutrofilowej w moczu i surowicy może być wczesnym markerem ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów operowanych z powodu wad serca w krążeniu pozaustrojowym. Jednocześnie użyteczność pomiaru stężenia NGAL w surowicy we wczesnym rozpoznawaniu ostrego uszkodzenia nerek (zdefiniowanego w oparciu o stężenie kreatyniny w surowicy) może być ograniczona. Wysoka czułość NGAL jako wskaźnika uszkodzenia cewek nerkowych powoduje, że jego wartości mogą być podwyższone także przy uszkodzeniu subklinicznym, niewywołującym obniżenia filtracji kłębuszkowej.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Haase M., Haase-Fielitz A., Bagshaw S.M. i wsp.: Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a pigment nephropathy? *Contrib. Nephrol.* 2007; 156: 340-353.
2. Rosner M.H., Okusa M.D.: Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 19-32.
3. Miklaszewska M., Zachwieja K., Korohoda P. i wsp.: Stężenie IL8 i IL18 w moczu w 6. godzinie po zabiegu kardiologicznym w krążeniu pozaustrojowym u dzieci jest dobrym ale nie doskonałym wskaźnikiem wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek w pierwszej dobie po zabiegu. *Nefrol. Dializoter. Pol.* 2011; 15: 80-88.
4. Krawczeski C.D., Vandevoorde R.G., Kathman T. i wsp.: Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 1552-1557.
5. Mishra J., Dent C., Tarabishi R. i wsp.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-1238.
6. Mehta R.L.: Acute renal failure and cardiac surgery: marching in place or moving ahead? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 12-14.
7. Chertow G.M., Levy E.M., Hammermeister K.E. i wsp.: Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am. J. Med.* 1998; 104: 343-348.
8. Lok C.E., Austin P.C., Hang H., Tu J.V.: Impact of renal insufficiency on short- and long-term outcomes after cardiac surgery. *Am. Heart J.* 2004; 148: 430-438.
9. Ricci Z., Cruz D., Ronco C.: The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 2008; 73: 538-546.
10. Coca S.G., Parikh C.R.: Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 481-490.
11. Nguyen M.T., Devarajan P.: Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 2151-2157.
12. Haase M., Bellomo R., Devarajan P. i wsp.: Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88: 124-130.

13. Miklaszewska M., Pietrzyk J.A., Zachwieja K. i wsp.: Wczesne laboratoryjne markery ostrej niewydolności nerek. *Przegl. Lek.* 2006; 63: 81-84.
14. Ronco C.: N-GAL: diagnosing AKI as soon as possible. *Crit. Care* 2007; 11: 173.
15. Haase M., Bellomo R., Haase-Fielitz A.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a superior biomarker for detection of subclinical acute kidney injury and poor prognosis. *Biomark. Med.* 2011; 5: 415-417.
16. Mitsnefes M.M., Kathman T.S., Mishra J. i wsp.: Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 101-108.
17. Malyszko J., Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J.S. i wsp.: Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13: 153-156.
18. Dent C.L., Ma Q., Dastrala S. i wsp.: Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit. Care* 2007; 11: R127.
19. Prabhu A., Sujatha D.I., Ninan B., Vijayalakshmi M.A.: Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Ann. Vasc. Surg.* 2010; 24: 525-531.
20. Haase M., Devarajan P., Haase-Fielitz A. i wsp.: The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 1752-1761.
21. Rai M., Statz C., Ras A. i wsp.: NGAL lacks specificity for acute kidney injury in acute heart failure syndrome. *J. Heart Lung Transplant.* 2011; 30 suppl.: S180-S181.
22. Wagener G., Gubitosa G., Wang S. i wsp.: Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52: 425-433.
23. Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarajan P. i wsp.: Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery – a prospective cohort study. *Crit. Care Med.* 2009; 37: 553-560.
24. Bennett M., Dent C.L., Ma Q. i wsp.: Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 665-673.

Szanowni Prenumeratory!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów prenumerata czasopisma „**PEDIATRIA I MEDYCYNA RODZINNA**” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.