



Stężenie lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilii (NGAL) w surowicy uzyskanej z różnych obszarów naczyńowych w trakcie zabiegu naprawczego tętniaka aorty brzusznej

Concentration of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in serum obtained from different vascular areas during surgical repair of abdominal aortic aneurysm

Leszek Kędziński¹ , Michał Kokot¹, Grzegorz Biolik² , Damian Ziaja³ , Krzysztof Ziaja² , Jan Dulawa¹ 

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyń, Angiologii i Flebologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Oddział Chirurgii Onkologicznej z Pododdziałem Chirurgii Naczyniowej, Katowickie Centrum Onkologii

STRESZCZENIE

WSTĘP: Lipokalina związana z żelatynazą granulocytów obojętnochłonnych (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin* – NGAL) jest białkiem sekrecyjnym znajdującym się w ziarnistościach granulocytów obojętnochłonnych, w komórkach śródbłonna oraz w różnych narządach układów oddechowego, pokarmowego, wydalniczego i rozrodczego. Zaangażowana w procesy zapalne w komórkach, uważana jest za jeden z najbardziej miarodajnych wczesnych wskaźników dysfunkcji nerek. Klasyczny zabieg naprawczy tętniaka aorty brzusznej można potraktować jako model badawczy ostrego uszkodzenia nerek. Podczas tej interwencji chirurgicznej dochodzi do jatrogennego uszkodzenia nerek. Technika zabiegu umożliwia pobranie krwi do badania z różnych obszarów naczyńowych.

MATERIAŁ I METODY: Badaniem objęto 21 chorych z tętniakiem aorty brzusznej, zakwalifikowanych do planowego leczenia chirurgicznego metodą klasyczną. W celu określenia stężenia NGAL w surowicy pobierano krew: z żyły obwodowej przed zabiegiem, bezpośrednio przed zwolnieniem zacisku z aorty, 5 minut po zwolnieniu zacisku z aorty, z żyły nerkowej bezpośrednio przed założeniem zacisku na aortę, bezpośrednio przed zwolnieniem zacisku z aorty, 5 minut po zwolnieniu zacisku z aorty, z żyły głównej dolnej bezpośrednio przed zwolnieniem zacisku z aorty.

WYNIKI: Stężenie NGAL w surowicy uzyskanej z żyły obwodowej zwiększyło się istotnie po zabiegu. Bezpośrednio przed zwolnieniem zacisku z aorty odnotowano istotnie większe stężenie NGAL w surowicy uzyskanej z żyły głównej dolnej niż z żyły nerkowej.

WNIOSKI: Zwiększenie stężenia NGAL w surowicy po zabiegu naprawczym tętniaka aorty brzusznej spowodowane jest większym napływem tej cytokiny do krążenia ogólnego z obszarów naczyńowych dolnej części ciała, niedokrwionej z powodu zaciśnięcia aorty.

SŁOWA KLUCZOWE

lipokalina związana z żelatynazą granulocytów obojętnochłonnych (NGAL), zabieg naprawczy tętniaka aorty brzusznej, ostre uszkodzenie nerek

Received: 18.05.2018

Revised: 18.06.2018

Accepted: 01.08.2018

Published online: 30.04.2019

Adres do korespondencji: Lek. Leszek Kędziński, Klinika Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych, Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Ziolowa 45/47, 40-635 Katowice, tel. + 48 32 252 35 93, e-mail: lkedzi@sum.edu.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl



ABSTRACT

INTRODUCTION: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a secretory protein found in neutrophils, endothelial cells and in various organs of the gastrointestinal, respiratory, excretory and reproductive systems. NGAL, involved in inflammatory processes in cells, is regarded to be the early indicator of renal dysfunction. The surgical repair of an abdominal aortic aneurysm (AAA) is a research model of acute kidney injury. There is iatrogenic kidney injury during that intervention. The surgical technique allows the blood from various vascular areas to be collected.

MATERIAL AND METHODS: The study group consisted of 21 patients with AAA who were planned to undergo surgical treatment. The serum concentration of NGAL was determined in blood: from a peripheral vein before surgery, just before removal of the aortic clamp, 5 minutes after removal of the aortic clamp; from the renal vein prior to aorta clamping, just before removal of the aortic clamp, 5 minutes after removal of the aortic clamp; from the inferior vena cava just before removal of the aortic clamp.

RESULTS: The serum concentration of NGAL in the samples obtained from the peripheral vein significantly increased after the surgery. Just before removal of the aortic clamp, a significantly higher concentration of NGAL was found in the serum obtained from the inferior vena cava compared to the renal vein.

CONCLUSIONS: The increase in serum concentration of NGAL after surgical repair of AAA mainly results from a greater inflow of this cytokine into the systemic circulation from vascular areas of the lower part of body, which is ischemic due to the aortic clamp.

KEY WORDS

neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), abdominal aortic aneurysm (AAA) surgery, acute kidney injury (AKI)

WSTĘP

Lipokalina związana z żelatynazą granulocytów obojętnochłonnych (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin* – NGAL), zwana również ludzką obojętnochłoną lipokalina (*human neutrophil lipocalin* – HNL) lub syderokalina, jest białkiem sekcyjnym należącym do rodziny lipokalin, znajdującym się w ziarnistościach granulocytów obojętnochłonnych. Ekspresję tego białka stwierdza się nie tylko w neutrofilach, lecz także w komórkach śródbłonna, płucach, tchawicy, żołądka, jelitach oraz w nerkach, głównie w nabłonku cewek proksymalnych [1].

Syderokalina wiąże małe formyłowane peptydy pochodzenia bakteryjnego, które działają jak czynniki chemotaktyczne i uwalniają ziarnistości z leukocytów. Oznacza to, że NGAL jest zaangażowana w procesy zapalne w komórkach [2,3]. Łącząc się z proenzymem metaloproteiny 9 (pro-MMP-9) – zwanej również żelatynazą B lub kolagenazą typu IV – wpływa na jej aktywność [4]. Ekspresja NGAL jest indukowana w uszkodzonym nabłonku, a jej stężenie w surowicy zwiększa się nie tylko w ostrych zakażeniach bakteryjnych, lecz także w nieswoistych chorobach zapalnych jelit, astmie i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc [5,6,7]. Po epizodzie niedokrwienia nerek w komórkach cewek proksymalnych nefronu zwiększa się synteza NGAL, co sprzyja wytwarzaniu nowych komórek nabłonka. Syderokalina nasila napływ żelaza do kanalików bliższych, żelazo zaś pobudza syntezę oksygenazy. Wynika z tego, że NGAL może wzmacniać regenerację uszkodzonych kanalików nerkowych po ostrym uszkodzeniu nerek [8].

W patogenezie ostrego uszkodzenia nerek istotną rolę odgrywa proces zapalny [9,10]. Wśród komórek uruchamiających kaskadę zapalenia w tkance nerkowej kluczowe miejsce zajmują neutrofile, a NGAL, uważana za jeden z najbardziej miarodajnych wczesnych wskaźników dysfunkcji nerek, znajduje się w ziarnistościach granulocytów obojętnochłonnych [11,12,13]. Z drugiej strony, neutrofile jako komórki układu immunologicznego mogą występować praktycznie w każdej tkance ludzkiego organizmu, co może tłumaczyć, dlaczego NGAL występuje nie tylko w nerkach, lecz także w innych narządach.

Tętniak aorty można zdefiniować jako powiększenie średnicy aorty z utratą równoległości jej ścian. Rozpoznanie tętniaka aorty brzusznej zakłada średnicę aorty ≥ 30 mm lub – rzadziej – wzrost średnicy $> 50\%$ [14]. Tętniaki aorty brzusznej występują prawie wyłącznie w odcinku podnerkowym aorty. Najsilniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia choroby są: wiek, płeć męska, wywiad dotyczący chorób sercowo-naczyniowych na podłożu miażdżycy, palenie tytoniu i nadciśnienie tętnicze [15].

Otwarta operacja naprawcza tętniaka aorty brzusznej, nazywana również klasycznym zabiegiem naprawczym tętniaka aorty brzusznej, jest rozległą, trudną procedurą chirurgiczną, obarczoną wysokim ryzykiem ($> 5\%$) wystąpienia okołoperacyjnych powikłań sercowo-naczyniowych. Po raz pierwszy przeprowadzono ją we wczesnych latach 50. XX wieku i od tego czasu jest uznawana za standardową interwencję chirurgiczną w przypadku tętniaka aorty brzusznej [16]. Podczas zabiegu aorta jest rozwarstwiana, zwłaszcza w szyi tętniaka i miejscach dystalnych zespoleń, a następnie zaciskana („klemowana”) poprzecznie powyżej, poniżej



lub między tętnicami nerkowymi [14]. Tętniakowatą aortę wymienia się na graft rurowy. Wyłączona część tętniaka nie jest resekowana, ale zamykana nad grafitem, co ma działanie hemostatyczne i uniemożliwia kontakt jelita z grafitem.

Klasyczny zabieg naprawczy tętniaka aorty brzusznej można potraktować jako model badawczy ostrego uszkodzenia nerek [17]. Podczas tej interwencji chirurgicznej dochodzi do jatrogennego uszkodzenia nerek, którego początek jest precyzyjnie określony w czasie (zaciśnięcie aorty). Sama technika zabiegu (otwarcie powłok brzucha i odsłonięcie naczyń krwionośnych) umożliwia pobranie krwi do badania z różnych obszarów naczyniowych, w tym z żyły nerkowej, zarówno przed, jak i po zastosowaniu czynnika (zaciśnięcie aorty) potencjalnie doprowadzającego do ostrego uszkodzenia nerek.

Do tej pory brak jest badań, które określałyby stężenie NGAL w różnych obszarach naczyniowych.

Wydawało się zatem uzasadnione, aby korzystając z możliwości, jakie daje zabieg naprawczy tętniaka aorty, określić stężenie syderokaliny w różnych obszarach naczyniowych i w różnym okresie od zadziałania czynnika powodującego uszkodzenie nerek, jakim jest zaciśnięcie aorty.

MATERIAŁ I METODY

Badanie miało charakter prospektywny, obserwacyjny, nierandomizowany i zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami prawidłowego prowadzenia badań klinicznych (Good Clinical Practice – GCP), po uprzednim uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Badaniem objęto 21 chorych hospitalizowanych na Oddziale Chirurgii Ogólnej, Naczyń, Angiologii i Flebologii Górnośląskiego Centrum Medycznego im. prof. Leszka Gieca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w celu planowego chirurgicznego leczenia metodą klasyczną tętniaka aorty brzusznej.

Do zabiegu naprawczego zakwalifikowano: mężczyzn, u których średnica tętniaka wynosiła co najmniej 55 mm; kobiety, u których średnica tętniaka wynosiła co najmniej 50 mm; chorych, u których średnica tętniaka powiększyła się o co najmniej 10 mm w ciągu 12 miesięcy; chorych z tętniakiem wywołującym dolegliwości bólowe. Wszyscy uczestnicy zostali poinformowani o przebiegu badania oraz o możliwości rezygnacji na każdym jego etapie. Chorzy otrzymali ustną oraz pisemną informację na temat badania, a następnie wyrazili dobrowolną, świadomą, pisemną zgodę na udział w projekcie.

Kryterium włączającym do badania był potwierdzony obrazowo podnerkowy tętniak aorty brzusznej, dlatego u wszystkich chorych przed zabiegiem chirurgicznym wykonano angiografię tomografii komputerowej wzmocnioną kontrastem podanym dożylnie. U każdej osoby włączonej do badania szacunkowy współczynnik

filtracji kłębuszkowej (eGFR) wynosił powyżej 30 ml/min/1,73 m², a 24 godziny przed zabiegiem wstrzymano podawanie leków potencjalnie nefrotoksycznych, w tym inhibitorów konwertazy (ACE-I), antagonistów receptora angiotensyny (sartany), metforminy i niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Ponadto uczestnicy nie spełniali żadnego z następujących kryteriów wykluczających z udziału w projekcie:

- a) obecność tylko jednej nerki;
- b) istotne zwężenie tętnicy nerkowej (> 60%);
- c) stan po przeszczepieniu nerki;
- d) nieprawidłowości w osadzie moczu, takie jak krwinkomocz (> 3 erytrocytów w polu widzenia mikroskopu) i/lub leukocyturia (> 5 leukocytów w polu widzenia mikroskopu przy powiększeniu 400x);
- e) stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych w ciągu miesiąca poprzedzającego zabieg naprawczy tętniaka aorty brzusznej;
- f) leczenie cyklosporyną A;
- g) rozpoznana choroba nowotworowa;
- h) przeprowadzona inna procedura chirurgiczna w ciągu miesiąca poprzedzającego zabieg naprawczy tętniaka aorty brzusznej;
- i) udar mózgu w ciągu ostatnich dwóch miesięcy poprzedzających zabieg naprawczy tętniaka aorty brzusznej;
- j) zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich trzech miesięcy poprzedzających zabieg naprawczy tętniaka aorty brzusznej;
- k) ostre uszkodzenie nerek lub terapia nerkozastępcza w ciągu sześciu miesięcy poprzedzających zabieg naprawczy tętniaka aorty brzusznej;
- l) zastój w obrębie układu kielichowo-miedniczkowego jednej lub obu nerek;
- m) ostry proces zapalny;
- n) klinicznie istotne zaburzenia czynności narządów wewnętrznych, przemiany materii, hematologiczne, neurologiczne lub psychiatryczne.

U każdego chorego przeprowadzono również badanie ultrasonograficzne nerek oraz ultrasonograficzne badanie dopplerowskie tętnic nerkowych.

Podczas zabiegu naprawczego tętniaka dokonywano podnerkowego (poniżej naczyń nerkowych) zaciśnięcia aorty brzusznej, następnie wycinano tętniak i rekonstruowano aortę, używając protezy naczyniowej. Zabieg był przeprowadzany w znieczuleniu ogólnym. Średni czas zabiegu wynosił 119 minut, natomiast średni czas zaciśnięcia („zaklemowania”) aorty – 36,5 minuty.

W celu określenia stężenia NGAL w surowicy pobierano krew:

- 1) z żyły obwodowej w okolicy zgięcia łokciowego:
 - przed zabiegiem,
 - bezpośrednio przed zwolnieniem zacisku z aorty,
 - 5 minut po zwolnieniu zacisku z aorty,
- 2) z dostępnej w czasie zabiegu żyły nerkowej:
 - bezpośrednio przed założeniem zacisku na aortę,
 - bezpośrednio przed zwolnieniem zacisku z aorty,
 - 5 minut po zwolnieniu zacisku z aorty,
- 3) z żyły głównej dolnej bezpośrednio przed zwolnieniem zacisku z aorty.



W próbce krwi pobranej z żyły w okolicy zgięcia łokciowego przed zabiegiem określono ponadto stężenie w surowicy kreatyniny, sodu i potasu, glukozy, cholesterolu całkowitego, HDL, LDL, triglicerydów oraz morfologię krwi. W próbce krwi pobranej 24 godziny po zabiegu oznaczono stężenie kreatyniny w surowicy. Krew pobierano do probówek bez antykoagulantu. Po uzyskaniu skrzepu próbki wirowano przez 15 minut (4000 obrotów/min). Stężenie NGAL w surowicy oceniano metodą immunoenzymatyczną (Human Lipocalin-2/NGAL ELISA Kit BioVendor). Oznaczenia innych parametrów biochemicznych krwi wykonywano z użyciem rutynowych testów stosowanych w szpitalu. Analizę statystyczną wyników wykonano za pomocą oprogramowania Statistica 12.0. Istotność statystyczną przyjęto na poziomie $p < 0,05$. Charakterystykę populacji sporządzono z zastosowaniem statystyk opisowych.

Normalność rozkładów zbadano testem Shapiro-Wilka. Wszystkie wyniki pomiarów stężenia NGAL w surowicy zostały zaprezentowane jako mediany z przedziałem międzykwartylowym. Zmienne ciągłe przedstawiono jako średnie arytmetyczne z odchyleniem standardowym (SD) lub mediany z przedziałem międzykwartylowym, a zmienne jakościowe jako liczba (odsetek). Do analizy pozwalającej porównać dwie grupy powiązane o rozkładzie różnym od normalnego wykorzystano test Wilcoxon.

WYNIKI

Ogólną charakterystykę kliniczną badanych chorych przedstawia tabela I.

Tabela I. Charakterystyka badanych chorych. Wartości przedstawiono jako średnią z odchyleniem standardowym, medianę z przedziałem międzykwartylowym lub liczbę (odsetek)

Table I. Patients' characteristics. Values are presented as mean with standard deviation, median with interquartile range or number (percentage)

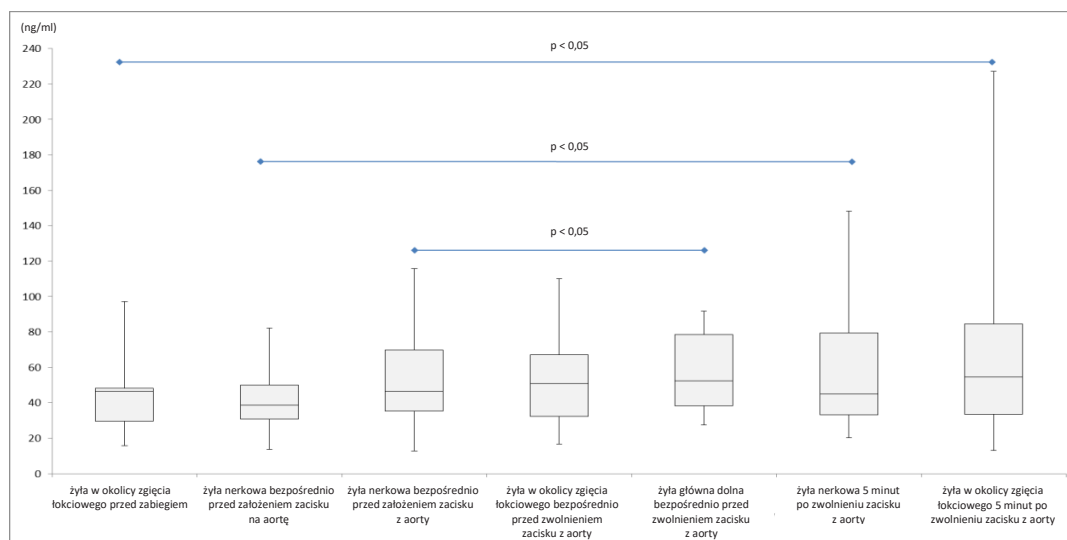
Charakterystyka badanych chorych	
Liczba pacjentów, n	21
Średni wiek chorych, lata	68,4 ± 7,5
Płeć: mężczyźni/kobiety, n (%)	19/2 (90/10%)
BMI (kg/m ²)	26,5 ± 3,6
Aktualni palacze papierosów, n (%)	10 (48%)
Liczba chorych na nadciśnienie tętnicze, n (%)	12 (57%)
Liczba chorych na cukrzycę, n (%)	3 (14%)
Średnica tętniaka (mm)	56,1 ± 11,0
Średni czas operacji (min)	119 ± 30,5
Średni czas zaciśnięcia aorty (min)	36,5 ± 11,5
Stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl) oraz GFR – MDRD (ml/min/1,73 m ²) przed zabiegiem	1,07 (0,92–1,24)/74 (56–84)
Stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl) 24 godziny po zabiegu	1,15 (0,92–1,53)

Tabela II. Stężenie NGAL w surowicy uzyskanej z różnych obszarów naczyniowych

Table II. Concentration of NGAL in serum obtained from different vascular areas

Lp.	Stężenie NGAL (ng/ml)	Mediana	Minimum	Maximum	Dolny kwartyl	Górny kwartyl
1.	Żyła w okolicy zgięcia łokciowego przed zabiegiem	46,5	15,9	97,2	29,7	48,3
2.	Żyła nerkowa bezpośrednio przed założeniem zacisku na aortę	38,7	13,8	82,2	30,9	50,1
3.	Żyła nerkowa bezpośrednio przed zwolnieniem zacisku z aorty	46,5	12,9	115,8	35,4	69,9
4.	Żyła w okolicy zgięcia łokciowego bezpośrednio przed zwolnieniem zacisku z aorty	51,0	16,8	110,1	32,4	67,2
5.	Żyła główna dolna bezpośrednio przed zwolnieniem zacisku z aorty	52,5	27,6	91,8	38,4	78,6
6.	Żyła nerkowa 5 minut po zwolnieniu zacisku z aorty	45,0	20,4	148,2	33,3	79,5
7.	Żyła w okolicy zgięcia łokciowego 5 minut po zwolnieniu zacisku z aorty	54,6	13,2	227,1	33,6	84,6

Uwagi – stwierdzono znamienne różnice stężeń NGAL w surowicy pomiędzy obszarami: 1 vs 7 ($p < 0,05$); 2 vs 6 ($p < 0,05$); 3 vs 5 ($p < 0,05$).



Ryc. 1. Stężenie NGAL w surowicy uzyskanej z różnych obszarów naczyniowych (ng/ml). Na rycinie zaznaczono znamienne różnice między porównywanymi obszarami ($p < 0,05$).

Fig. 1. Concentration of NGAL in serum obtained from different vascular areas [ng/ml]. Figure shows significant differences between compared areas ($p < 0.05$).

Stężenie NGAL w surowicy w próbkach pobranych z żyły obwodowej w okolicy zgięcia łokciowego zwiększyło się istotnie po zabiegu naprawczym tętniaka aorty brzusznej (54,6 (33,6–84,6) ng/ml pięć minut po zwolnieniu zacisku z aorty wobec 46,5 (35,4–69,9) ng/ml przed zabiegiem; $p < 0,05$). Stwierdzono również znamienne zwiększenie stężenia NGAL w surowicy między próbkami uzyskanymi z żyły nerkowej (45,0 (33,3–79,5) ng/ml pięć minut po zwolnieniu zacisku z aorty w stosunku do 38,7 (30,9–50,1) ng/ml bezpośrednio przed założeniem zacisku na aortę; $p < 0,05$). Istotną statystycznie różnicę stężeń NGAL w surowicy odnotowano między próbkami uzyskanymi z żyły nerkowej bezpośrednio przed zwolnieniem zacisku z aorty oraz z żyły głównej dolnej bezpośrednio przed zwolnieniem zacisku z aorty (odpowiednio: 46,5 (35,4–69,9) ng/ml vs 52,5 (38,4–78,6) ng/ml; $p < 0,05$). Nie stwierdzono znamienności statystycznej między stężeniami kreatyniny w surowicy oznaczonymi w próbkach krwi pobranych przed zabiegiem i 24 godziny po zabiegu. Nie wykazano również istotnej statystycznie różnicy między stężeniami NGAL w surowicy w próbkach krwi uzyskanych z żyły obwodowej w okolicy zgięcia łokciowego przed zabiegiem oraz z żyły nerkowej przed założeniem zacisku na aortę (ryc. 1).

DYSKUSJA

Jak wspomniano we wstępie, NGAL jest cytokiną biorącą udział w różnych procesach fizjologicznych i patologicznych. Jej obecność po raz pierwszy stwierdzono w supernatancie aktywowanych leukocytów obojętno-

chłonnych, w których odgrywa rolę m.in. w reakcji na zakażenia bakteryjne. W ciągu ostatnich kilkunastu lat obecność NGAL wykazano w różnych tkankach i narządach, a jej zwiększone stężenie stwierdzono w surowicy w różnych stanach chorobowych, takich jak np. zapalenia naczyń, nowotwory, a przede wszystkim ostre uszkodzenie nerek i przewlekła choroba nerek. Co więcej, wykazano systemowe i miejscowe zaburzenia czynności tej cytokiny u chorych z zaawansowaną miażdżycą [18,19].

W literaturze tematu pojawia się stwierdzenie, że NGAL jest „troponiną nerkową”, czyli biochemicznym wskaźnikiem uszkodzenia narządowego. Podkreśla się, że dla rozpoznania uszkodzenia nerek ocena stężenia NGAL w surowicy jest tym, czym oznaczenie stężenia troponiny w surowicy dla oceny rozległości niedokrwienia i niedotlenienia mięśnia sercowego. Z drugiej strony, zastosowanie syderokaliny jako „troponiny nerkowej”, produkowanej w wielu tkankach w różnych postaciach molekularnych, stanowi ograniczenie w praktycznym wykorzystywaniu tego wskaźnika [20,21,22,23].

Dostępne piśmiennictwo poddaje analizie przede wszystkim ostre uszkodzenie nerek wiążące się z zabiegiem kardiochirurgicznym [24,25,26], jednak inną częstą interwencją chirurgiczną skojarzoną z ostrym uszkodzeniem nerek może być zabieg naprawczy tętniaka aorty brzusznej [17]. Taką operację można potraktować jako bardzo dobry model badawczy, pozwalający na ocenę stężenia syderokaliny w naczyniach zawierających krew spływającą z różnych części organizmu. Poza żyłami powierzchownymi kończyn górnych, skąd zwykle uzyskuje się krew do badania, podczas zabiegu dostępne są zarówno żyła główna dolna z krwią spły-



wającą z niedokrwionych kończyn dolnych, jak i żyła nerkowa. Określenie stężenia NGAL w surowicy uzyskanej z krwi pobieranej z wymienionych obszarów naczyniowych mogło pomóc we wskazaniu źródeł pochodzenia tej cytokiny u chorych z zaawansowaną miażdżycą.

U chorych poddanych zabiegowi naprawczemu tętniaka aorty brzusznej nie stwierdzono zmian stężenia kreatyniny w surowicy, które spełniałyby kryteria rozpoznania ostrego uszkodzenia nerek. Kreatyninemia po zabiegu nie różniła się znamienne od wartości tego parametru przed operacją (mediana: 1,15 vs 1,07 mg/dl; $p > 0,05$). W odróżnieniu od stężenia kreatyniny stężenie NGAL w surowicy pobranej z żyły obwodowej po zabiegu było znamienne większe niż przed zabiegiem (54,6 vs 46,5 ng/ml). Według przyjętych założeń, które traktują NGAL jako „troponinę nerkową”, obserwowana konstelacja stężeń upoważnia do rozpoznania uszkodzenia nerek podczas zabiegu. Jednak stężenie NGAL w żyłce nerkowej przed zabiegiem nie było znamienne większe niż w żyłce obwodowej (38,7 vs 46,5 ng/ml), co sugeruje, że nerki nie są głównym źródłem tej cytokiny we krwi. Uwzględniając fakt, że na koniec zabiegu stężenie NGAL w surowicy krwi pochodzącej z żyły głównej dolnej było znamienne większe niż w surowicy pochodzącej z żyły nerkowej (52,5 vs 46,5 ng/ml), można założyć, że głównym źródłem zwiększonego stężenia NGAL w surowicy krwi żyły obwodowej po zabiegu był obszar naczyniowy kończyn dolnych. Można zatem uznać, że syderokalina syntetyzowana jest w różnych obszarach tkankowych organizmu, a zwiększenie jej stężenia w surowicy po zabiegu może być

wykładnikiem uogólnionego uszkodzenia śródłonka naczyń oraz toczącej się reakcji zapalnej. Uzyskanych wyników nie można porównać z badaniami innych autorów, ponieważ przedstawiona praca jest jak do tej pory jedyną, w której porównywano stężenia NGAL we krwi pochodzącej z różnych obszarów naczyniowych, uzyskanej od chorych poddanych zabiegowi chirurgicznemu.

Podsumowując, zwiększenie stężenia NGAL w surowicy po zabiegu nie jest wskaźnikiem ostrego uszkodzenia nerek, ale raczej uogólnionego uszkodzenia śródłonka i reakcji zapalnej. Należy przy tym wziąć pod uwagę, że zarówno uszkodzenie śródłonka, jak i reakcja zapalna mogą spowodować lub nasilić ostre uszkodzenie nerek. Zwiększone stężenie NGAL w surowicy można zatem potraktować jako czynnik ryzyka ostrego uszkodzenia nerek.

WNIOSKI

Zwiększenie stężenia NGAL w surowicy po zabiegu naprawczym tętniaka aorty brzusznej spowodowane jest głównie większym napływem tej cytokiny do krążenia ogólnego z obszarów naczyniowych dolnej części ciała, niedokrwionej z powodu zaciśnięcia aorty.

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów w związku z publikowaną pracą.

Praca była finansowana przez Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach w ramach umowy KNW-2-010/N/4/N.

Author's contribution

Study design – M. Kokot, J. Duława, K. Ziąja

Data collection – L. Kędziński, M. Kokot, G. Biolik, D. Ziąja

Data interpretation – J. Duława, M. Kokot, L. Kędziński, K. Ziąja, G. Biolik, D. Ziąja

Statistical analysis – L. Kędziński, M. Kokot

Manuscript preparation – L. Kędziński, M. Kokot, J. Duława

Literature research – L. Kędziński, M. Kokot

PIŚMIENNICTWO

- Mishra J., Ma Q., Prada A., Mitsnefes M., Zahedi K., Yang J., Barasch J., Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14(10): 2534–2543.
- Coles M., Diercks T., Muehlenweg B., Bartsch S., Zölzer V., Tschesche H., Kessler H. The solution structure and dynamics of human neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J. Mol. Biol.* 1999; 289(1): 139–157.
- Mori K., Lee H.T., Rapoport D., Drexler I.R., Foster K., Yang J., Schmidt-Ott K.M., Chen X., Li J.Y., Weiss S., Mishra J. i wsp. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J. Clin. Invest.* 2005; 115(3): 610–621.
- Flower D.R. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem. J.* 1996; 318(Pt 1): 1–14.
- Xu S., Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim. Biophys. Acta* 2000; 1482(1–2): 298–307.
- Schmidt-Ott K.M., Mori K., Kalandadze A., Li J.Y., Paragas N., Nicholas T., Devarajan P., Barasch J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006; 15(4): 442–449.
- Chakraborty S., Kaur S., Guha S., Batra S.K. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochim. Biophys. Acta* 2012; 1826(1): 129–169, doi: 10.1016/j.bbcan.2012.03.008.
- Marchewka Z. Low molecular weight biomarkers in the nephrotoxicity. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2006; 15(6): 1129–1138.
- Schrier R.W., Wang W., Poole B., Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J. Clin. Invest.* 2004; 114(1): 5–14.
- Siegel N.J., Shah S.V. Acute renal failure: directions for the next decade. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14(8): 2176–2177.
- Hyla-Klekot L., Kokot F. Biomarkery uszkodzenia nerek. *Post. Nauk Med.* 2009; 1: 28–33.
- Coca S.G., Parikh C.R. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3(2): 481–490, doi: 10.2215/CJN.03520807.
- Świętochowska A., Małyszko J. Ostre uszkodzenie nerek (ONN) wczoraj, dziś, jutro... *Nephrol. Dial. Pol.* 2012; 16: 98–105.
- Erbel R., Aboyans V., Boileau C., Bossone E., Di Bartolomeo R., Eggebrecht H., Evangelista A., Falk V., Frank H., Gaemperli O., Grabenwöger M.



- i wsp. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Kardiol. Pol.* 2014; 72(12): 1169–1252, doi: 10.5603/KP.2014.0225.
15. Golledge J., Muller J., Daugherty A., Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26(12): 2605–2613.
16. Dubost C., Allary M., Oeconomos N. Resection of an aneurysm of the abdominal aorta: reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft, with result after five months. *AMA Arch. Surg.* 1952; 64(3): 405–408.
17. Hagivara S., Saima S., Negishi K., Takeda R., Miyauchi N., Akiyama Y., Horikoshi S., Tomino Y. High incidence of renal failure in patients with aortic aneurysms. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22(5): 1361–1368.
18. Paulsson J., Dadfar E., Held C., Jacobson S.H., Lundahl J. Activation of peripheral and in vivo transmigrated neutrophils in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2007; 192(2): 328–334.
19. Swedenborg J., Eriksson P. The intraluminal thrombus as a source of proteolytic activity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006; 1085: 133–138.
20. Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15(4): 419–428, doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01317.x.
21. Akcay A., Nguyen Q., Edelstein C.L. Mediators of inflammation in acute kidney injury. *Mediators Inflamm.* 2009; 2009: 137072, doi: 10.1155/2009/137072.
22. Cowland J.B., Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997; 45(1): 17–23.
23. Cai L., Rubin J., Han W., Venge P., Xu S. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5(12): 2229–2235, doi: 10.2215/CJN.00980110.
24. Mishra J., Dent C., Tarabishi R., Mitsnefes M.M., Ma Q., Kelly C., Ruff S.M., Zahedi K., Shao M., Bean J., Mori K. i wsp. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365(9466): 1231–1238.
25. Rosner M.H., Okusa M.D. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1(1): 19–32.
26. Wagener G., Jan M., Kim M., Mori K., Barasch J.M., Sladen R.N., Lee H.T. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105(3): 485–491.