

## STRESZCZENIE

### Wstęp:

Niewydolność wątroby, będąca komponentem zespołu niewydolności wielonarządowej wnikającego sepsy/wstrząs septyczny, przyczynia się do zwiększonej śmiertelności pacjentów leczonych w Oddziale Intensywnej Terapii (OIT). W zależności od stopnia uszkodzenia narządu, dysfunkcja wątroby związana z sepsą (SALD) może przebiegać od łagodnej postaci, charakteryzującej się jedynie miernym wzrostem stężenia bilirubiny w surowicy krwi, aż do piorunującej ostrej niewydolności wątroby. Wzrost stężenia bilirubiny w surowicy krwi nie jest specyficzny dla septycznej niewydolności wątroby. Ponadto bilirubina jest parametrem późnym i nie pozwala na odróżnienie wystąpienia niewydolności wątroby *de novo* od uprzednio istniejącej dysfunkcji tego narządu.

Zasadniczym celem prezentowanej rozprawy doktorskiej była próba określenia parametrów, które umożliwią wczesne rozpoznanie ostrej dysfunkcji wątroby wnikającej sepsy/wstrząs septyczny, a w konsekwencji wdrożenie odpowiednich procedur profilaktyczno-terapeutycznych.

### Material i metodyka:

Jednośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzono na OIT Szpitala Uniwersyteckiego we Wrocławiu. Do badania włączono chorych leczonych w OIT z powodu sepsy/wstrząsu septycznego. W momencie postawienia rozpoznania i włączenia do badania, analizowano wykonywane rutynowo badania krwi: morfologia krwi, wskaźnik protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, INR, D-dimery, antytrombina III, białko C-reaktywne, prokalcytonina, glukoza, mocznik, kreatynina, bilirubina, aminotransferaza asparaginowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa, fosfataza alkaliczna,  $\gamma$ -glutamylotransferaza, albumina, elektrolity oraz gazometria krwi tętniczej.

W tym samym czasie pobierano próbkę krwi celem analizy nowych, wybranych biomarkerów: hepcydyny, endoteliny 1, kompleksu trombina antytrombina, inhibitora aktywatora plazminogenu 1(PAI-1), białka 10kDa indukowanego interferonem  $\gamma$ .

Próbki osocza pobierano od zakwalifikowanych pacjentów w ciągu 24 godzin od rozwinięcia sepsy/wstrząsu septycznego. Włączeni pacjenci byli obserwowani przez 14 dni pod kątem rozwoju SALD i przez 28 dni pod kątem całkowitego przeżycia.

Biorąc pod uwagę skalę SOFA, SALD zostało zdefiniowane jako stężenie bilirubiny w surowicy  $\geq 2\text{mg/dl}$ , po wykluczeniu innych niż sepsa przyczyn hiperbilirubinemii.

## **Wyniki:**

Do badania włączono 79 chorych, wśród których SALD rozpoznano u 24 osób (30,4%). Wykazano, że choroby towarzyszące oraz przyczyna sepsy (z wyjątkiem odcewnikowych zakażeń krwi) nie zwiększały ryzyka wystąpienia niewydolności wątroby.

Z przeanalizowanych biomarkerów jedynie stężenie PAI-1, oznaczanego w momencie rozpoznania sepsy/wstrząsu septycznego, może być przydatne w prognozowaniu SALD. PAI-1 z wartością progową wynoszącą 9ng/ml może być predyktorem wystąpienia SALD (AUC=0,727, czułość 79,2%; specyficzność 41,8%).

Co więcej, stężenie PAI-1 koreluje ze stopniem niewydolności narządowych ocenianych w skali SOFA. Wyższe stężenie PAI-1 w 1. dobie obserwacji związane było ze wzrostem punktacji w skali SOFA w dobach 3., 5. i 7.

PAI -1 w połączeniu z oznaczeniem stężenia AspAT może być przydatne w prognozowaniu 28-dniowego przeżycia u pacjentów z sepsą/wstrząsem septycznym (p=0,00242).

## **Wnioski:**

1. W grupie wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania SALD na podstawie hiperbilirubinemii rozpoznano u 30,4%.
2. Choroby towarzyszące nie miały wpływu na rozwój SALD.
3. Źródło sepsy (z wyjątkiem odcewnikowych zakażeń krwi) nie miało wpływu na rozwój SALD.
4. Spośród wyników rutynowych badań laboratoryjnych tylko aktywności AspAT i FA były istotnie statystycznie wyższe u pacjentów, którzy rozwinęli SALD.
5. Spośród analizowanych tzw. nowych biomarkerów, jedynie stężenie PAI-1 w chwili rozpoznania sepsy/wstrząsu septycznego okazało się być przydatne w prognozowaniu wystąpienia SALD.
6. Stężenie PAI-1 $\geq$ 9ng/ml uzyskane w momencie rozpoznania sepsy/wstrząsu septycznego okazało się być przydatne w prognozowaniu wystąpienia SALD.
7. Nie zaobserwowano różnicy w przeżyciu 28-dniowym pomiędzy grupami SALD(+) i SALD(-).
8. W grupie wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania stężenie PAI-1 korelowało ze stopniem niewydolności narządowych ocenianych w skali SOFA.
9. W grupie wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania wyższe wartości PAI-1 obserwowane w 1. dobie od rozpoznania sepsy/wstrząsu septycznego związane były z większym wzrostem stężenia bilirubiny w kolejnych dobach.

10. W grupie wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania stężenie bilirubiny nie było dobrym predyktorem 28-dniowego przeżycia.
11. Połączenie oznaczenia stężenia PAI-1 i aktywności AspAT korzystniej przewidywało 28-dniowe przeżycie u chorych z sepsą/wstrząsem septycznym niż oznaczanie samego stężenia PAI-1; niskie wartości odcinające dla aktywności AspAT powodują, iż wynik ten należy traktować z dużą ostrożnością.

## **SUMMARY**

### **Background:**

Sepsis-associated liver dysfunction (SALD), being a component of multiple organ dysfunction syndrome (MODS), is associated with poor prognosis and an increased mortality in the Intensive Care Unit. Depending on the severity of the organ damage, SALD can range from a mild form, characterized by only a moderate increase in serum bilirubin, to a fulminant acute liver failure. An increase in serum bilirubin is not specific for SALD. In addition, bilirubin is a late parameter and does not distinguish a new onset of hepatic failure from a pre-existing liver dysfunction.

The main aim of the presented doctoral thesis was to identify biomarkers allowing an early diagnosis of SALD. It could lead to an implementation of prophylactic and therapeutic procedures to minimize the organ damage.

### **Material and methods:**

A single-centre, prospective observational study was conducted in the ICU of Wrocław University Hospital. Patients hospitalized in the ICU due to sepsis/ septic shock were included in the study. At the time of diagnosis and enrollment in the study routine blood tests: blood count, prothrombin time, INR, activated partial thromboplastin time, D-dimers, antithrombin III, C-reactive protein, procalcitonin, glucose, creatinine, urea, bilirubin, aspartate transaminase (AspAT), alanine transaminase, alkaline phosphatase,  $\gamma$  -glutamyl transferase, albumin, electrolytes and arterial blood gas were analyzed.

At the same time, a blood sample was taken to analyze new, selected biomarkers endothelin-1, hepcidin, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), thrombin antithrombin complex and interferon-gamma inducible protein 10 kDa.

Plasma samples were obtained from eligible patients within 24 hours after having developed sepsis/septic shock. Enrolled patients were followed for 14 days for developing SALD and 28 days for overall survival.

Considering the SOFA scale, SALD was defined as an increase in serum bilirubin to  $\geq 2$  mg/ dL after excluding causes of hyperbilirubinemia other than sepsis.

### **Results:**

79 patients were enrolled in the study, and 24 (30,4%) of them developed SALD. The research has also proven that neither comorbidities nor the source of sepsis (excluding catheter-associated bloodstream infections) increased the risk of developing liver dysfunction.

Out of analyzed biomarkers, only PAI-1 measurement performed at the time

of diagnosing sepsis/septic shock could be useful in predicting the development of SALD. PAI-1 with a cut-off value of 9 ng/ml was shown to be a predictor of SALD (AUC=0,727, sensitivity 79,2%; specificity 41,8%).

PAI-1 levels were correlated with the level of organ dysfunction assessed with SOFA score. Higher PAI-1 levels on day 1 were correlated with an increase in SOFA score on days 3, 5, and 7.

PAI-1 measurement in combination with AspAT obtained at the time of diagnosing sepsis/septic shock could be used in predicting 28-day survival in patients with sepsis/septic shock (p=0,00242).

### **Conclusions:**

1. In the group of all patients included in the study, hyperbilirubinemia and thus SALD was diagnosed in 30,4% of them.
2. Comorbidities did not influence the development of SALD.
3. The source of sepsis (excluding catheter-associated bloodstream infections) did not influence the development of SALD.
4. Among the results of routine laboratory tests, only the levels of AspAT and FA were statistically significantly higher in patients who developed SALD.
5. Among the analyzed new biomarkers, only the concentration of PAI-1 measured at the onset of sepsis/ septic shock turned out to be useful in predicting the development of SALD.
6. The concentration of PAI-1 $\geq$ 9ng/ml obtained at the onset of sepsis/ septic shock turned out to be useful in predicting the development of SALD.
7. There was no difference in 28-day survival between the SALD(+) and SALD(-) groups.
8. In the group of all patients enrolled in the study, the concentration of PAI-1 correlated with the degree of organ failure assessed in the SOFA score.
9. In the group of all patients enrolled in the study, the higher PAI-1 values observed on day 1 from the diagnosis of sepsis/ septic shock were associated with a greater increase in serum bilirubin concentration in the following days.
10. In the group of all patients enrolled in the study, bilirubin concentration was not a good predictor of 28-day survival.
11. The combination of PAI-1 concentration and AspAT activity was more favorable

in predicting 28-day survival in patients with sepsis/ septic shock than measuring PAI-1 alone; low cut-off values for AspAT activity mean that this result should be treated with great caution.