

## **Streszczenie pracy doktorskiej lek. Pauliny Dumnickiej pt.: „Laboratory markers associated with endothelial injury in prediction of severity of acute pancreatitis in the early phase of the disease”**

### **Streszczenie.**

Ostre zapalenie trzustki charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem klinicznym, od postaci łagodnej, ustępującej samoistnie, do ciężkiej, obciążonej śmiertelnością sięgającą 50%. Obecnie stosowana zmodyfikowana klasyfikacja Atlanta z 2012 roku wyróżnia łagodne (MAP), średniociężkie (MSAP) i ciężkie (SAP) ostre zapalenie trzustki. Wczesne rozpoznanie ciężkiego przebiegu choroby jest ważne, ponieważ pacjenci z ciężkim ostrym zapaleniem trzustki odnoszą korzyści z wczesnego wdrożenia intensywnego nadzoru medycznego i intensywnej terapii. Jednocześnie wczesne rozpoznanie SAP w praktyce klinicznej jest wciąż wyzwaniem. W przebiegu SAP uogólniony stan zapalny prowadzi do aktywacji i uszkodzenia komórek śródbłonka, zwiększenia przepuszczalności naczyń i aktywacji układu hemostazy. Te zaburzenia są przyczyną rozwoju niewydolności narządowej, w tym niewydolności nerek.

Celem niniejszej pracy była ocena stężeń wybranych białek związanych z aktywacją i uszkodzeniem komórek śródbłonka: angiopoetyny-2 i rozpuszczalnej fms-podobnej kinazy tyrozynowej-1 (sFlt-1) w surowicy pacjentów we wczesnej fazie ostrego zapalenia trzustki. Oceniono związek badanych wskaźników dysfunkcji śródbłonka z ciężkością ostrego zapalenia trzustki, z rozwojem ostrego uszkodzenia i niewydolności nerek oraz z występowaniem zaburzeń hemostazy w przebiegu choroby.

Do badania zakwalifikowano łącznie 70 dorosłych chorych z ostrym zapaleniem trzustki leczonych w Oddziale Chirurgicznym Szpitala Powiatowego w Suchej Beskidzkiej, przyjętych w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów choroby. Krew do badań laboratoryjnych, w tym oznaczeń stężeń angiopoetyny-2 i sFlt-1, pobierano trzykrotnie: przy przyjęciu oraz po 48 i 72 godzinach od wystąpienia objawów ostrego zapalenia trzustki. MAP (u 50 chorych), MSAP (u 15 chorych) i SAP (u 5 chorych) rozpoznawano zgodnie z klasyfikacją Atlanta z 2012 roku. Ostre uszkodzenie nerek diagnozowano zgodnie z kryteriami *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), a niewydolność nerek według zmodyfikowanej skali Marshalla. Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego diagnozowano zgodnie z zaleceniami *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH).

Stężenia angiopoetyny-2 i sFlt-1 korelowały z ciężkością ostrego zapalenia trzustki i były najwyższe u chorych z SAP. Stwierdzono dodatnie korelacje badanych wskaźników uszkodzenia śródbłonka z nasileniem stanu zapalnego oraz wyższe stężenia u pacjentów, u których wystąpił zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej. Stężenia angiopoetyny-2 i sFlt-1 korelowały dodatkowo z laboratoryjnymi wskaźnikami uszkodzenia nerek: kreatyniną, mocznikiem, cystatyną C, lipokaliną związaną z żelatynazą neutrofilii (NGAL) w surowicy oraz wskaźnikiem albumina/kreatynina i stężeniem NGAL w moczu. Angiopoetyna-2 była istotnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek i niewydolności nerek. Stężenia angiopoetyny-2 i sFlt-1 korelowały z wynikami rutynowych badań układu hemostazy, najsilniejsze były dodatnie korelacje ze stężeniem D-dimerów. W ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów ostrego zapalenia trzustki oznaczenia angiopoetyny-2 i D-dimerów wykazywały najlepszą użyteczność diagnostyczną w prognozowaniu SAP, zaś oznaczenia sFlt-1 w prognozowaniu MSAP i SAP.

Przeprowadzone badania potwierdzają użyteczność oznaczeń angiopoetyny-2 w surowicy we wczesnym rozpoznaniu ciężkiego ostrego zapalenia trzustki. Po raz pierwszy wykazano użyteczność oznaczeń sFlt-1 w surowicy w prognozowaniu ciężkości ostrego zapalenia trzustki. Zautomatyzowana metoda oznaczania sFlt-1 stwarza możliwość wykonywania tego badania w praktyce klinicznej, jeśli wyniki niniejszej pracy zostaną potwierdzone w badaniu większej grupy chorych.

### **Summary.**

Acute pancreatitis (AP) is an inflammatory disease of various severity, from mild and self-limiting, to severe, associated with mortality reaching 50%. According to the Atlanta classification revised in 2012, AP severity is categorized as mild (MAP), moderately severe (MSAP) and severe (SAP). Early recognition of severe course of AP is important, because patients with SAP benefit from early initiation of intensive care and intensive therapy. Nonetheless, early diagnosis of SAP remains challenging in clinical practice. In SAP, systemic inflammation leads

to diffuse activation and injury of endothelial cells, increased vascular leak and activation of hemostasis. The disturbances cause organ failure, including renal failure.

The aim of the present study was to assess serum concentrations of selected proteins associated with endothelial activation and injury, namely angiotensin-2 and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) among patients in early phase of AP. The associations were studied between the selected markers of endothelial dysfunction and AP severity, the development of acute kidney injury (AKI) and renal failure, as well as coagulopathy in the course of AP.

The study included 70 adult patients with AP treated in the Surgery Department of the District Hospital in Sucha Beskidzka, Poland, admitted within the first 24 hours from the onset of symptoms. Blood samples for laboratory tests, including measurements of angiotensin-2 and sFlt-1 concentrations, were collected three times: on admission, and after 48 and 72 hours from the onset of symptoms of AP. MAP (in 50 patients), MSAP (in 15 patients) and SAP (in 5 patients) were diagnosed in accordance with 2012 Atlanta classification. AKI was diagnosed following Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines and renal failure was diagnosed according to modified Marshall scoring system. Diffuse intravascular coagulation was diagnosed following International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) guidelines.

Serum concentrations of angiotensin-2 and sFlt-1 positively correlated with AP severity and were the highest among patients with SAP. Positive correlations were observed between the markers of endothelial dysfunction and the intensity of inflammation. Patients with systemic inflammatory response syndrome presented higher angiotensin-2 and sFlt-1. Both studied endothelial markers correlated positively with laboratory markers of renal injury: serum creatinine, urea, cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as well as urine albumin/creatinine ratio and urine NGAL. Angiotensin-2 was significant predictor of AKI and renal failure. Both angiotensin-2 and sFlt-1 correlated with the results of routine tests of hemostasis: the strongest were positive correlations with D-dimer concentrations and ISTH scores. During first 24 hours from the onset of AP symptoms, angiotensin-2 and D-dimer achieved the best diagnostic usefulness for the prediction of SAP, while sFlt-1 was the best predictor of MSAP plus SAP.

The present results confirm usefulness of serum angiotensin-2 in the early prediction of severe course of AP. The usefulness of serum sFlt-1 in the prognosis of severe AP was shown for the first time. The automated laboratory method of sFlt-1 measurements allows to use this test in clinical practice, however, the present results should be confirmed in larger group of patients.