

Biến đổi một số cytokine (IL-6 và IL-10) ở bệnh nhân đa chấn thương có biến chứng nhiễm khuẩn huyết

The variation of serum concentration of IL-6, IL-10 in polytrauma patients with sepsis complication

Nguyễn Trường Giang, Nguyễn Trung Kiên

Học viện Quân y

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát sự biến đổi nồng độ IL-6, IL-10 huyết thanh ở bệnh nhân đa chấn thương có biến chứng nhiễm khuẩn huyết và mối liên quan với độ nặng tổn thương. **Đối tượng và phương pháp:** Độ nặng tổn thương và tình trạng bệnh nhân đa chấn thương đánh giá bằng điểm ISS và RTS. Định lượng nồng độ IL-6, IL-10 huyết thanh tại các thời điểm: 6 giờ sau chấn thương (T_1), 12 giờ (T_2), 24 giờ (T_3), 48 giờ (T_4) và 72 giờ sau chấn thương (T_5). **Kết quả:** Có 20,9% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có biến chứng nhiễm khuẩn huyết. Nồng độ IL-6 và IL-10 tăng rất sớm ngay sau chấn thương. Nồng độ IL-6 và tỷ lệ IL-6/IL-10 tại các thời điểm của nhóm bệnh nhân có biến chứng nhiễm khuẩn huyết cao hơn rõ rệt so với nhóm không có biến chứng nhiễm khuẩn huyết. **Kết luận:** Nồng độ IL-6 và IL-10 tăng sớm sau chấn thương ở bệnh nhân đa chấn thương. IL-6 tăng cao rõ rệt trong ngày đầu ($p < 0,05$), IL-10 tăng và đạt mức cao nhất tại thời điểm 3 ngày sau chấn thương. Nồng độ IL-6 và tỷ lệ IL-6/IL-10 ở nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết cao hơn so với nhóm không có biến chứng nhiễm khuẩn huyết.

Từ khóa: Đa chấn thương, IL-6, IL-10, nhiễm khuẩn huyết.

Summary

Objective: To investigate the variation of serum concentration of IL-6, IL-10 in polytrauma patients with sepsis complication and associate with injury severity. **Subject and method:** Injury severity and multiple trauma patients' status were assessed by ISS and RTS score. The level of IL-6, IL-10 were accessed at admission, 6, 12, 24, 48, 72 hours after trauma. **Result:** There were 20.9% of patients had sepsis complication. IL-6, IL-10 concentration increased soon after trauma. IL-6 concentration and IL-6/IL-10 ratio of group with sepsis complication was significant higher than that of group without sepsis complication. **Conclusion:** IL-6, IL-10 concentration increased soon after trauma in polytrauma patients. IL-6 level increased significantly in the first day, IL-10 level increased and had a maximum value at 3 days after trauma. IL-6 concentration and IL-6/IL-10 ratio of group with sepsis complication was significant higher than group without sepsis complication.

Keywords: Polytrauma, IL-6, IL-10, sepsis.

1. Đặt vấn đề

Ngày nhận bài: 27/2/2020, ngày chấp nhận đăng: 22/3/2020

Người phản hồi: Nguyễn Trung Kiên; Email: drkien103@gmail.com - Học viện Quân y

Diễn biến bệnh học sau đa chấn thương liên quan đến sự giải phóng ồ ạt các dấu ấn sinh học như các cytokine, các phân tử bám dính, các chất trung gian vận mạch và các gốc oxy hóa tự do. Hiện tượng trên dẫn đến phản ứng viêm quá mức với biểu hiện lâm sàng là hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (Systemic inflammatory response syndrome: SIRS) và sau đó là hội chứng đáp ứng kháng viêm bù (Compensatory anti-inflammatory response syndrome: CARS) [1], [7]. Đáp ứng kháng viêm quá mức kết hợp với tổn thương trầm trọng ở các cơ quan do thiếu máu và tái tưới máu là nguyên nhân của tình trạng ức chế miễn dịch sau chấn thương với hậu quả là biến chứng nhiễm khuẩn hoặc nhiễm khuẩn huyết [10]. Trên lâm sàng, biến chứng nhiễm khuẩn huyết là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân đa chấn thương.

Đã có các nghiên cứu cho thấy, nồng độ các cytokine đều có thay đổi từ rất sớm sau chấn thương và có liên quan với độ nặng tổn thương. Sau đó, trong những ngày đầu, sự biến đổi của các cytokine gây viêm và kháng viêm còn phụ thuộc vào diễn biến của bệnh nhân, đặc biệt là các biến chứng [5]. Mặc dù vậy, kết quả của các nghiên cứu vẫn còn nhiều khác biệt và còn nhiều vấn đề cần tiếp tục được nghiên cứu để làm sáng tỏ. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Khảo sát sự biến đổi nồng độ IL-6, IL-10 huyết thanh ở bệnh nhân đa chấn thương có biến chứng nhiễm khuẩn huyết và mối liên quan với độ nặng tổn thương.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm những bệnh nhân đa chấn thương cấp cứu và điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 1/2016 đến 6/2017.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Đa chấn thương chẩn đoán theo định nghĩa của của Trentz O (2000): Những bệnh nhân có từ hai tổn thương nặng ở hai vùng hoặc hệ thống cơ quan trở lên với điểm ISS ≥ 18 .

Bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân đã được điều trị thực thụ ở bệnh viện khác trước khi chuyển đến.

Bệnh nhân có tiền sử bệnh gan, thận mạn tính và bệnh ung thư.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc.

Đánh giá tình trạng bệnh nhân lúc vào viện và mức độ tổn thương:

Điểm chấn thương sửa đổi (Revised trauma score/RTS).

Điểm tổn thương rút gọn (Abbreviated injury scale/AIS).

Điểm độ nặng tổn thương (Injury severity score/ISS).

Xét nghiệm IL-6 và IL-10:

Thời điểm: 6 giờ sau chấn thương (T_1), 12 giờ (T_2), 24 giờ (T_3), 48 giờ (T_4) và 72 giờ sau chấn thương (T_5).

Phương pháp: Xét nghiệm bằng bộ kit của hãng AviBion - Orgenium, Phần Lan và đọc kết quả ELISA bằng máy BECKMAN - COULTER - DTX 880 của Hoa Kỳ tại Trung tâm Nghiên cứu Y Dược Quân sự, Học viện Quân y.

Chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết theo Hội nghị đồng thuận của Hiệp hội Hô hấp và Lồng ngực Hoa Kỳ năm 1992 (The American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine Consensus Conference).

Xử lý số liệu bằng chương trình SPSS 20.0.

Thực hiện phép kiểm student t-test, χ^2 2 - test, Mann-Whitney (U-test) cho các biến số liên tục. Chọn kiểm định Spearman để tính hệ số tương quan giữa các biến danh mục và biến số không phân phối chuẩn. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

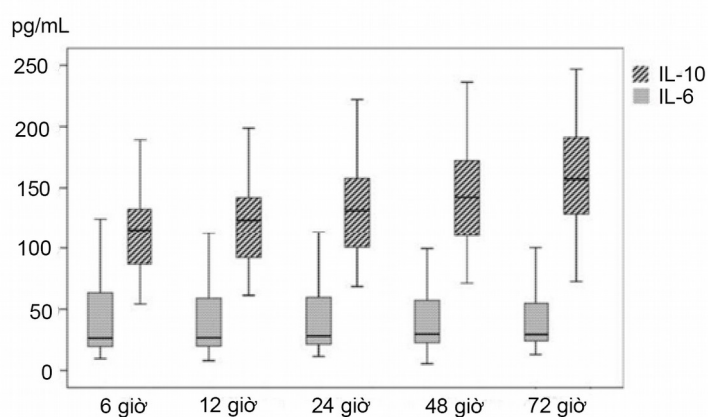
3. Kết quả

Có 43 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được lựa chọn, tuổi từ 13 - 78 tuổi, trung bình $38,6 \pm 16,9$ tuổi. Có 35 (81,4%) bệnh nhân là nam giới, nguyên nhân chủ yếu do tai nạn giao thông (72,1%), RTS trung bình là $8,9 \pm 1,5$ và ISS trung bình là $33,5 \pm 12,1$. Có 09 bệnh nhân (20,9%) được chẩn đoán là nhiễm khuẩn huyết, tỷ lệ tử vong chung là 18,6%.

Bảng 1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ tiêu nghiên cứu	Kết quả (n = 60)
Tuổi trung bình (min - max)	38,6 ± 16,9 (13 - 78)
Tỷ lệ nam/nữ	4,4/1
Nguyên nhân	
Tai nạn giao thông	31 (72,1%)
Ngã cao	9 (20,9%)
Nguyên nhân khác	03 (7,0%)
Thời gian đến viện trung bình (giờ)	2,6 ± 0,9
ISS trung bình	33,5 ± 12,1
RTS trung bình	8,9 ± 1,5
Nhiễm khuẩn huyết	9 (20,9%)
Tử vong	8 (18,6%)

Nồng độ IL-6 và IL-10 tăng rất sớm ngay sau chấn thương, tại thời điểm bệnh nhân vào viện. Nồng độ IL-6 tiếp tục tăng và đạt đỉnh ở ngày thứ 2. Trong 3 ngày sau chấn thương, nồng độ IL-10 tăng rõ rệt tại các thời điểm (Biểu đồ 1). Nồng độ IL-6 tại các thời điểm của nhóm bệnh nhân có biến chứng nhiễm khuẩn huyết cao hơn rõ rệt so với nhóm không có biến chứng nhiễm khuẩn huyết. Ngược lại, nồng độ IL-10 của nhóm nhiễm khuẩn huyết thấp hơn nhóm không có nhiễm khuẩn huyết, đặc biệt tại thời điểm 6 giờ và 24 giờ sau chấn thương.

**Biểu đồ 1. Nồng độ IL-6 và IL-10 sau đa chấn thương****Bảng 2. Nồng độ IL-6 của nhóm bệnh nhân có và không có nhiễm khuẩn huyết**

Thời điểm	Nhiễm khuẩn huyết (n = 9, pg/ml)	Không nhiễm khuẩn huyết (n = 34, pg/ml)	p
T ₁	90,1 ± 49,7	44,3 ± 73,6	0,041
T ₂	90,4 ± 46,3	32,1 ± 23,6	0,005
T ₃	89,0 ± 47,7	33,9 ± 22,6	0,008
T ₄	89,0 ± 47,2	36,5 ± 34,0	0,01
T ₅	82,6 ± 49,2	34,3 ± 22,8	0,019

Bảng 3. Nồng độ IL-10 của nhóm bệnh nhân có và không có nhiễm khuẩn huyết

Thời điểm	Nhiễm khuẩn huyết (n = 9, pg/ml)	Không nhiễm khuẩn huyết (n = 34, pg/ml)	p
T ₁	95,3 ± 25,9	118,8 ± 37,6	0,043
T ₂	110,3 ± 36,8	125,8 ± 40,5	0,289
T ₃	106,0 ± 25,3	140,9 ± 44,3	0,005
T ₄	123,7 ± 38,1	149,3 ± 46,0	0,107
T ₅	144,6 ± 55,3	164,7 ± 45,2	0,336

Tỷ lệ IL-6/IL-10 giảm dần trong 3 ngày sau chấn thương ở cả hai nhóm do nồng độ IL-6 tăng ít và nồng độ IL-10 tăng nhiều hơn. Tỷ lệ IL-6/IL-10 có khác biệt rõ rệt giữa nhóm bệnh nhân có nhiễm khuẩn huyết và không có nhiễm khuẩn huyết tại tất cả các thời điểm.

Bảng 4. Tỷ lệ IL-6/IL-10 của nhóm bệnh nhân có và không có nhiễm khuẩn huyết

Thời điểm	Nhiễm khuẩn huyết (n = 9)	Không nhiễm khuẩn huyết (n = 34)	p
T ₁	1,01 ± 0,63	0,36 ± 0,43	0,015
T ₂	0,88 ± 0,5	0,28 ± 0,21	0,007
T ₃	0,87 ± 0,46	0,26 ± 0,18	0,004
T ₄	0,77 ± 0,44	0,26 ± 0,26	0,009
T ₅	0,67 ± 0,47	0,22 ± 0,18	0,021

4. Bàn luận

Đặc điểm dịch tễ của bệnh nhân đa chấn thương đã được nhiều nghiên cứu đề cập đó là thường gặp ở lứa tuổi trẻ, nam giới là chủ yếu và nguyên nhân chính là do tai nạn giao thông. Điểm ISS trung bình $33,5 \pm 12,1$ cho thấy độ nặng tổn thương của nhóm nghiên cứu. Tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết (20,9%) và tỷ lệ tử vong chung (18,6%) của nhóm bệnh nhân cũng tương tự kết quả được công bố của những nghiên cứu gần đây [1], [9].

Đặc trưng của diễn biến bệnh học sau đa chấn thương là giải phóng ồ ạt các cytokine tại chỗ và toàn thân. Chúng tôi lựa chọn nghiên cứu IL-6 và IL-10 là hai cytokine tiêu biểu cho các cytokine gây viêm và kháng viêm. IL-6 là một cytokine tiền viêm được tạo ra bởi nhiều loại tế bào, gồm bạch cầu trung tính, lympho T và B và tế bào nội mạc. Sự giải phóng IL-6 được kích thích bởi nhiều trung gian hóa

học và phụ thuộc vào mức độ tổn thương cũng như tình trạng nhiễm khuẩn. Theo nhiều nghiên cứu đã công bố, IL-6 tăng cao ngay sau chấn thương, giảm nhanh trong 3 ngày và tăng trở lại khi có tác động thứ phát của các biến chứng hoặc phẫu thuật. IL-10 hoạt hóa sẽ gây giảm sản xuất cytokine, ức chế chức năng của đại thực bào và các tế bào bạch cầu. Điều đó làm cho IL-10 là trung gian hóa học quan trọng nhất trong đáp ứng miễn dịch kháng viêm và tương quan giữa IL-10 với IL-6 có ý nghĩa quan trọng đối với diễn biến của người bệnh [2], [5].

Kết quả nghiên cứu cho thấy, IL-6 và IL-10 đều tăng ngay sau chấn thương, IL-6 đạt đỉnh sớm trong ngày đầu và IL-10 tăng dần và đạt đỉnh ở ngày thứ 3 sau chấn thương. Mức tăng IL-6 cao hơn ở nhóm nhiễm khuẩn huyết so với nhóm không nhiễm khuẩn huyết tại tất cả các thời điểm nghiên cứu. Ban đầu, IL-6 tăng cao xuất phát từ tổn thương mô do chấn thương, tình trạng sốc và

những rối loạn sau chấn thương. Những bệnh nhân có mức độ tổn thương, sốc, nhiễm toan nặng hơn sẽ có nguy cơ cao của biến chứng nhiễm khuẩn huyết. Sau đó, tình trạng nhiễm khuẩn cũng là nguyên nhân của tăng nồng độ IL-6. Các nghiên cứu trước đây đều khẳng định, IL-6 tăng trong cả SIRS và nhiễm khuẩn huyết, đặc biệt tăng mạnh trong sốc nhiễm khuẩn [4], [6]. Tuy nhiên, giá trị của IL-6 trong tiên lượng nhiễm khuẩn huyết sau chấn thương vẫn còn nhiều tranh luận.

Nghiên cứu của Sousa và cộng sự (2015) trên 99 bệnh nhân đa chấn thương, có 28% bệnh nhân tử vong thấy rằng, IL-6 tăng cao sau chấn thương và có giá trị tiên lượng tử vong [10]. Tương tự, Billeter và cộng sự (2009) nghiên cứu trên 1032 bệnh nhân cho thấy, IL-6 tăng cao sau chấn thương với những bệnh nhân có biến chứng nhiễm khuẩn huyết [2]. Gouel-Cheron và cộng sự (2012) nghiên cứu trên 100 bệnh nhân cho thấy, tỷ lệ biến chứng nhiễm khuẩn huyết là 37% và IL-6 có giá trị tiên lượng nhiễm khuẩn huyết với điểm cắt 67,1pg/ml, độ nhạy 85%, độ đặc hiệu 73% và OR là 10,9 [4]. Trong khi đó, nghiên cứu của Lausevic và cộng sự trong năm 2008, cũng như nghiên cứu của Jaffer và cộng sự năm 2010 đều cho thấy không có sự liên quan giữa tăng IL-6 và sự xuất hiện biến chứng nhiễm khuẩn huyết [6], [7].

IL-10 là một cytokine kháng viêm, thông qua giảm sản xuất cytokine cũng như sự phát triển của tế bào T và ức chế chức năng trình diện kháng nguyên của đại thực bào. Nồng độ IL-10 huyết thanh tăng cao ở bệnh nhân đa chấn thương, nhiễm khuẩn nặng, sau phẫu thuật lớn và liên quan đến độ nặng tổn thương [3]. Kết quả nghiên cứu cho thấy, IL-10 tăng sớm sau chấn thương và mức tăng rõ rệt ở ngày thứ 3, muộn hơn so với IL-6. Tuy nhiên, nhóm có biến chứng nhiễm khuẩn huyết có mức tăng IL-10 không cao như nhóm không có nhiễm khuẩn huyết. Mối liên quan giữa nồng độ IL-10 huyết thanh với nguy cơ biến chứng nhiễm khuẩn huyết vẫn còn nhiều bàn luận và chưa được giải thích thỏa đáng. Có nhiều nghiên cứu thấy rằng IL-10 không tăng thậm chí giảm sau chấn thương, sau phẫu thuật lớn.

Nghiên cứu của Gouel-Cheron và cộng sự (2012) trên 100 bệnh nhân đa chấn thương với 37% nhiễm

khuẩn huyết thấy rằng IL-10 không có liên quan đến tiên lượng [4]. Tương tự, Lausevic và cộng sự (2008) nghiên cứu trên 65 bệnh nhân đa chấn thương thấy rằng IL-10 thấp hơn tại thời điểm ngày thứ nhất và ngày thứ 2 ở bệnh nhân có biến chứng nhiễm khuẩn huyết [7]. Ngược lại, nghiên cứu của Neidhardt và cộng sự trên 417 bệnh nhân đa chấn thương với 11% nhiễm khuẩn huyết cho thấy, IL-10 tăng cao rõ rệt tại các thời điểm từ ngày thứ nhất đến ba tuần ở những bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết [8].

Một điểm đáng chú ý là một số nghiên cứu đã chứng minh sự tương quan giữa IL-6 và IL-10, thể hiện bằng tỷ lệ IL-6/IL-10 có vai trò quan trọng trong tiên lượng suy đa tạng và nhiễm khuẩn huyết sau chấn thương. Heber và cộng sự cho rằng, tỷ lệ IL-6/IL-10 tăng chứng tỏ phản ứng viêm quá mức và ngược lại tỷ lệ IL-6/IL-10 giảm phản ánh đáp ứng kháng viêm bù quá mức, hậu quả là tình trạng suy giảm miễn dịch và dễ có biến chứng nhiễm khuẩn [5]. Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi cho rằng, những bệnh nhân có IL-6 tăng cao và IL-10 ở mức thấp sẽ có nguy cơ cao của biến chứng suy đa tạng và nhiễm khuẩn huyết.

5. Kết luận

Nồng độ IL-6 và IL-10 tăng sớm sau chấn thương ở bệnh nhân đa chấn thương. IL-6 tăng cao rõ rệt trong ngày đầu, IL-10 tăng và đạt mức cao nhất tại thời điểm 3 ngày sau chấn thương. Nồng độ IL-6 và tỷ lệ IL-6/IL-10 ở nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết cao hơn so với nhóm không có biến chứng nhiễm khuẩn huyết.

Tài liệu tham khảo

1. Phạm Thị Ngọc Thảo (2011) *Nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng và giá trị tiên lượng của một số cytokin TNF- α , IL-6, IL-10 trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng*. Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh.
2. Billeter A, Turina M, Seifert B, Mica L, Stocker R, Keel M (2009) *Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: Useful indicators of septic infections in severely traumatized patients*. World J Surg 33(3): 558-566.

3. Dekker AB, Krijnen P, Schipper IB (2016) Predictive value of cytokines for developing complications after polytrauma. *World J Crit Care Med* 5(3): 187-200.
4. Gouel-Chéron Aurélie, Allaouchiche, Bernard et al (2012) *Early interleukin-6 and slope of monocyte human leukocyte antigen-DR: A powerful association to predict the development of sepsis after major trauma.* *PloS one* 7(3): 33095.
5. Heber BS, Idrus P, Irawan (2016) *Pattern of cytokine (IL-6 and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in polytrauma.* *Int. J. Burn Trauma* 6(5): 37-43.
6. Jaffer U, Wade RG, Gourlay T (2010) *Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: A review.* *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2(3): 161-175.
7. Lausevic Z, Lausevic, Mirjana et al (2008) *Predicting multiple organ failure in patients with severe trauma.* *Canadian Journal of Surgery* 51(2): 97-102.
8. Neidhardt R, Keel M, Steckholzer U (1997) *Relationship of interleukin-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients.* *J Trauma* 42(5): 863-870.
9. Pamernecas A, Pijadin A, Pilipavicius G et al (2007) *The assessment of clinical evaluation and treatment results of high-energy blunt polytrauma patients.* *Medicina (Kaunas)* 43(2): 137-144.
10. Sousa A, Raposo F, Fonseca S (2015) *Measurement of cytokines and adhesion molecules in the first 72 hours after severe trauma: Association with severity and outcome.* [Dis Markers](#). 2015: 747036.