

NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI INTERLEUKIN-6, INTERLEUKIN-10 VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỨC ĐỘ NẶNG Ở BỆNH NHÂN ĐA CHẤN THƯƠNG

ThS. LÊ TIẾN DŨNG, ThS. ĐẶNG VĂN BA
BS. NGUYỄN MẠNH CƯỜNG, TS. TÔ VŨ KHƯƠNG
GS.TS. NGUYỄN TRƯỜNG GIANG
Bệnh viện Quân y 103
Phản biện khoa học: (1) PGS.TS. BÙI VĂN MẠNH
(2) TS. PHẠM THÁI DŨNG

TÓM TẮT: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả, theo dõi dọc, khảo sát sự thay đổi và mối liên quan giữa nồng độ IL-6, IL-10 với mức độ nặng theo thang điểm ISS ở 61 bệnh nhân đa chấn thương, điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 3/2016 đến tháng 5/2017. **Kết quả:** Đa số bệnh nhân là nam giới (83,6%), ở độ tuổi lao động (35,9%). Nguyên nhân chủ yếu gây đa chấn thương do tai nạn giao thông (72,1%). 78,7% bệnh nhân có điểm ISS ≥ 25 (mức độ nặng và nguy kịch). Bệnh nhân có ISS > 40 thì tỷ lệ tử vong rất cao (40,0%); bệnh nhân có ISS từ 25-40 thì tỷ lệ tử vong là 15,2%, không bệnh nhân nào tử vong ở nhóm có ISS < 25 . Nồng độ IL-6, IL-10 tăng đồng thời, sớm ngay sau chấn thương. IL-6 tăng cao nhất tại thời điểm 6 giờ (64,63 ng/L), sau đó giảm dần ở các thời điểm 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ. IL-10 tăng cao dần sau chấn thương và thời điểm sau 72 giờ có nồng độ trung bình là 246,23 ng/L. Tại thời điểm nhập viện, 6 giờ và 12 giờ sau chấn thương, bệnh nhân có ISS càng cao thì nồng độ IL-6 tăng càng cao, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Có mối tương quan thuận giữa nồng độ IL-6 với mức độ nặng của đa chấn thương theo thang điểm ISS ở thời điểm nhập viện ($r = 0,378$), 6 giờ ($r = 0,300$) và 12 giờ ($r = 0,301$); nghĩa là nồng độ IL-6 càng cao thì mức độ tổn thương của bệnh nhân càng nặng. Không thấy mối tương quan giữa nồng độ IL-10 với mức độ nặng theo thang điểm ISS.

Từ khóa: Đa chấn thương, mức độ nặng, IL-6, IL-10.

ABSTRACT: Prospective study, description, longitudinal follow-up, investigating alteration and relationship between IL-6 and IL-10 concentrations and severity according to the ISS scale in 61 Multiple trauma patients, treated at the Intensive Care Unit, Military Hospital 103, from March 2016 to May 2017. **Results:** The majority of patients were men (83.6%), of working age (35.9%). The main cause of Multiple trauma was traffic accidents (72.1%). There were 78.7% of patients with ISS scores ≥ 25 (severity and criticality). The patients with ISS > 40 had a very high mortality rate (40.0%); the patients with ISS from 25-40, the mortality rate was 15.2%, there was no patient died in the group with ISS < 25 . The concentration of IL-6, IL-10 increased concomitantly, soon after injury. The concentration of IL-6 increased highest at 6 o'clock (64.63 ng/L), then decreased gradually at 12 o'clock, 24 hours, 48 hours, and 72 hours. The concentration of IL-10 increased gradually after injury and after 72 hours, the average concentration was 246.23 ng/L. At the time of hospital admission, 6 hours and 12 hours after injury, patients had the higher ISS, then higher the IL-6 concentration, the difference was statistically significant ($p < 0.05$). There was a positive correlation between the IL-6 concentration and the severity of Multiple trauma according to the ISS scale at the time of hospital admission ($r = 0.378$), 6 hours ($r = 0.300$), and 12 hours ($r = 0.301$); that was, the higher the IL-6 concentration, the more severe the patient's trauma. There was no correlation between IL-10 concentrations and ISS-scale severity.

Keywords: Multiple trauma, severity, IL-6, IL-10

Chịu trách nhiệm nội dung: ThS. Lê Tiến Dũng, SĐT: 0913354686.

Ngày nhận bài: 15/01/2021; mời phản biện khoa học: 02/2021; chấp nhận đăng: 15/3/2021.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Đa chấn thương là một bệnh hay gặp tại các khoa hồi sức ngoại, là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến tử vong ở bệnh nhân (BN) chấn thương. Hiện nay, chẩn đoán mức độ nặng của BN đa chấn thương phổ biến là dùng các bảng điểm lâm sàng, như AIS (Abbreviated injury scale) và ISS (Injury severity score). Gần đây, nhiều nghiên cứu thấy, đa

chấn thương nặng gây ra hội chứng đáp ứng viêm hệ thống và hội chứng đáp ứng viêm bù trừ, dẫn đến tăng các cytokine tiền viêm, như interleukin 6 (IL-6) và cytokine chống viêm, như interleukin 10 (IL-10) [6]. Sự tăng cao các cytokin này trong máu sau chấn thương có thể dự báo trước khả năng phát triển thành hội chứng suy chức năng đa tạng, thậm chí tử vong ở BN đa chấn thương [3, 9].

Tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về sự thay đổi nồng độ IL-6, IL-10 và mối liên quan với mức độ nặng ở BN chấn thương.

Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm khảo sát sự thay đổi nồng độ IL-6, IL-10 theo thời gian sau chấn thương; nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ IL-6, IL-10 với mức độ nặng ở BN đa chấn thương theo thang điểm ISS.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

61 BN chấn đoán xác định đa chấn thương (theo Patel A, 1971 và Trentz O, 2000 [7, 10]). BN điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 3/2016 đến tháng 5/2017.

Loại trừ BN đã được áp dụng các biện pháp điều trị cơ bản ở tuyến trước; BN nhập viện điều trị sau 6 giờ kể từ khi bị chấn thương; BN có các bệnh nội khoa nặng khi bị thương (như viêm tụy cấp, viêm khớp dạng thấp, nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm khuẩn, suy tim nặng, suy hô hấp, xơ gan, bệnh hệ thống...); BN hoặc người nhà BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu, mô tả, theo dõi dọc.

- Các nội dung nghiên cứu:

+ Đặc điểm chung: tuổi, giới tính, nguyên nhân chấn thương, số vùng tổn thương.

+ Đánh giá mức độ nặng đa chấn thương bằng bảng điểm ISS theo Baker và cộng sự, 1974. Bước 1: xác định số vùng tổn thương theo Barker; gồm 6 vùng: sọ não, hàm mặt, ngực, bụng chậu, chi thể, da. Bước 2: xác định mức độ nặng tổn thương từng vùng bằng bảng điểm tổn thương rút gọn AIS. Bước 3: tính điểm ISS toàn thân bằng tổng bình phương điểm AIS của 3 vùng nặng nhất [2].

- Độ nặng chấn thương theo bảng điểm ISS:

+ ISS dưới 9 điểm: nhẹ.

+ ISS từ 9-15 điểm: trung bình.

+ ISS từ 16-24 điểm: nặng.

+ ISS từ 25-40 điểm: rất nặng, có nguy cơ tử vong.

+ ISS trên 40 điểm: nguy kịch, ít khả năng sống sót.

- Lấy máu xét nghiệm IL-6, IL-10 ở các thời điểm: ngay khi nhập viện (T_{nv}) và lần lượt sau chấn thương 6 giờ (T₆), 12 giờ (T₁₂), 24 giờ (T₂₄), 48 giờ (T₄₈), 72 giờ (T₇₂). Xét nghiệm IL-6, IL-10, sử dụng bộ kit của hãng AviBion - Orgenium (Phần Lan), dựa trên nguyên lý của phản ứng ELISA, đọc

kết quả bằng máy BECKMAN-COULTER-DTX 880 (Hoa Kỳ) tại Trung tâm Nghiên cứu y dược học Quân sự, Học viện Quân y.

- Xử lý số liệu: bằng phần mềm thống kê y học.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN.

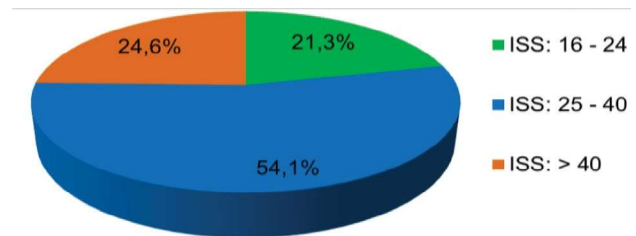
3.1. Đặc điểm chung của BN nghiên cứu:

Bảng 1. Đặc điểm chung của BN nghiên cứu (n = 61).

Đặc điểm		Số BN	Tỉ lệ %
Tuổi trung bình (năm)		35,9 ± 15,5	
Giới tính	Nam	51	83,6%
	Nữ	10	16,4%
Nguyên nhân chấn thương	Tai nạn giao thông	44	72,1%
	Ngã cao	12	19,7%
	Khác	5	8,2%
Số vùng tổn thương	2 vùng	25	41,0%
	3 vùng	27	44,3%
	4 vùng	9	14,7%

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 35,9 ± 15,5 (năm), nam giới chiếm 83,6%. Như vậy, đa số các BN đa chấn thương là nam giới và thường đang ở độ tuổi lao động. Tai nạn giao thông là nguyên nhân chủ yếu gây đa chấn thương (chiếm 72,1%); do ngã cao và nguyên nhân khác chiếm lần lượt là 19,7% và 8,2%. Kết quả nghiên cứu cho thấy, các BN có tổn thương ở 2 đến 4 vùng, không BN nào tổn thương 5, 6 vùng còn sống sót đến khi nhập viện.

- Mức độ nặng của BN đa chấn thương:



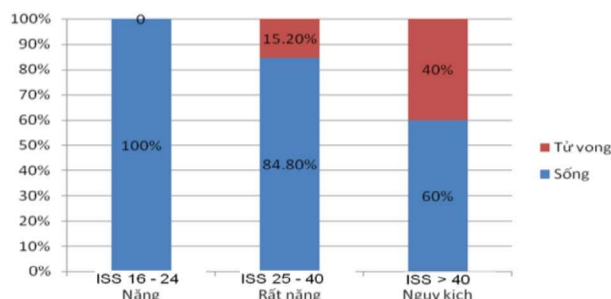
Biểu đồ 1. Tỷ lệ BN theo mức độ nặng đánh giá bằng điểm ISS:

Đánh giá độ nặng đa chấn thương bằng điểm ISS, chúng tôi thấy 78,7% BN có điểm ISS ≥ 25 (mức độ nặng và nguy kịch). Trong đó, hay gặp nhất là BN ISS từ 25-40 điểm (54,1%), tiếp đến là BN có điểm ISS > 40 điểm (24,6%), thấp nhất là BN có điểm ISS từ 16-24 điểm (21,3%).

Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Trường Giang (2007), với mức điểm ISS trung bình

là 26,6 điểm và có tới 60% BN có điểm ISS ≥ 25 [1]. Nghiên cứu của Hildebrand và cộng sự cũng cho thấy, điểm ISS trung bình ở BN đa chấn thương là $26,5 \pm 6,8$ tại Đức và $28,7 \pm 10,7$ tại Anh [5].

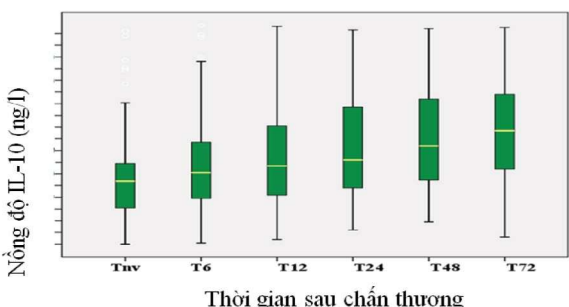
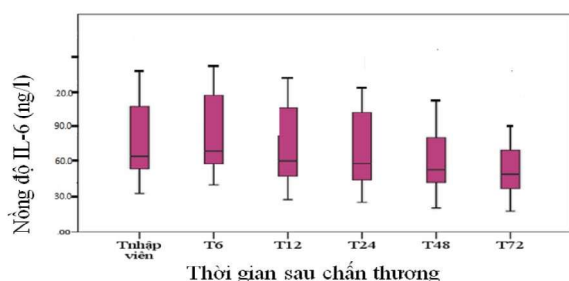
- Tỷ lệ tử vong ở các nhóm BN phân loại theo điểm ISS:



Biểu đồ 2. Tỷ lệ tử vong ở các nhóm BN phân loại theo điểm ISS.

Ở nhóm BN có ISS > 40 thì tỷ lệ tử vong là rất cao, nên tới 40,0%; BN có ISS từ 25-40, tỷ lệ tử vong là 15,2% và nhóm BN có ISS từ 16-24 không có trường hợp nào tử vong. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Trường Giang năm 2007 (điểm ISS > 27 có giá trị tiên lượng nguy cơ tử vong ở BN đa chấn thương [1]).

3.2. Sự thay đổi nồng độ IL-6, IL-10 theo thời gian sau chấn thương:



Biểu đồ 3. Sự thay đổi nồng độ IL-6, IL-10 theo thời gian sau chấn thương

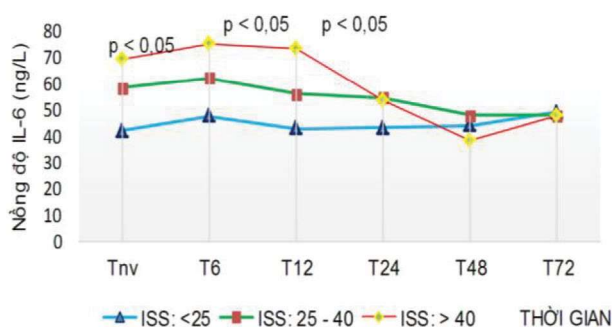
Nghiên cứu của chúng tôi thấy, nồng độ IL-6 trong huyết tương của BN đa chấn thương tăng cao tại tất cả thời điểm nghiên cứu, đạt ngưỡng cao nhất tại thời điểm 6 giờ sau chấn thương (trung bình là 64,63 ng/L) sau đó có xu hướng giảm dần

theo thời gian. Nghiên cứu của Stensballe J.L và cộng sự (2009) trên 265 BN chấn thương sau tai nạn, thấy sự gia tăng nồng độ IL-6 trong huyết thanh được đo khi đến viện và lúc 6, 12 và 24 giờ sau chấn thương, nồng độ IL-6 trung bình là 30,0 pg/ml (10,0-79,3) [8].

Nồng độ IL-10 trong huyết tương của BN đa chấn thương tăng sớm ngay sau chấn thương và tăng cao dần tại các thời điểm nghiên cứu (thời điểm 72 giờ trung bình là 246,23 ng/L). Tác giả Sapan và cộng sự nghiên cứu ở 54 BN đa chấn thương, thấy nồng độ IL-10 tăng trong khoảng 21-340,7 pg/mL (trung bình là 83,71 pg/mL) [9].

3.3. Mối liên quan giữa IL-6, IL-10 với mức độ nặng ở BN đa chấn thương theo thang điểm ISS:

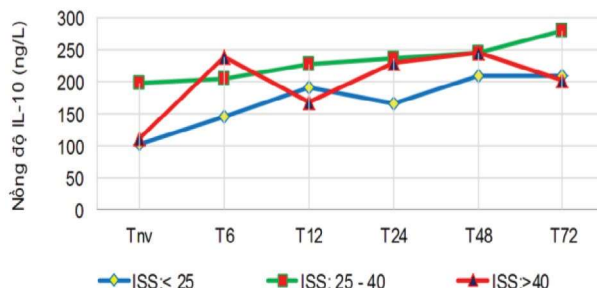
- Mối liên quan giữa nồng độ IL-6 và điểm ISS:



Biểu đồ 4. Liên quan giữa nồng độ IL-6 và điểm ISS.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, ở nhóm BN có điểm ISS càng cao thì nồng độ IL-6 trong máu càng cao, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) tại 3 thời điểm nhập viện, 6 giờ, 12 giờ (Tnv, T6, T12) sau chấn thương.

- Mối liên quan giữa nồng độ IL-10 và điểm ISS:



Biểu đồ 5. Liên quan giữa nồng độ IL-10 và điểm ISS.

Nồng độ IL-10 ở nhóm BN ISS từ 25-40 cao hơn so với nhóm ISS < 25 tại các thời điểm nghiên cứu. Ở nhóm BN ISS > 40 nồng độ IL-10 biến đổi tăng giảm không theo quy luật.

Bảng 2. Hệ số tương quan giữa nồng độ IL-6 và IL-10 với điểm ISS.

Thời điểm	IL-6		IL-10	
	r	p	r	p
Tnv	0,378	0,003	0,003	0,985
T6	0,300	0,022	-0,148	0,26
T12	0,301	0,019	-0,124	0,345
T24	0,247	0,057	-0,061	0,643
T48	0,143	0,274	-0,92	0,482
T72	0,198	0,129	-0,152	0,245

Nồng độ IL-6 có tương quan thuận với điểm ISS tại các thời điểm nhập viện, 6 giờ, 12 giờ sau chấn thương. Không thấy mối tương quan giữa nồng độ IL-10 với điểm ISS.

Như vậy, nồng độ IL-6 trong máu tăng có ý nghĩa tiên lượng mức độ nặng của BN đa chấn thương, mức tăng IL-6 tỉ lệ thuận với mức độ nặng theo bảng điểm ISS tại các thời điểm nhập viện (Tnv), 6 giờ (T6), 12 giờ (T12) sau chấn thương. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Gebhard F và cộng sự (2000), khảo sát sự thay đổi nồng độ IL-6 ở các nhóm BN đa chấn thương có mức độ tổn thương khác nhau theo bảng điểm ISS, cho thấy nồng độ IL-6 giải phóng trong máu tương quan thuận với mức độ nặng đa chấn thương từ thời điểm nhập viện đến thời điểm 12 giờ sau chấn thương ($r = 0,61$, $y = 21,6x - 95$, $n = 64$, $p < 001$, $r^2 = 0,37$) [4].

Nồng độ IL-10 tăng cao tại các thời điểm nghiên cứu, tuy nhiên, không thấy mối liên quan giữa nồng độ IL-10 với mức độ nặng của BN đa chấn thương theo điểm ISS. Tác giả Sapan và cộng sự thấy rằng nồng độ IL-6, IL-10 của BN đa chấn thương có suy đa tạng liên quan đến điểm ISS, ở mức điểm ISS = 30 sự suy giảm nồng độ IL-10 cho thấy, sự cạn kiệt đáp ứng miễn dịch của cơ thể dẫn đến suy đa tạng và tử vong [9].

4. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu 61 BN đa chấn thương, điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 3/2016 đến tháng 5/2017, kết luận:

- Sự thay đổi nồng độ IL-6, IL-10 theo thời gian ở BN đa chấn thương: nồng độ IL-6, IL-10 tăng đồng thời, sớm ngay sau chấn thương. IL-6 tăng cao nhất tại thời điểm 6 giờ (64,63 ng/L), sau đó giảm dần ở các thời điểm 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ. IL-10 tăng cao dần tại các thời điểm nghiên cứu, tại thời điểm 72 giờ sau chấn thương trung bình là 246,23 ng/L.

- Liên quan giữa nồng độ IL-6, IL-10 với mức độ nặng của BN đa chấn thương theo thang điểm ISS: tại thời điểm lúc nhập viện, 6 giờ và 12 giờ sau

chấn thương: ở nhóm BN có ISS càng cao thì nồng độ IL-6 tăng càng cao, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Có mối tương quan thuận giữa nồng độ IL-6 với mức độ nặng của đa chấn thương theo thang điểm ISS ở thời điểm nhập viện ($r = 0,378$), 6 giờ ($r = 0,300$) và 12 giờ ($r = 0,301$). Nghĩa là nồng độ IL-6 càng cao thì mức độ tổn thương của BN càng nặng. Nồng độ IL-10 trong máu tăng cao tại các thời điểm nghiên cứu, không thấy mối tương quan giữa nồng độ IL-10 với mức độ nặng theo thang điểm ISS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Nguyễn Trường Giang (2007), *Nghiên cứu giá trị của bảng điểm RTS, ISS, NISS trong phân loại, tiên lượng và điều trị BN đa chấn thương*, Luận văn tiến sĩ, Học viện Quân y, Hà Nội.
2. Baker S.P, O'Neill B, Haddon W, Jr, et al (1974), "The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care", *J Trauma*, 14 (3): p. 187-96.
3. Dekker Anne-Britt E, Krijnen, Pieta, and Schipper, Inger B, (2016), "Predictive value of cytokines for developing complications after polytrauma", *World Journal of Critical Care Medicine*, 5 (3): p. 187-200.
4. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G et al (2000), "Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans?", *Archives of Surgery*, 135 (3), 291-295.
5. Hildebrand F, Lefering R, Andruszkow H et al (2015), "Development of a scoring system based on conventional parameters to assess polytrauma patients: PolyTrauma Grading Score (PTGS)", *Injury*, 46 Suppl 4:S93-8.
6. Keel Marius and Otmar Trentz (2005), "Pathophysiology of polytrauma", *Injury*, 36 (6), 691-709.
7. Pape H.C, Lefering R, Butcher N et al (2014), "The definition of polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the new 'Berlin definition'", *J Trauma Acute Care Surg*, 77 (5), 780-786.
8. Stensballe J, Christiansen M, Tonnesen E et al (2009), "The early IL-6 and IL-10 response in trauma is correlated with injury severity and mortality", *Acta Anaesthesiol Scand*, 53 (4), 515-21.
9. Sapan H.B, Paturusi I, Jusuf I et al (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 Burns Trauma*, 6 (2), 37-43.
10. Trillat A and Patel A (1971), "Emergency therapeutic management of polytraumatized patients", *J Chir (Paris)*, 102 (3), 237-42. □