

# Biến đổi nồng độ Procalcitonine và một số Cytokine ở bệnh nhân suy đa tạng sau bỏng

*Nguyễn Như Lâm\*; Nguyễn Gia Tiến\**

## TÓM TẮT

Nghiên cứu tiến cứu trên 40 bệnh nhân (BN) bỏng nặng tại Khoa Hồi sức Cấp cứu bỏng, Viện Bỏng Quốc gia, vào viện trong 48 giờ đầu sau bỏng. Chẩn đoán suy đa tạng (SĐT) dựa theo thang điểm SOFA. Xác định nồng độ procalcitonine (PCT) và cytokine huyết thanh khi vào viện (T1) và ngày thứ 7 sau bỏng (T2), so sánh kết quả giữa 2 nhóm BN có biến chứng SĐT và không SĐT.

Kết quả: theo bảng điểm SOFA, 21 BN SĐT (52,5%). Tại thời điểm vào viện, nồng độ PCT huyết thanh ở 2 nhóm chủ yếu ở mức thấp (< 5 pg/ml), sau bỏng 1 tuần, 19/21 BN SĐT (86,36%) có mức PCT tăng cao (> 5 pg/ml), trong đó 11 trường hợp có nồng độ PCT huyết thanh > 10 pg/ml, còn ở nhóm không SĐT, chỉ có 2 trường hợp có mức PCT > 10 pg/ml (9,52%), p < 0,05. Ở những BN SĐT, nồng độ các cytokine thời điểm vào viện và 1 tuần sau bỏng cao hơn đáng kể so với nhóm không SĐT, đặc biệt là IL-2, IL-6 và TNF- $\alpha$ .

\* Từ khóa: Bỏng; Suy đa tạng; Procalcitonine; Cytokine.

## The changes of procalcitonine concentration and some cytokines in patients with postburn multiple organ dysfunction syndrome

### SUMMARY

*A prospective study was conducted on 40 severe burn patients treated at Burn ICU, National Institute of Burns in the first 48h postburns. Diagnosis of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) was based on SOFA score. Plasma concentration of procalcitonine (PCT) and cytokine were measured on admission and 7<sup>th</sup> day postburns.*

*Result: As SOFA score, MODS was determined in 21 patients accounting for 52.5%. At admission, PCT concentrations were not significantly different among two groups, but reached remarkable increase on the 7<sup>th</sup> day postburns. Meanwhile 86.36% MODS patients had PCT level above 5 pg/ml (11 patients had PCT level >10 pg/ml), only 2 non-MODS patients (9.52%) had PCT level > 10 pg/ml. Plasma cytokine concentration, especially IL-2, IL-6 and TNF- $\alpha$ . were significant higher among MODS patients at admission as well as on 7<sup>th</sup> day postburns, compared to those in non-MODS patients.*

*\* Key word: Burn; Multiple organ dysfunction; Procalcitonine; Cytokine.*

---

\* Viện Bỏng Quốc gia

Phản biện khoa học: TS. Nguyễn Đặng Dũng

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy đa tạng là một trong những biến chứng nặng nề và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở BN chấn thương, bỏng nặng. Việc chẩn đoán sớm các yếu tố dự báo nguy cơ SĐT có vai trò rất quan trọng đối với các nhà lâm sàng. Procalcitonine (PCT) là tiền chất của calcitonine - hormon của tuyến cận giáp, được xác định có vai trò ngày càng cao như là một yếu tố độc lập dự báo tình trạng nhiễm khuẩn huyết sớm, SĐT, cũng như tiên lượng BN nặng tại các khoa hồi sức cấp cứu.

Cytokine là các protein điều hoà được bài tiết bởi những tế bào miễn dịch và một số tế bào khác. Vai trò to lớn của cytokine trong cơ chế bệnh sinh SĐT đã được chứng minh. Bão cytokine (cytokine storm) là tình trạng giải phóng ồ ạt cytokine trong cả giai đoạn sớm và muộn của quá trình phát triển SĐT, gây kích hoạt quá mức quá trình viêm, thoát mạch và phá hủy các tế bào nội tạng, dẫn đến suy chức năng các tạng.

Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm đánh giá sự biến đổi của nồng độ procalcitonine và một số cytokine huyết thanh ở BN bỏng nặng có biến chứng SĐT.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu.

40 BN bỏng điều trị tại Khoa Hồi sức Cấp cứu, Viện Bỏng Quốc gia từ 01 - 08 - 2006 đến 01 - 07 - 2008, vào viện trong 48 giờ đầu sau bỏng, từ 16 - 60 tuổi, với diện tích bỏng chung  $\geq 40\%$  diện tích cơ thể, tiền sử không bị các bệnh mạn tính như tim, phổi, thận, đái đường.

### 2. Phương pháp nghiên cứu.

BN vào viện được chẩn đoán diện tích, độ sâu tổn thương bỏng, bỏng hô hấp. Tiến hành hồi sức chống sốc theo phác đồ. Theo dõi, đánh giá hàng ngày các chỉ tiêu lâm sàng và cận lâm sàng. Chẩn đoán SĐT dựa trên thang điểm SOFA (suy > 2 tạng với tổng điểm > 4) [6]. Việc cho điểm đánh giá mức độ suy các tạng được tính theo kết quả có giá trị nhất của kết quả xét nghiệm trong ngày, trong đó suy hô hấp tính theo tỷ số  $PaO_2/FiO_2$  thấp nhất, suy tuần hoàn tính theo liều dùng thuốc vận mạch cao nhất và huyết áp trung bình của động mạch thấp nhất, suy gan lấy kết quả xét nghiệm bilirubin cao nhất, suy thận lấy giá trị creatinin máu cao nhất hoặc lượng nước tiểu/24 giờ, rối loạn đông máu lấy giá trị số lượng tiểu cầu thấp nhất. Xác định nồng độ procalcitonine huyết thanh theo phương pháp bán định lượng vào thời điểm vào viện (T1) và ngày thứ 7 ngày sau bỏng (T2) tại Khoa Cận lâm sàng, Viện Bỏng Quốc gia. Nồng độ các cytokine huyết thanh bao gồm: IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , INF và GM-CSF được định lượng vào thời điểm T1 và T2 sau bỏng tại Phòng phân tích, Trung tâm Nghiên cứu Ứng dụng Sinh-Y- Dược học, Học viện Quân y. Phân tích số liệu theo chương trình Intercool Stata 9.0,  $p < 0,05$  được coi có ý nghĩa thống kê.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm BN nghiên cứu.

ĐẶC ĐIỂM	GIÁ TRỊ TRUNG BÌNH	Min - Max
Tuổi (năm)	35,36 $\pm$ 11,67	16 - 60

Tỷ lệ nam/nữ	23/17	
Diện tích bông (%)	73,50 ± 14,32	43 - 95
Diện tích bông sâu (%)	29,33 ± 12,30	0 - 70
Bông hô hấp (%)	27 (67,5%)	
Thời gian đến viện (giờ)	6,33 ± 1,30	1 - 48

BN đều bị bông nặng và rất nặng, với diện bông trung bình khoảng 73% diện tích cơ thể, diện tích bông sâu (độ IV hoặc V) gần 30% diện tích cơ thể và hầu hết bông hô hấp ở các mức độ khác nhau.

\* *Đặc điểm SĐT theo bảng điểm SOFA*: SĐT: 21 BN (52,5%); suy hô hấp: 22 BN (55%); suy tuần hoàn: 20 BN (50,0%); suy cơ quan tạo máu: 16 BN (40,0%); suy thận: 15 BN (37,5%); suy gan: 3 BN (7,4%).

**Bảng 2:** Nồng độ PCT huyết thanh tại các thời điểm.

KẾT QUẢ PCT (pg/ml)		SĐT (n = 21)		KHÔNG SĐT (n = 19)	
		n	%	n	%
< 5	T1	19	90,47	18	94,73
	T2	3	14,2	15	78,94
5 - 10	T1	3	14,2	1	5,26
	T2	8	38,09	2	10,52
> 10	T1	0	0	0	0
	T2	11	52,38	2	10,52

Tại thời điểm vào viện, nồng độ PCT huyết thanh ở 2 nhóm chủ yếu ở mức thấp (< 5 pg/ml), sau bông 1 tuần, 19/21 BN SĐT (86,36%) có mức PCT tăng (> 5 pg/ml), đặc biệt, 11 trường hợp có nồng độ PCT huyết thanh > 10 pg/ml, trong khi đó ở nhóm không bị SĐT, chỉ có 2 trường hợp có mức PCT > 10 pg/ml (10,52%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

**Bảng 3:** Nồng độ cytokine huyết thanh tại các thời điểm.

KẾT QUẢ	THỜI ĐIỂM	SĐT (n = 21)	Không SĐT (n = 19)
IL-2 (ng/ml)	T1	36,44 ± 30,49	1,56 ± 1,20*
	T2	48,60 ± 40,48	2,20 ± 1,02*
IL-4	T1	4,90 ± 2,31	0,27 ± 0,11*

(ng/ml)	T2	3,27 ± 0,46	0,47 ± 0,31*
IL-6 (ng/ml)	T1	571,64 ± 134,70	301,33 ± 53,94*
	T2	1516,79 ± 67,95	488,87 ± 315,67**
IL-8 (ng/ml)	T1	246,85 ± 311,64	200,92 ± 66,68*
	T2	455,60 ± 173,50	336,91 ± 246,62*
IL-10 (ng/ml)	T1	43,91 ± 17,91	5,26 ± 1,35***
	T2	21,88 ± 5,37	4,37 ± 2,61*
TNF- $\alpha$ (ng/ml)	T1	103,75 ± 41,72	5,75 ± 1,36*
	T2	148,30 ± 75,06	18,80 ± 12,12*
GM-CSF (ng/ml)	T1	326,23 ± 280,08	24,85 ± 12,17*
	T2	281,37 ± 118,73	35,55 ± 22,08*
IFN- $\alpha$	T1	438,87 ± 376,90	20,76 ± 6,78*
	T2	223,20 ± 138,62	51,46 ± 34,79*

(Ghi chú : \*:  $p < 0,05$  ; \*\*:  $p > 0,05$  ; \*\*\*:  $p < 0,01$ )

Nồng độ các cytokine ở thời điểm T1 đều tăng cao đáng kể ở nhóm BN SĐT so với nhóm không bị SĐT ( $p < 0,05$ ), đặc biệt là IL-2 ( $36,44 \pm 30,49$  ng/ml so với  $1,56 \pm 1,20$ ng/ml, IL-6 ( $571,64 \pm 134,7$  ng/ml so với  $301,33 \pm 53,94$  ng/ml) và TNF- $\alpha$  ( $103,75 \pm 41,72$  ng/ml so với  $5,75 \pm 1,36$  ng/ml). Đến thời điểm T2, nồng độ các cytokine này ở 2 nhóm đều tăng cao đáng kể so với thời điểm T1 ( $p < 0,05$ ), trong khi đó nồng độ các cytokine còn lại bao gồm IL-10, IL-4, GM-CSF và IFN- $\alpha$  diễn biến theo chiều ngược lại, giảm xuống. Tuy nhiên, nồng độ các cytokine này vẫn cao hơn đáng kể ở nhóm SĐT so với nhóm không SĐT ( $p < 0,05$ ).

## BÀN LUẬN

Khái niệm hội chứng suy đa tạng (MODS-Multiple Organ Dysfunction Syndrome) lần đầu tiên được Baue A.M (1975) sử dụng để mô tả những trường hợp suy giảm chức năng của nhiều tạng trong bệnh lý nhiễm khuẩn, bỏng nặng, hoặc sốc [1]. Mặc dù có rất nhiều tiến bộ, nhưng SĐT vẫn là thách thức lớn nhất hiện nay đối với y học do tỷ lệ tử vong cao, nhất là khi suy  $\geq 3$  tạng.

Procalcitonine (PCT) là tiền chất của calcitonine-hormon của tuyến cận giáp, tuy nhiên procalcitonine không chỉ được sản xuất bởi các tế bào cận giáp mà còn do nhiều loại tế bào sản xuất ra, đặc biệt là trong trạng thái viêm, nhiễm trùng do các mediator viêm kích thích, trong đó có nội độc tố và cytokine tiền viêm. Bình thường, nồng độ procalcitonine huyết thanh ở mức  $< 0,5$  ng/l với thời gian bán hủy là 25 - 30 giờ.

Nhiều nghiên cứu hiện nay đều cho thấy, nồng độ PCT tăng cao đáng kể ở BN nhiễm khuẩn nặng và được sử dụng như là một chỉ tiêu dự báo nhiễm khuẩn huyết sớm, SĐT cũng như chỉ định cho điều trị kháng sinh. Một số nghiên cứu cho thấy, thang điểm SOFA ở BN nhiễm khuẩn nặng liên hệ chặt chẽ với nồng độ PCT. Theo Castelli G.P và CS (2004), nồng độ PCT trong huyết thanh tăng cao ở BN SĐT, đặc biệt sau nhiễm khuẩn [3]. Nghiên cứu của chúng tôi thấy nồng độ PCT huyết thanh ngày thứ 7 tăng cao đáng kể.

Ngay những giờ đầu sau bỏng, hệ lưới - nội mô được kích hoạt và tiết ra các cytokine, trong đó có TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 (các cytokin tiền viêm có liên quan chặt chẽ với phản ứng viêm trong bỏng), đặc biệt ở BN có diện tích bỏng lớn. Các cytokin này trở thành yếu tố khởi động cho việc sản xuất nhiều cytokine khác liên quan đến tổn thương cơ quan trong cơn bão cytokine, bộ ba cytokine IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  cùng với độc tố bỏng gây nên hội chứng đáp ứng viêm hệ thống, rối loạn chức năng tạng và SĐT [9]. Nhiều nghiên cứu cho thấy: IL-6, TNF- $\alpha$  tăng lên ở BN bỏng. IL-6 có thể tăng lên gấp 2 - 100 lần so với bình thường, ngay cả khi chưa có dấu hiệu nhiễm khuẩn. Nồng độ đỉnh của TNF- $\alpha$ , IL-6 ở trong máu xuất hiện khoảng 4 - 5 ngày sau bỏng, mức độ tăng TNF- $\alpha$ , IL-6 có liên quan đến SĐT và tiên lượng tử vong. Nồng độ TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 ở BN được cứu sống bao giờ cũng thấp hơn ở BN tử vong [5, 8].

Theo Bumbasirevic V và CS (2005), có 2 kiểu SĐT là nguyên phát và thứ phát. Loại nguyên phát là do tác nhân gây chấn thương gây ra. Loại thứ hai là suy tạng tiến triển do đáp ứng của cơ thể đối với tác nhân chấn thương và phản ứng viêm quá mức. Loại này thường gây tăng tỷ lệ tử vong cho mỗi tạng suy lên 20%. Sau giai đoạn hồi sức, BN chấn thương/bỏng rơi vào trạng thái đáp ứng viêm quá mức và suy giảm miễn dịch trầm trọng có liên quan đến hội chứng đáp ứng viêm hệ thống SIRS và hội chứng đáp ứng kháng viêm bù trừ (CARS—compensatory anti-inflammatory syndrome). Các mediator tiền viêm được giải phóng từ những tế bào monocyte, bạch cầu, nội mô. Các cytokine (TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8) giải phóng, các yếu tố đông máu và bổ thể gây kích thích giải phóng tiếp nhiều yếu tố khác, từ đó gây rối loạn hoạt động vận mạch, rối loạn chức năng các cơ quan, dẫn đến SĐT [2].

Partrick D. A và CS (1996) so sánh 2 nhóm BN SĐT và không SĐT thấy, nồng độ IL-6 và IL-8 tăng cao đáng kể ở nhóm SĐT vào thời điểm 12 giờ và 36 giờ sau chấn thương. Nồng độ IL-6 tăng cao, kéo dài đến giờ thứ 132 sau chấn thương. Trong khi đó, nồng độ chất kết dính tăng không đáng kể và tương đương giữa 2 nhóm BN [8]. Geppert A và CS (2002) thông báo mặc dù nồng độ IL-6 giảm thấp ở BN sốc do tim, nhưng những BN này nếu có SĐT thì nồng độ IL-6 vẫn tăng cao và kéo dài [4]. So với các cytokine khác như IL-1 và TNF- $\alpha$  là 2 chất tăng cao và sớm nhất với thời gian bán hủy ngắn, nồng độ IL-6 huyết thanh tăng cao kéo dài và có thời gian bán hủy cũng lâu hơn. Lausevic Z và CS (2008) thông báo: nồng độ IL-6 và IL-10 tăng cao ngay khi vào viện ở BN SĐT, nồng độ IL-6 trong ngày đầu sau chấn thương có giá trị dự báo SĐT, mặc dù chưa có dấu hiệu lâm sàng nào [5]. Trong nghiên cứu này, nồng độ các cytokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 và TNF- $\alpha$  tăng rất cao ở thời điểm vào viện ở nhóm SĐT so với nhóm không SĐT. Nồng độ những cytokine này cũng ở mức cao hơn ở nhóm SĐT 1 tuần sau bỏng, ngoại trừ IL-10 và IL-4. Park M.S và CS (2008) phân tích hồi quy đa biến cho thấy các yếu tố độc lập dự báo nguy cơ SĐT và tử vong ở BN bỏng gồm tuổi, diện tích bỏng sâu, bỏng hô hấp, nồng độ TNF- $\alpha$ , IL-6 và IL-8 trong huyết thanh [7].

## KẾT LUẬN

Ở BN bỏng nặng có biến chứng SĐT, so với thời điểm vào viện, nồng độ procalcitonine và các cytokine huyết thanh tăng cao đáng kể ở ngày thứ 7 sau bỏng. Đồng thời, ở 2 thời

điểm này, so với nhóm BN bỏng không bị SĐT, nồng độ procalcitonine và cytokine huyết thanh, đặc biệt IL-2, IL-6 và IL-8 tăng cao đáng kể ở BN có biến chứng SĐT.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Baue AM*. Progressive or sequential systems failure: a syndrome of the 1970s. *Arch Surg*. 1975,110, pp.779-781.
2. *Bumbasirevic V, Karamarkovic A, Lesic A*. Trauma-related sepsis and multiple organ failure: Current concepts in the diagnosis and management. *Current Orthopaedics*. 2005. 19, pp.314-321.
3. *Castelli GP, Pognani P, Meisner M. et al*. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response, sepsis and organ dysfunction. *Critical Care*. 2004. R234 - R242.
4. *Geppert A, Steiner A, Zorn G. et al*. Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma level of interleukin-6. *Crit Care Med*. 2002. 30, pp.1987-1994.
5. *Lausevic Z, Lausevic M, Stankovic J, Krstic S. et al*. Predicting multiple organ failure in patients with severe trauma. *Can J Surg*. 2008. 15 (2), pp. 97-102.
6. *Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al*. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995. 7, pp.1638-1652.
7. *Park MS, Salinas J, Wade CE. et al*. Combining early coagulation and inflammatory status improves prediction of mortality in burned and nonburned patients. *Journal of Trauma*. 2008. 64, S188-S194.
8. *Partrick DA, Moore FA, Moore E. et al*. The inflammatory profile of Interleukin-6, Interleukin-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in post injury multiple organ failure. *Am J Surg*. 1996, 172, pp.425-431.
9. *Wang H, Ma S*. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *American Journal of Emergency Medicine*. 2008. 26, pp.711-715.