

ОДНОС НИВОА ЦИТОКИНА *IL6* И УЧЕСТАЛОСТИ СИСТЕМСКИХ КОМПЛИКАЦИЈА КОД ПОЛИТРАУМАТИЗОВАНИХ СА ТУПОМ АБДОМИНАЛНОМ ТРАУМОМ

Павле Д. ГРЕГОРИЋ, Ђорђе Д. БАЈЕЦ, Ана Д. ШИЈАЧКИ, Боривоје А. КАРАЦИЋ

Центар за ургентну хирургију, Ургентни центар Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САРДЖАЈ: Траума је трећи по реду узрок смрти у свим животним добима, а први у највиталнијој животној популацији. У Сједињеним Америчким Државама годишње више деце умре од последица трауме него од свих других узрока заједно. Тупа абдоминална траума заступљена је у 56 % случајева политраума свих етиологија. Код политрауматизованих са тупом абдоминалном траумом проценат системских компликација је близу 50 %, а за критично повређене тај број прелази 60 %. Цитокини имају водећу улогу у инфламаторним збивањима у току раног одговора на трауму. Њихова повишена секреција предиспонира појаву системских компликација типа *ARDS*, *SIRS* и *MODS*. Према томе, хипотеза је да праћење нивоа концентрација *IL 6* може побољшати рану дијагностику системских компликација у претклиничкој или раној клиничкој фази, када су скорови још ниски, а терапијске могућности веће. Студијом је обухваћено 35 проспективно праћених политрауматизованих пацијената са тупом абдоминалном траумом, са *ISS 18-75*. Пацијенти су обрађени стандардним дијагностичким методама, а концентрација *IL 6* је одређивана *ELISA* тестом. Добијена је сигнификантна корелација значајног пораста *IL 6* са порастом *SIRS* скорa. Корелација са *MODS* скором није сигнификантна за групу најнижих вредности *MODS* скорa, али је сигнификантна за сваку следећу групу.

Кључне речи: политраума, тупа абдоминална траума, *IL 6*, компликације.

УВОД

Политраума и тешка траума су трећи узрок смрти у савременом свету, а први међу децом и у највиталнијој животној популацији. Тупа абдоминална траума заступљена је у више од 50 % случајева политраума свих етиологија. Политраумом се сматра свака повреда која у прва 72 сата може довести до мултиплог и/или системског нарушавања физиолошких функција. Стања која настану касније сматрају се компликацијама [1]. Најтеже системске компликације политрауме су *SIRS* (синдром системског септичног одговора), *ARDS* (акутни респираторни дистрес синдром) и *MODS* (мултипла системска дисфункција). Ове компликације нарочито прате политрауматизоване са абдоминалним повредама и одговорне су за 92 % смртних исхода по надживљавању од седам дана. Први чин је стварање септичног фокуса, затим долази до бактеријске контаминације, ослобађања медијатора и метаболичке експлозије. У основи имуно-ендокриног одговора на сепсу су активација система комплемента, активација коагулационог система кинин-каликреина и ендорфиног система. *ARDS* прати тешку трауму и за њега је одговоран „ефекат филтера“. *MODS* је завршни стадијум системских компликација и још се назива „стање после компликација“. Запаљенски медијатори, у које спадају цитокини, од којих је један *IL 6*, имају следеће особине: код здравих субјеката мерљиви су у минималним концентрацијама и њихова активност може бити купирана обично сопственим рекомбинантима. Након акти-

вације дају тешке токсичне ефекте и хемодинамску нестабилност [2].

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је анализа дијагностичке и прогностичке вредности концентрација *IL 6* у раној фази по задобијеној повреди код политрауматизованих особа са тупом абдоминалном траумом. Крајњи циљ овог истраживања могао би да буде стандардизација мерења концентрације цитокина ране фазе одговора на трауму у дијагностици степена повреде и раној детекцији системских компликација.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

У раду је проспективно обрађено 35 политрауматизованих особа са тупом абдоминалном траумом у Центру за ургентну хирургију Ургентног центра КЦС. Изузети су пацијенти са тешком повредом ЦНС-а, јер чине посебан ентитет. Анализирани су степен и структура повреда, скорови, морбидитет, морталитет, леталитет и хируршке интервенције. Статистичка анализа вршена је процентним рачуном, аритметичком средњом, односно Студентовим Т-тестом у интервалу поузданости за вероватноћу $p=0,95$ (интервал у коме се очекује вредност из основног скупа са вероватноћом од 95 %). За одређивање концентрације *IL 6* у серуму користио се комерцијални реагенс. Концентрација се одређивала *ELISA* тестом, а користила су се „мултипла“ антитела. Нивон концентрације у серуму су пра-

дани	компликације +	компликације -
I	70 (52,0-92,0)	32 (21-41,5)
II	114 (68,0-140,0)	26 (17,5-29,5)
III	42 (21,5-59,0)	29 (17,5-30,5)

ТАБЕЛА 1. Евалуација IL 6 код пацијената са системским компликацијама и без њих (медијана и горња и доња вредност, pg/ml).

ћени на пријему, а затим на сваких шест сати у току прва 72 сата, када ниво концентрације IL 6 пада на нормалу.

РЕЗУЛТАТИ

Испитивана група је хомогена, а начињена је по систему случајног узорка. Група је типична јер је највећи број пацијената у трећој деценији живота. Деца су изузета, јер ISS за старост испод 12 година даје нерелевентне резултате. Животна доб пацијената кретала се од 14 до 67 година. Морбидитет је био највећи у трећој, а морталитет у седмој деценији живота. Стопа леталитета највећа је у трећој деценији. У етиологији повређивања најзаступљенији су саобраћајни удеси (65,7 %). Сви пацијенти имали су тупу абдоминалну повреду удружену са торакалним повредама, повредама екстремитета, главе и врата. Најчешћа абдоминална повреда је била руптура слезине (73 %), следе повреда јетре (9 %), повреде шупљих органа (0,5 %), повреде панкреаса (1 %), ретроперитонеалне повреде и хематоми (11 %), повреде великих крвних судова (0,5 %), повреде дијафрагме (0,5 %) и комбиноване повреде (5,5 %). Најчешћа хируршка процедура била је лапаротомија (91 %), односно торакална дренажа (55 %). SIRS је био најчешћа системска компликација (22 пацијента - 74 %), а најчешће порекло SIRS-а је абдоминално. У нашој студији у високом проценту (25 %) заступљене су и реинтервенције у абдомену, које су посебан етиолошки фактор за развој SIRS. По ISS скору, пацијенти су подељени у две групе: ISS 16-35 (тешко повређени - 65 % повређених) и ISS > 35 (критично повређени - 35 % повређених). Параметри за SIRS су праћени по SIRS скору. За вредности минутног волумена које нису могле бити егзактно одређене узета је нула, те је максимални SIRS скор у нашој групи био 12. Највише пацијената

SIRSS	концентрација IL 6		
	I дан	II дан	III дан
0-8	53	69	22,5
9-12	82	136	56

ТАБЕЛА 3. Вредности IL 6 за SIRS (по скору).

дани	преживели	умрли
I	52	92
II	68	140
III	21	59

ТАБЕЛА 2. Вредности IL 6 код умрлих и преживелих (pg/ml).

било је у групи са SIRSS 1-4, а највећа смртност је у групи SIRSS 9-12.

Најугроженији органски системи у MODS у нашој серији су ренални, респираторни и хепатални, без обзира на то да ли су примарно повређени или не. MODS је имало укупно 14 пацијената (40 %), а укупна смртност у серији је девет повређених (25 %). Клиничка вредност IL 6 у дијагностици системских компликација испитивана је одређивањем нивоа IL 6 од момента постављања сумње (када је бар један параметар SIRSS или MODSS био већи од 0). Приликом евалуације тренда концентрација IL 6 мерених по описаној шеми, констатујемо да постоји сигнификантна разлика између групе пацијената са компликацијама и без њих ($p < 0,05$) (Табела 1).

Сигнификантна је такође и разлика у концентрацијама IL 6 у групи преживелих у односу на умрле, и то у корист повишених концентрација IL 6 ($p < 0,05$) (Табела 2).

Уочава се да се појављује несигнификантан, али евидентан пораст вредности концентрације између свака два дана у току тродневног мерења. У односу на SIRSS у групи 9-12, запажа се сигнификантна разлика у концентрацијама како у односу на прве две групе, тако и по данима. У групи 0-8 запажена је сигнификантна разлика у односу на групу 9-12 ($p < 0,05$). Разлика у односу на дане у групи 0-8 сигнификантна је у односу првог и трећег дана ($p < 0,05$) (Табела 3).

У MODS су вредности IL 6 у целини повећане у односу на оне у SIRS. За разлику од концентрација IL 6 у SIRSS, вредности које се региструју у MODSS не показују корелативну сигнификантност ($p > 0,05$) (Табела 4).

ДИСКУСИЈА

Испитивана серија болесника статистички је значајна и представља репрезентативан узорак будући да верно

MODSS	концентрација IL 6		
	I дан	II дан	III дан
0-8	71	115	41
9-11	82	125	49
12-16	89	140	58

ТАБЕЛА 4. Вредности IL 6 за MODS (по скору)

одсликава популацију политрауматизованих. Скорови који су употребљени у раду (*ISS*, *SIRSS* и *MODSS*) [3] показују корелацију са уоченим клиничко-биохемијским параметрима [4].

У настанку тешких системских компликација ефекти продукције цитокиних медијатора су доказани, као и њихова међузависност са степеном тежине компликација. Системске компликације као што су *SIRS* и *MODS* и у земљама развијеног света и даље представљају проблем, а смртност је врло висока. Најефикасније лечење спроводи се када је започето практично у претклиничкој фази. У фази клиничке манифестације концентрација излучених медијатора може бити јако висока, па је у том случају њихово дејство тешко купирати, јер су се већ појавиле тешке последице на ћелијској мембрани. Тако промене које су клинички манифестне често представљају ирверзибилну или инкурабилну фазу болести [5].

SIRS и *MODS* нису догађаји него процеси. Једном покренути, њихови механизми и у случају отклањања узрочника настављају своје деловање, тако да су обе компликације, као што је доказано и за *ARDS*, у последњој четвртини пораста скорова практично нележиве. Међутим, клиничка слика је у почетку врло слабо манифестна, нарочито код политрауматизованих, где се неке фазе *SIRS*-а па и *MODS*-а приписују трауми *per se* или, пак, остају непрепознате. С друге стране, ово је златни период за отпочињање терапије и избегавање даљих компликација. Како *IL 6* представља, уз *TNF* и *IL 1*, цитокине који су активни у раној фази по доживљењу трауми, а узорци су отпорнији и концентрације више него у случају других цитокина ране фазе [6], *IL 6* је најпогоднији за праћење. Констатовали смо да су вредности концентрација *IL 6* за тешко и критично повређене значајно различите. Такође је сигнификантна разлика у концентрацијама *IL 6* код политрауматизованих са системским компликацијама и без њих. Сама абдоминална операција не доводи до значајног повећања концентрација *IL 6*, које, ако је рани постоперативни ток уредан, имају тенденцију наглог пада. *IL 6*, као покретач процеса ране фазе одговора на трауму (*acute phase reactant*) страних аутора [7], може играти суштинску улогу у процени тежине повреде и претклиничкој дијагностици раних фаза системских компликација [8]. Такође је значајна његова прогностичка улога у овим збивањима. Рутинска примена ових мерења захтева присуство искусног биохемичара у траума-тиму. На први поглед скупа, оваква дијагностика би вероватно допринела смањењу трајања хоспитализације, дуготрајне употребе скувих лекова и морталитета, што се може брзо проверити [9].

ЗАКЉУЧАК

На основу истраживања, може се закључити да:

1. концентрација *IL 6* у раној фази по повређивању може да се узме за индикатор тежине повреде,
2. концентрација *IL 6* је релевантан фактор у раној (претклиничкој) дијагностици системских компликација *SIRS* и *MODS*,
3. абдоминална интервенција не подиже вредности концентрација *IL 6*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coppa GF, Halff GA. Prediction of outcome in critically injured patient. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, pp. 673-681, Springer-Verlag, 1995.
2. Abraham E. Host defense abnormalities after trauma. Crit. Care Med. 1997; 17:934-939.
3. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. A severity of disease classification system. Crit. Care Med, 1995; 13:818-829.
4. Marshall JC. A scoring system for MODS. In: Sepsis, K. Reinhart, K. Eyrich; Springer-Verlag, Berlin, 1998.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Society of Crit. Care Med. Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit. Care Med. 1996; 20:864-874.
6. Sheldon J, Riches P, Gooding R et al. C-reactive protein and its cytokine mediators in traumatized patient with blunt abdominal injury. Clin. Chem 1999; 39/1:147-150.
7. Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N et al. Interleukin-6 as new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of Interleukin-6 and C-reactive protein after abdominal surgery. Surgery 2002; 111/2:201-209.
8. Šijački A. Respiratorna insuficijencija u teškoj traumi grudnog koša u politraumi. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet BU, 1997.
9. Kishimoto T. Biology of Interleukin-6. Blood 1999; 27:72-78.

CORRELATION BETWEEN IL 6 LEVEL AND SYSTEM-COMPLICATIONS FOLLOWING MULTIPLE TRAUMA IN PATIENTS WITH BLUNT ABDOMINAL INJURIES

Pavle D. GREGORIĆ, Đorđe D. BAJEC, Ana D. ŠIJAČKI, Borivoje A. KARADŽIĆ
Center of Emergency surgery, Emergency centre, Clinical centre of Serbia, Belgrade

Severe trauma is the third cause of death and the first one in the most vital and young population. In USA more children die of trauma than of all other causes. Blunt abdominal trauma takes 56 % cases of multiple traumas of all etiologies. Among multiple injured patients, near to 50 % have some system-complications, more of 60 % in the group of critically injured (ISS>35). Cytokines play the main role in the inflammatory reaction during the early phase response on trauma. Their secretion predicts system-complications as ARDS, SIRS, even MODS. Hypothetically, level of concentration of Interleukin-6 (IL 6) can improve methods of early diagnostic procedures for detecting SIRS and MODS, when scores are still low (preclinical level), at which stages therapy is more powerful and also cheaper. This prospective study includes 35 multiple injured persons with blunt abdominal trauma

(75>ISS>18). We have used standard diagnostic procedures. Concentration of IL 6 was detected with ELISA-test. Levels of IL 6 were significantly higher in correlation with SIRS score groups. Correlation with MODS score was not significant for the lowest scores, but IL 6 showed significant higher levels in the second and the third MODS score group.

Key words: multiple trauma, blunt abdominal trauma, Interleukin-6, complications.

Pavle GREGORIĆ
Centar za urgentnu hirurgiju,
Pasterova 2, 11000 Beograd
Tel: 011 361 84 44/2260, 2296