

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREŞTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***CORELAȚII BIOCHIMICE ȘI
TERAPEUTICE LA PACIENȚII
POLITRAUMATIZAȚI CU FRACTURI***

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. MARIA GREABU**

**Student-doctorand:
DORIANA LUPESCU**

2018

CUPRINS

Introducere.....	pag.1
I. Partea generală.....	pag.7
1 Politraumatisme- principii.....	pag.7
1.1 Definiția politraumatismului. Scorurile traumaticice.....	pag.7
1.2 Elemente de fiziopatologie în politraumatisme.....	pag.11
1. Mecanismele pro- și anti-inflamatorii.....	pag.11
2. Coagulopatia acuta post-traumatica.....	pag.18
2. Markeri biochimici cu semnificatie clinica in politraumatisme.....	pag.25
3. Impactul profilului biochimic asupra tratamentului la politraumatizatii cu fracturi- metodele de Damage Control.....	pag.49
II. Contributia personala	
4. Ipoteza de lucru si obiectivele generale	pag.65
5.Metodologia generala a cercetarii.....	pag.70
6. Studiul 1- Descrierea profilului fracturilor la politraumatizati din punct de vedere al semnificatiei markerilor biochimici.....	pag.72
6.1.Introducere.....	pag.72
6.2.Material și metodă.....	pag.72
6.3.Rezultate.....	pag.73
6.4. Discutii.....	pag.77
6.5. Concluzii de etapa.....	pag.78
7. Studiul 2 - Descrierea profilului biochimic al pacientilor politraumatizati cu fracturi de bazin pentru identificarea unor markeri biochimici cu semnificatie terapeutica.....	pag.79
7.1.Introducere.....	pag.79
7.2.Material și metodă.....	pag.79
7.3.Rezultate.....	pag.84
7.4. Discutii.....	pag.106
7.5. Concluzii de etapa.....	pag.106
8. Studiul 3 - Descrierea profilului biochimic al pacientilor politraumatizati cu fracturi de diafiza femurala pentru identificarea unor markeri biochimici cu semnificatie terapeutica.....	pag.109
8.1.Introducere.....	pag.109

8.2.Material și metodă.....	pag.109
8.3.Rezultate.....	pag.112
8.4. Discutii.....	pag.129
8.5. Concluzii de etapa.....	pag.130
9. Cazuri clinice demonstrative.....	pag.132
10. Concluzii si contributii personale	pag.192
Lista abrevierilor.....	pag.198
Bibliografie.....	pag.200
Anexe	

INTRODUCERE

Una dintre caracteristicile medicinii moderne este reprezentată de schimbări majore în domeniul traumatologiei: din punct de vedere epidemiologic, asistăm la creșterea, în ultimii ani, a numărului de traumatisme cu energie înaltă, consecutive schimbărilor din stilul de viață - activitatea curentă implică deplasări dese, deplasarea se face cu vehicule cu viteză din ce în ce mai mare, locurile de muncă cu risc sunt din ce în ce mai frecvente, iar escaladarea conflictelor umane și activităților teroriste sporește numărul victimelor generate de dezastrele naturale.

Toate acestea au în comun leziuni severe și care afectează organe multiple, categoria de afecțiuni în care gravitatea atinge cote maxime fiind cea a politraumatismelor, caracterizate în primul rând prin punerea în pericol a vieții pacientului nu numai imediat după accident, dar și la distanță, datorită particularităților fiziopatologice, aspecte care sunt cu atât mai importante, cu cât afectează pacienți tineri. În rândul supraviețuitorilor, politraumele se caracterizează prin morbiditate semnificativă, durată lungă de spitalizare, necesitatea unui număr considerabil de intervenții chirurgicale, precum și a unor îngrijiri complexe, și, nu în ultimul rând, o incidență considerabilă a complicațiilor și sechelelor.

Aspectele prezentate anterior sunt cauza creșterii cheltuielii sociale cauzate de această categorie de pacienți, dar și un impediment fundamental în ceea ce privește reinserția lor socio-profesională, reflectată direct asupra familiilor și a colectivelor din care fac parte, generând astfel serioase perturbări socio-economice.

În același timp, medicina modernă desfășoară o activitate susținută de cercetare pentru ameliorarea tuturor dezechilibrelor aferente politraumelor, activitate în care sunt angrenați atât clinicieni, dar și specialiști din cercetarea clinică, de laborator și fundamentală, având în vedere multiplele aspecte încă neelucidate în acest domeniu. Deși nu s-a ajuns la un consens asupra definiției politraumei, profilul fiziopatologic al politraumei este abordat într-o manieră unitară de către literatura de specialitate. Cu toate acestea, există un aspect fundamental care suscita interesul, nefiind pe deplin clarificat, și anume stabilirea unor repere obiective individuale pe baza căror să se delimitizeze etapele terapeutice în politraumă; ghidurile de tratament existente oferă o serie de reguli generale, dar fără a indica repere în funcție de care să se stabilească, în cazul fiecărui pacient, indicația terapeutică într-un anumit moment evolutiv.

Motivația alegerii temei prezentei lucrări de cercetare constă în necesitatea identificării unor potențiale criterii individuale obiective pe baza cărora să se desfășoare diferitele etape terapeutice, având în vedere faptul că specialitatea de anestezie și terapie intensivă (ATI) este implicată activ în tratamentul politraumatismelor, în toate etapele acestora. Rolul medicului ATI este acela de a evalua permanent acești pacienți în ansamblul lor lezional și de a stabili, în cadrul echipei pluridisciplinare, magnitudinea impactului asupra organismului a fiecărui eveniment (fie el traumatic sau terapeutic) în aşa fel încât pentru pacient acesta să reprezinte un beneficiu.

În acest context, studiind fiziopatologia politraumatismelor, importanța prezentei cercetări doctorale constă în faptul că, bazându-se pe elemente de cercetare fundamentală, își propune să abordeze aspecte cu profundă importanță practică, acestea putându-se ulterior reflecta în scăderea mortalității și morbidității la politraumă. Având în vedere caracteristicile epidemiologice, aşa cum se va arăta în prezenta teză, tema este deosebit de actuală pentru toate sistemele de sănătate și asistență socială, și se încadrează în preocupările internaționale, europene și mondiale - nu întâmplător, ultimele manifestări științifice ale societăților de traumă și chirurgie de urgență au stabilit această temă ca fiind prioritară, iar Societatea Europeană de Trauma și Chirurgie de Urgență (ESTES - European Society of Trauma and Emergency Surgery) are o secțiune dedicată politraumatismelor; la acestea se adaugă particularitățile naționale și locale, iar Spitalul Clinic de Urgență (a cărui cazuistică a fost studiată) reprezintă una dintre unitățile etalon în tratamentul politraumei, al cărui colectiv este interesat de toate aspectele care vizează îmbunătățirea tratamentului acestor pacienți.

Problema majoră de cercetare abordată este reprezentată de carențele cu care se confruntă la ora actuală algoritmurile de diagnostic și tratament în politraumatismele cu fracturi referitor la tipul de tratament în urgență și stadializarea tratamentului ulterior.

Scopul acestei cercetări științifice este integrarea corelațiilor biochimice în algoritmul de tratament al politraumatizaților cu fracturi pentru scăderea mortalității și incidenței complicațiilor, cerință generată de: insuficienta codificare a evoluției politraumelor, de lipsa unor cercetări care să abordeze impactul tratamentului asupra politraumatizaților, în special în dinamica evoluției acestei categorii de pacienți, dar mai ales de lipsa unui algoritm de diagnostic și tratament aplicabil tuturor serviciilor de traumatologie din țara noastră, care să includă principalele criterii în funcție de care se structurează etapele de evaluare clinică și paraclinică și tipurile de tratament aplicabil în fiecare dintre etapele evolutive.

Prezenta cercetare doctorală își propune să definească profilul biochimic al politraumatizatului, inclusând parametrii biochimici absolut obligatorii pentru monitorizarea politraumei, și să identifice potențiali markeri biochimici cu valoare terapeutică, aceștia fiind acele substanțe ce pot indica momentul în care pacientul politraumatizat este apt pentru o anumită etapă de tratament și tipul de tratament consecutiv căruia beneficiile sunt mai mari decât riscurile.

Pentru îndeplinirea acestor obiective, prezenta cercetare doctorală își propune să cerceteze ipoteza potrivit căreia există parametri biochimici care pot fi *corelați cu evoluția* pacientului politraumatizat și care pot fi folosiți pentru a *conduce tratamentul* politraumatizatului.

În ceea ce privește stadiul cunoașterii actuale, prezenta cercetare doctorală prezintă câteva aspecte esențiale în fiziopatologia politraumei, pornind de la cele două fenomene majore: Sindromul de Răspuns Inflamator Sistemnic (SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome) și Sindromul de Răspuns Antiinflamator Compensator (CARS - Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome). Etiopatogenia SIRS este deosebit de complexă, esențiale fiind eliberarea de markeri (proteine) de fază acută (APP) și secretia de citokine, iar în ceea ce privește CARS, componenta anti-inflamatorie, aceasta constă în producerea, de către organism, a unor mediatori anti-inflamatori, dintre care cei mai importanți sunt: IL-4, IL-10, IL-13, TGF-β, la care se adaugă acțiunea duală a IL-6 (pro- și anti-inflamatorie). Este foarte important ca între SIRS și CARS să existe un echilibru, întrucât, dacă procesele din CARS duc la o stare de hipo-inflamație, se ajunge la o imuno-supresie post-traumatică, ce crește susceptibilitatea la infecții. Aceste elemente stau la baza descrierii profilului biochimic al politraumatizatului, de mare importanță pentru descrierea întregii fiziopatologii a acestei categorii complexe de pacienți.

Având în vedere frecvența leziunilor osteo-articulare în politraume, dar și impactul sistemic al leziunilor și tratamentului acestora, a fost efectuat pentru verificarea ipotezelor de lucru un studiu prospectiv inclusând pacienții politraumatizați cu fracturi, internați în Clinica de Ortopedie și Traumatologie a Spitalului Clinic de Urgență București în perioada 01.12.2014-01.12.2017, cazurile fiind analizate din punct de vedere al unor criterii complexe: demografice, de scoruri traumatische, stabilitatea inițială (stabil, borderline, instabil, *in extremis*), tipul de tratament inițial al fracturii respectiv Early Total Care (ETC) sau Damage Control Surgery (DCS), profilul biochimic de inflamație acută și complicațiile sistémice mergând până la deces.

Tratamentul și monitorizarea pacienților, dar și analiza specifică a datelor și rezultatelor statistice au fost efectuate corespunzător colaborării interdisciplinare absolut necesare la acești pacienți; polimorfismul lezional necesită o echipă multidisciplinară, în care medicul ATI colaborează cu chirurgul generalist, chirurgul ortoped, chirurgul plastician și ceilalți specialiști, aspect ce corespunde datelor reflectate de prezenta cercetare doctorală, în care a fost în amănunt analizată activitatea a cel puțin două specialități (Anestezie - Terapie Intensivă și Ortopedie - Traumatologie), în conformitate cu normele de etică medicală.

Rezultatele obținute au reflectat următoarele aspecte cu semnificație terapeutică:

- parametrii biochimici analizați pot fi *corelați cu evoluția* pacientului politraumatizat, astfel încât ei pot fi utilizati ca sisteme de monitorizare; având specificități și sensibilități diferite, utilizarea lor în ansamblu poate da o imagine coerentă, fără a se putea afirma cu certitudine o semnificație globală a vreunui dintre aceștia; există corelații care asociază anumiți markeri cu anumite tipuri de complicații, și acestea trebuie utilizate pentru luarea măsurilor de prevenție în direcția indicată de modificările patologice ale acestor markeri;

- există o serie de markeri biochimici care pot fi folosiți pentru a *conduce tratamentul* politraumatizatului, în sensul că, în funcție de evoluția acestora, se poate stabili dacă momentul unui anumit gest terapeutic este optim sau care ar trebui să fie amplarea acestuia pentru ca organismul să nu îl perceapă ca pe o traumă suplimentară; astfel, prezenta cercetare doctorală se poate concretiza prin identificarea markerilor care ar putea fi introdusi în algoritmul terapeutic, atât pentru a stabili tipul de tratament inițial (ETC sau DCS), cât și momentul și tipul tratamentelor chirurgicale ulterioare.

Așadar, ceea ce este esențial este, în primul rând, a stabili modalitatea de stabilizare în urgență a fracturilor, fie Damage Control, fie Early Total Care (stabilizarea definitivă de la început a fracturilor); ulterior, problemele care trebuie rezolvate se referă la stabilirea momentului osteosintezei definitive și a tipului acesteia, în cazul în care Damage Control a fost opțiunea inițială sau stabilizarea a fost amânată până la stabilizarea pacientului.

Prezentul proiect de cercetare se referă tocmai la identificarea unei potențiale corelații care să permită folosirea profilului biochimic al pacientului la monitorizarea și etapizarea tratamentului politraumatizatului cu fracturi.

Modul de obținere al datelor a fost complex, acesta cuprinzând ca surse de date documentele medicale ale pacienților - foi de observație, analizele de laborator, consulturile de specialitate, medicația și evoluția pacienților, precum și toate investigațiile imagistice ale

paciенtilor sau alte investigații paraclinice. Datele obținute au fost analizate diferit pentru fiecare dintre ipotezele de studiu, prin metode statistice în aşa fel încât să se realizeze loturi de pacienți cu caracteristici comune, analizați după criterii comparabile.

Dintre elementele care pot reprezenta limitări potențiale ale studiului reținem faptul că prezenta cercetare își propune monitorizarea globală a complicațiilor, fără a stabili o legatură de cauzalitate între un anumit marker și un anumit tip de complicații, precum și faptul că tema prezentei cercetări se referă la etapizarea tratamentului, nu la identificarea tipurilor de complicații.

Având în vedere faptul că problematică prezentei lucrări de cercetare doctorală efectuată în domeniul biochimiei este de interes pentru mai multe specialitați clinice, implicate în tratamentul politraumei, dintre care sunt de subliniat: anestezie-terapie intensivă, ortopedie-traumatologie, medicină de laborator, o serie de aspecte rezultate pe parcursul cercetării au fost discutate în cadrul comunităților științifice din aceste domenii, în scopul aprecierii semnificației și validității lor, dar și al asigurării unui curs concordant cu practică clinică al prezentei cercetări. În acest mod, pe lângă elementele ce definesc stadiul cunoașterii actuale, așa cum sunt reflectate în literatura de specialitate, problemele practicii curente subliniate de specialiștii din domeniile menționate anterior au orientat prezenta cercetare spre aspecte cu semnificație clinică directă majoră.

În aceste condiții, pe lângă prezentarea rezultatelor cercetării (conform documentelor conexe) în articole și lucrări științifice, rezultatele validate statistic ale prezentei cercetări pot fi introduse în protocoalele de tratament ale politraumei; în același timp, considerăm că prezenta cercetare oferă posibilitatea și creează necesitatea continuării cercetării în domeniu în vederea identificării corelațiilor *specifice* pentru fiecare dintre markeri și fiecare etapă a politraumei.

Răspunzând unei necesități acute actuale, prezenta cercetare doctorală își propune să fie o contribuție la efortul medicinii moderne de a îmbunătăți supravietuirea și calitatea vieții pacienților politraumatizați, confirmând necesitatea abordării interdisciplinare a patologiei, precum și o nouă demonstrație a importanței cercetării fundamentale în îmbunătățirea algortimurilor terapeutice.

Doresc să mulțumesc Dnei. Prof. Univ. Dr. Maria Greabu, coordonatorul acestei lucrări, pentru modul în care m-a îndrumat și m-a susținut să realizez această cercetare în conformitate cu standardele de calitate și etică profesională ale Școlii Doctorale a Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București. Doresc să îi mulțumesc în

mod deosebit pentru felul în care, fiind la inceputul carierei mele, mi-a îndrumat pașii astfel încât să pot aborda această temă ce reflectă importanța, pentru clinician, a cunoașterii reperelor biochimice, și necesitatea abordării interdisciplinare în medicină.

De asemenea, doresc să mulțumesc colectivului Clinicii de Ortopedie și Traumatologie a Spitalului Clinic de Urgență Bucuresti, pentru felul în care am putut aborda aceasta patologie, atât de complexă, a politraumatismelor, pentru posibilitatea de a vedea modul în care o echipă multidisciplinară poate salva viețile unor oameni aflați în situații critice și pentru oportunitatea de a verifica ipotezele de lucru propuse în activitatea clinică reală. Doresc să mulțumesc Șefului Clinicii, Dl. Prof. Dr. Gheorghe Ion Popescu, pentru atmosfera caldă și colegială pe care am simțit-o în Clinică și care m-a ajutat în desfasurarea acestei cercetări, cu o temă dificilă, dar de o frumusețe aparte.

I. PARTEA GENERALĂ

1 Politraumatisme - principii

I.1 Definiția politraumatismului. Scorurile traumaticice

Datorită polimorfismului lezional, dar și evoluției extrem de variabile a pacienților cu afecțiuni traumaticice multiple, definiția politraumei continuă să suscite discuții, în primul rând deoarece în contextul traumatologiei actuale a crescut considerabil frecvența cazurilor cu asocieri lezonale multiple produse de energii traumaticice înalte, cu mortalitate și morbiditate semnificativă.

În ceea ce privește patologia traumatică, există o serie de entități ce descriu asocieri lezonale, dar semnificația acestora este diferită:

- Polifracturat - termenul definește asocierea la același pacient a mai multor fracturi
- Policontuzionat - se referă la un pacient care a suferit mai multe leziuni prin mecanism direct, fără a surveni însă fracturi sau leziuni ale organelor viscerale
- Politraumatizat - este forma cea mai severă a asocierilor lezonale traumaticice, care, indiferent de controversele privind definiția, are drept caracteristică potențialul letal al traumei, întrucât este afectat cel puțin un organ considerat vital; încadrarea corectă a pacientului în una dintre cele trei categorii este esențială din perspectiva protocolului terapeutic, mai ales atunci când este pusă în pericol viața pacientului.

Diagnosticul de politraumatism trebuie stabilit pe baza unor criterii obiective, reproductibile și acceptate de specialiștii în traumă, motiv pentru care este necesară codificarea leziunilor. Acest deziderat a dus la apariția scorurilor traumaticice [1], care au rolul de a exprima atât gravitatea leziunilor, cât și, uneori, potențialul letal al acestora .

SCORURILE TRAUMATICE

Pentru evaluarea severității oricărui traumatism, în scop prognostic și terapeutic, au fost descrise scalele și scorurile traumaticice; acestea se structurează pe baza anumitor criterii și, ceea ce trebuie subliniat, încă nu s-a reușit realizarea unui scor unic, dată fiind varietatea aspectelor ce influențează evoluția politraumatismului.

a. Descrișă pentru prima dată în 1969 [2], în Journal of the AMA, scala AIS, numită *Abreviated Injury Scale* - a fost realizată de către Association for the Advancement of Automotive Medicine, fiind utilizată pentru codificarea leziunilor rezultate din accidente rutiere; reactualizată în 1990 pe baza corelațiilor cu evoluția clinică, este considerată a reflecta satisfăcător severitatea lezională. Ca principiu, pentru descrierea oricărei leziuni, AIS folosește un cod digital de formatul abcdef.g (6 cifre, punct încă o cifră), în care:

- Prima cifră este codul de regiune (1-cap, 2-față, 3-gât, 4-torace, 5-abdomen, 6-coloană, 7-membrele superioare, 8- membrele inferioare, 9-nespecificat)

- A doua cifră este tipul de structură afectată: 1- toate structurile, 2-vasele, 3- nervii, 4- organele (inclusiv mușchii/ligamentele), 5- scheletul-oase, articulații, 6- doar cerebral, cu pierderea cunoștinței

- Următoarele cifre reprezintă specific structura afectată și porțiunea acesteia

- Cifra de după virgulă reprezintă severitatea afectării diferitelor părți ale corpului, organe și sisteme, pe o scală între 1-6, AIS (*Abreviated Injury Score*), care este corelată cu probabilitatea de deces după cum urmează:

- 0 – fără leziune- 0% probabilitate de deces
- 1 – leziune minoră- probabilitate de deces 1-2 %
- 2 – leziune moderată- probabilitate de deces 8-10 %
- 3 – leziune importantă („serious”)- probabilitate de deces 5-50 %
- 4 – leziune severă- probabilitate de deces 5-50 %
- 5 – leziune critică- probabilitate de deces 100 %
- 6 – gravitate maximă, potențial letal (de nesupraviețuit).

AIS nu reprezintă o descriere în modul absolut a severității traumatismului, ci mai degrabă impactul acestuia din punct de vedere al riscului letal, din acest punct de vedere diferența dintre AIS 1 și AIS 2 fiind mult mai puțin alarmantă decât între AIS 5 și AIS 6.

Există multe similitudini între scala AIS și aşa numita Organ Injury Scales a Asociației Americane de Chirurgie de Traumă. [3]

b. Pe baza AIS se construiește ISS (*Injury Severity Score*), care reprezintă suma pătratelor celor mai ridicate valori ale AIS în cele mai afectate trei regiuni ale corpului [4]. Împreună cu vârsta pacientului, ISS reprezintă un bun indicator de prognostic pentru mortalitatea post-traumatică. Pentru a calcula, se delimitizează șase regiuni corporale: cap și gât, față (scheletul feței, nas, gură, ochi, urechi), torace (incluzând coloana toracală și diafragmul), abdomenul (organele abdominale, inclusiv cele pelvine și coloana lombară), extremitățile și pelvisul osos și părțile externe ale corpului [5].

Pentru a calcula ISS, se iau, aşadar, valorile cele mai mari ale AIS în cele mai afectate (trei) regiuni ale corpului, aşa cum au fost descrise anterior, denumite *a*, *b* și *c* și se calculează *ISS după formula*:

$$ISS = AIS(a)^2 + AIS(b)^2 + AIS(c)^2$$

Atunci când AIS este 5 în cele mai afectate 3 regiuni, se obține un ISS de 75, considerată valoare maximă; de asemenea, automat ISS este considerat ca fiind 75 dacă există o regiune cu AIS de 6, adică cu o leziune de nesupraviețuit, situație în care codificarea se oprește aici, măsurile medicale fiind considerate ca fiind insuficiente.

În ceea ce privește valoarea predictivă a ISS, studiile o consideră discutabilă, nu numai pentru că ISS nu prezintă o viziune sistemică (deși construită pe baze anatomiche), dar este extrem de susceptibilă de a fi influențată de orice eroare în calcularea AIS; în pofida acestor aspecte, se opinează că ISS poate fi corelat aproximativ liniar cu mortalitatea, morbiditatea și durata spitalizării pacientului[6].

Ulterior, și alte scoruri au fost succesiv descrise: NISS (The New Injury Severity Score), RTS – *Revised Trauma Score*, GCS (Glasgow Coma Scale), APACHE - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*, TRISS (*Trauma and Injury Severity Score*) – ce reprezintă o metodologie de calcul a probabilității de supraviețuire, ASCOT (*A Severity Characterization of Trauma*) – reprezintă îmbunătățiri ale scorurilor clasice, care tind să compenseze dezavantajele menționate anterior [7].

Utilitatea acestor scoruri este stabilită funcție de capacitatea lor de a stratifica evoluția pacientului și de a contribui la evaluarea diferitelor tipuri de intervenții terapeutice, dar și la definirea politraumatismului, neexistând un consens deplin în acest domeniu.

Astfel, în anii 70, prima definiție a fost cea din literatura germană, care a folosit termenul de «multiple trauma» [8]; ulterior, Baker [9], a propus ISS drept criteriu. Deși controversele au continuat, cea mai utilizată definiție este cea stabilită de Societatea Germană de Chirurgie de Traumă, care descrie politraumatismul drept o ASOCIERE de

leziuni, din care *cel puțin două combinate au potențial vital SAU un ISS mai mare sau egal cu 16* [1].

Alți autori (Nerida, Balogh) [10,11] definesc politrauma drept o asociere lezională cu AIS>2 în cel puțin două regiuni ale corpului, însotite de una sau mai multe dintre următoarele: hipotensiune, acidoză, coagulopatie, alterarea nivelului de conștiință, iar Pape [12] propune o serie de elemente reunite sub termenul de “Berlin Criteria” care încă necesită validarea prin experiența traumatologică.

Întrucât scopul acestei lucrări nu este definirea politraumatismului, nu vom aprofunda această problemă, dar acest aspect este relevant pentru tema aleasă întrucât generarea lotului de studiu prin aplicarea criteriilor de includere și excludere presupune stabilirea unor criterii unice pe baza căror pacienții să fie etichetați drept “politraumatisme”, putând astfel fi evaluate din perspectiva temei alese.

1.2 Elemente de fiziopatologie în politraumatisme

Fiziopatologia politraumei este deosebit de complexă, suscînd interesul comunității științifice medicale sub variate aspecte; din aceste considerente, vor fi analizate o serie de aspecte ce se coreleză direct cu tema prezentei cercetări doctorale, fără a realiza o descriere exhaustivă a acestora. În acest scop, vor fi prezentate principalele coordonate ale cunoașterii actuale privind două aspecte ale fiziopatologiei politraumatismului: mecanismele pro- și anti-inflamatorii, precum și coagulopatia acută post-traumatică.

1.2.1 Mecanismele pro- și anti-inflamatorii

Orice traumă, indiferent de amploare și localizare, generează un răspuns inflamator local, cu atât mai amplu cu cât energia agentului traumatic este mai mare. Pe lângă răspunsul local, trauma produce ceea ce literatura de specialitate denumește *Reacție Sistemă Post-Agresivă (RSPA)*, care constă în totalitatea fenomenelor induse de reacția neuro-endocrinoumorală declanșată de traumatism. Amploarea RSPA depinde de interacțiunea dintre energia agentului traumatic și rezistența organismului, traumatisme soldate cu același tip de leziune declanșând reacții diferite la pacienți cu stări de sănătate diferite, sau chiar la pacienți aparent sănătoși. În situația traumelor izolate, există un singur lanț fiziopatologic ce poate evoluă diferit în funcție de particularitățile organismului; în situația politraumatismului, este important de subliniat faptul că fiecare traumă consecutivă acțiunii agentului traumatic induce propria sa reacție sistemică, mai amplă sau mai puțin amplă. Deși nu există o relație evident cuantificabilă, Scorul Traumatic Prescurtat (AIS - Abbreviated Injury Score) poate fi considerat un indicator indirect al amplitudinii RSPA.

În situația fracturilor diafizare izolate, acestea pot genera două situații:

- Impactul sistemic al fracturii, în situația unei reactivități normale, este minor - este cazul fracturilor necomplicate de membru superior, gleznă și picior, care generează stimuli nociceptivi, dar fără impact hemodinamic semnificativ și fără a afecta homeostasia organismului;
- Impactul sistemic al fracturii, chiar în situația unei reactivități normale, este unul semnificativ, cu apariția unui dezechilibru sistemic reprezentat de RSPA și răspunsul la aceasta; este situația fracturilor de femur și uneori de gambă, precum și a fracturilor instabile de bazin, care nu numai că declanșeză o reacție amplă, dar pot pune viața pacientului în pericol [13-14].

Caracteristicile evolutive ale RSPA la politraumatizați sunt generate de următoarele elemente, ce reprezintă de fapt, definiția politraumei:

- asocierea a cel puțin două leziuni, din care cel puțin una are potențial vital,
- severitate lezională mare, concretizată într-un Scor de Severitate a Injuriei (ISS – Injury Severity Score) peste valoarea de 16 (fără să existe un consens deplin asupra acestei valori-prag),
- apariția unui Sindrom de Răspuns Inflamator Sistemic (SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome), care este generat de leziunile asociate, fiind o modalitate particulară de reacție, însă nu reprezintă o însumare a RSPA individuale, ci este rezultatul interacțiunii acestor reacții, ce se potențează reciproc; mai mult decât atât, SIRS poate afecta organe și sisteme care nu sunt afectate de trauma inițială, ci suferă numai prin această verigă fiziopatologică, dar afectarea este atât de puternică încât poate conduce la insuficiență organică multiplă (MSOF - Multiple System Organ Failure), cu decesul pacientului [15-16].

Profilul fiziopatologic al politraumatismului

Pentru a descrie caracterul evolutiv specific politraumei, dar și severitatea leziunilor inițiale, se folosește termenul de „First hit” [17] pentru a denumi agresiunea primară; aceasta declanșează fenomene complexe umorale, imune, endocrine, metabolice, dar și celulare, care au ca numitor comun inflamația. Complexitatea fenomenelor și a elementelor implicate este schematic reprezentată în Figura 1.1. În situația politraumei există două componente inflamatorii:

1. Reacția inflamatorie exacerbată precoce, termenul consacrat fiind Sindromul de Răspuns Inflamator Sistemic (SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome); de persistență acesteia sunt legate cele mai importante complicații ale politraumei: cele septice și cele organice, acestea conducând la apariția insuficiențelor de organ, adică a afectării secundare a unor organe (plămân, ficat, rinichi) izolat sau asociat, cea mai gravă situație fiind Insuficiența Organică Multiplă, descrisă de mai mulți termeni (MSOF = Multiple System Organ Failure, MOF = Multiple Organ Failure, MODS sau MSOD = Multiple System Organ Dysfunction), toți termenii semnificând deteriorarea funcțională și apoi organică a respectivelor organe, care, de cele mai multe ori, are risc vital [18-19].

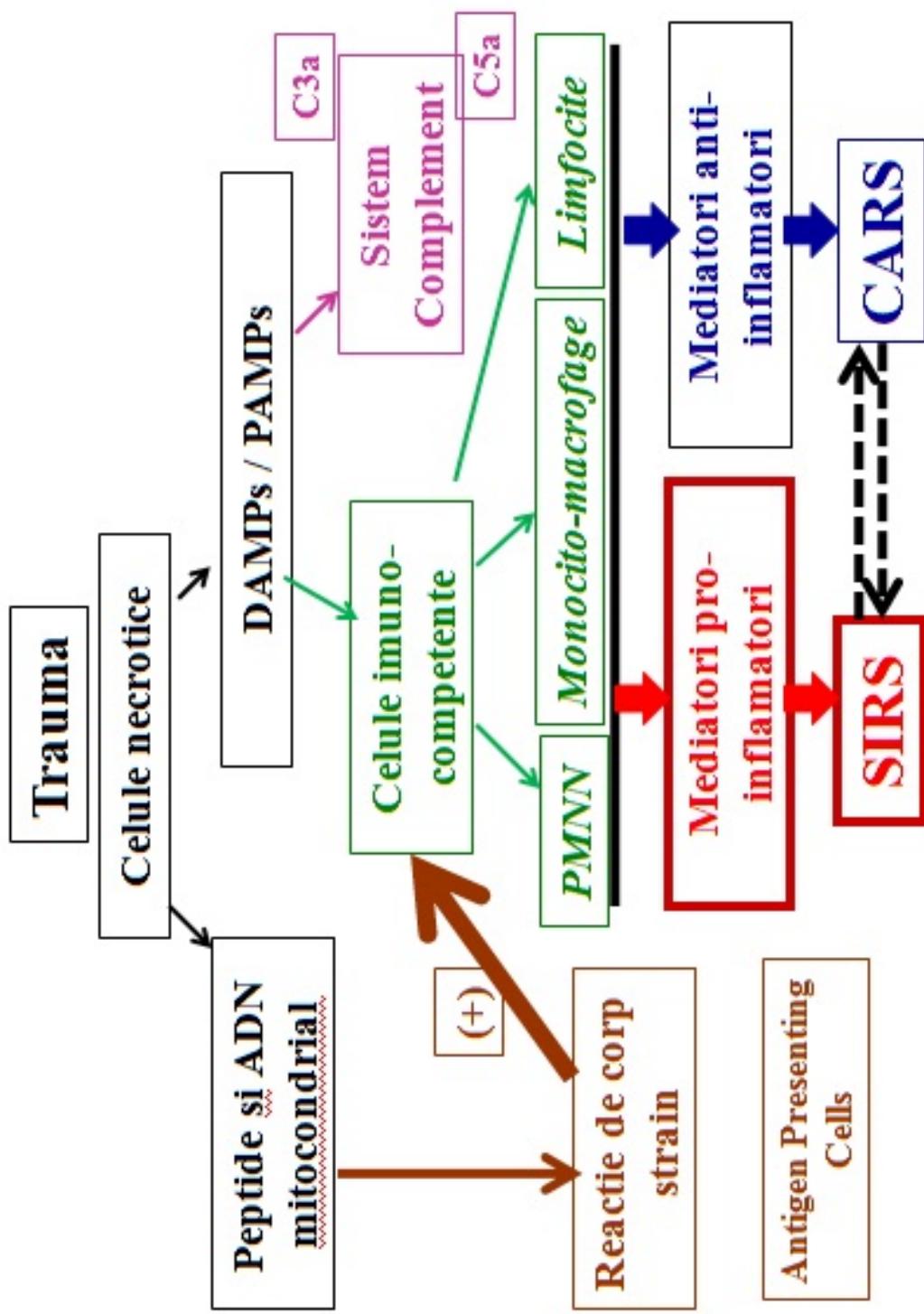


Figura 1.1 - Mecanisme fiziopatologice în politraumă

2. Opunându-se fenomenelor din cadrul SIRS, apare ceea ce literatura denumește Sindrom de Răspuns Antiinflamator Compensator (CARS - Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome), care cuprinde totalitatea fenomenelor prin care organismul tentează restabilirea homeostaziei. Cu toate că pare un mecanism favorabil, CARS este folositor organismului în anumite limite, însă inflamația are efecte negative, dar inițiază și răspunsul imun. Dacă însă inflamația este supresată în întregime (aspect către care tinde CARS), atunci și înțierea răspunsului imun are de suferit, și se poate ajunge la o stare de imuno-paralizie, care duce la creșterea riscurilor septice întrucât inhibă mecanismele de reacție ale organismului, astfel încât expune pacientul acțiunii germenilor patogeni [17-19].

În evoluția politraumei, nu există o demarcație foarte clară din punct de vedere temporal între SIRS și CARS întrucât ele nu se succed, ci coexistă, și raportul dintre ele variază, fiind de obicei complementar; în acest context, pot surveni interferențe care să agraveze tulburările deja generate de traumă, care agravează SIRS, și care sunt denumite generic "second hit" [17].

În cele ce urmează, fără a face o prezentare exhaustivă a fiziopatologiei politraumei, vor fi prezentate aspectele legate de tema aleasă privind:

A. **Markerii biochimici** ai răspunsului sistemic pro-inflamator

Reacția inflamatorie sistemică este un fenomen declanșat de leziunile post-traumatice, deci dependent de intensitatea traumatismului, modulat de caracteristicile individuale (genetice, imunologice, etc) și caracterizat prin:

I. Eliberarea de *proteine de fază acută* (APP – acute phase proteins) [18-19]:

a. PCR – Proteina C Reactivă – produsă de ficat, dependentă de citokine; nivelul său seric nu are valoare prognostică pentru mortalitate, dar este un foarte bun indicator al inflamației;

b. Procalcitonina – nivelurile sale serice sunt corelate cu severitatea sepsis-ului; este produsă de celulele C ale tiroidei, dar și de hepatocite și o serie de celule ale sistemului imun;

c. Fibrinogenul

d. LBP – lipopolysaccharide-binding protein – are corelație cu sepsisul;

e. A1-anti-tripsina, ceruloplasmina, protrombina.

II. Secreția de *citokine*, principalii mediatori implicați în răspunsul pro-inflamator, cu structură polipeptidică și pleiotropism funcțional.

Din punct de vedere al momentului când acționează, există:

- Citokine de fază supraacută - Tumoral Necrosis Factor α (TNF α) și Interleukina 1 β (IL-1 β), care acționează în 1-2 h,
- Citokine de fază subacută - care acționează în următoarele ore:
 - Interleukina 6 (IL-6), marker foarte util încrucișat nivelul său seric poate fi corelat cu severitatea traumatismului, ISS, ampoarea inflamației sistemice și rata mortalității. Nivelul seric al IL-6 crește imediat post-traumatic, corelat cu ISS, și se menține crescut un interval de timp mai mare decât IL-1;
 - Interleukina 8 (IL-8),
 - Macrophage Migratory Factor (MMF), Neutrophil Activating Peptide (NAP), High Motility Group Protein 1 (HMG-1) [18];
- Citokine de fază secundară: IL-12, IL-18, Interferon- γ (IFN- γ) Modulating Cytokines [16], [19], [22-23].

III. O altă categorie de substanțe implicate în răspunsul hiper-inflamator sunt *fosfolipidele*, generate consecutiv activării fosfolipazelor A2 (PLA2) și C (PLC), care sunt activate de leziunile celulare mecanice (primare) și hipoxice (secundare), în prezența creșterii concentrației de calciu ionic intracelular. Fosfolipazele degradează fosfolipidele membranare, ducând la eliberarea acidului arahidonic, din care, sub acțiunea ciclo-oxigenazei și 5-lipo-oxigenazei, apar Prostaglandina E2 (PGE2), leucotriena B4 (LTB4) și, respectiv, tromboxanul A2, un pro-trombotic extrem de puternic [24-27].

În plus, fosfolipaza A2 (PLA2) induce eliberarea PAF (Platelet Activating Factor), care:

- Stimulează activarea macrofagelor
- Crește interacțiunea macrofagelor cu celulele endoteliale
- Stimulează activarea și agregarea trombocitară [28-29].

Responsabile de generarea inflamației sunt o serie de celule, din linii multiple:

- linia PMNN (polimorfonuclearele neutrofile)
- linia fagocitară - monocitele circulante și macrofagele tisulare (cele alveolare, de exemplu, intervenind direct în ARDS)
- linia limfocitară, în special cele NK (Natural Killer)

- celulele parenchimatoase cu funcție de apărare din organele traumatizate (ficat, splină) [16, 20].

Ca urmare a stimulării antigenice, limfocitele T-helper (TH cells) (numite și celule CD4) se diferențiază în două fenotipuri:

- TH1, care care au efect pro-inflamator, prin stimularea secreției de IL-2 (care este necesară pentru creșterea, proliferarea și diferențierea limfocitelor "T", care devin efectoare; de asemenea, IL-2 stimulează diferențierea și proliferarea limfocitelor T-NK, dar și producerea de imunoglobuline de către limfocitele B), Interferon- γ și TNF- β [30]

- și TH2, care stimulează producerea de mediatori anti-inflamatori. Diferențierea TH se face sub acțiunea IL-12 de către sistemul monocito-macrofagic, și scăderea nivelului de IL-12 va afecta în sens negativ diferențierea în sensul creșterii proporției de TH2, cu efect clinic negativ [31].

Citokinele pro-inflamatorii activează prima linie de apărare (celulele imune de primă intenție), dar cele mai importante efecte în cadrul reacției inflamatorii post-traumatic sunt cele asupra PMNN, exercitate de:

- Citokine, care stimulează mobilizarea PMNN și funcția lor fagocitară, precum și eliberarea de proteaze și radicali liberi de către PMNN; de asemenea, mediatorii pro-inflamatori duc la acumularea PMNN prin reducerea amplitudinii fenomenului de apoptoză [32-33]

- Așa numiți "colony stimulating factors", G-CSF și GM-CSF (Granulocyte Colony Stimulating factor și Granulocyte Macrophage Stimulating Factor) substanțe ce stimulează formarea celulară și inhibă moartea spontană programată (apoptoza) [34-35].

Deși reacția inflamatorie constituie răspunsul normal la agresiune, în politraumă elementul de patogenitate este *intensitatea* acestuia, concretizată prin apariția SIRS. Definiția standard a SIRS, așa cum este prezentată în literatura de specialitate, se referă la existența a cel puțin doi parametri dintre următorii:

1. Tachicardie, cu ritm (alură ventriculară AV) > 90/ min
2. Tahipnee, cu alură respiratorie (AR) > 20 min, hiperventilație cu diminuarea presiunii parțiale arteriale a CO₂ (PaCO₂) sub 32 mmHG
3. Temperatura corporală >38 grd C sau <35 grd C
4. Leucocitoza >12.000/mm³ sau leucopenie < 4.000/mm³, sau granulocite neutrofile (forma Tânără) ≥10% [21]

Fenomenul opus SIRS, hipo-inflamația, CARS se realizează pe baza următoarelor componente:

- i. Sinteza de mediatori anti-inflamatori
- ii. Fenomenul de “toleranță endotoxinică”
- iii. Depletia limfocitară

i. În paralel cu mecanismele pro-inflamatorii, se sintetizează, în special de către TH2 [30-31] și sistemul monocito-macroagic, și mediatori cu acțiune anti-inflamatorie, în încercarea organismului de a compensa efectele traumatismului, cei mai activi fiind:

- IL-4- produsă de monocite, are mai degrabă efect anti-inflamator [36]
 - IL-10- ale cărei valori s-a demonstrat că pot da indicații cu privire atât la gravitatea traumatismului [(IL-10) este corelată cu ISS], dar și cu privire la complicațiile post-traumatice - MODS, ARDS și sepsis [37]
 - TGF- β (Transforming Growth Factor β) [38]
 - Inhibitori naturali ai receptorilor TNF (TNF-RI și TNF-RII) și IL-1 (IL-1ra)
- sunt corelați cu gravitatea traumatismului, concentrația lor variind paralel cu ISS [39-40]
- IL-13 [18].

ii. Scăderea, consecutiv unui traumatism, a capacitatei monocitelor de a secreta mediatori pro-inflamatori atunci când sunt stimulate de o serie de produși bacterieni, cum ar fi peptidoglicanii și acidul lipoteicoic (caracteristici germenilor Gram - pozitivi) sau endotoxinele și lipopolizaharidele (caracteristice germenilor Gram – negativi), a fost descrisă ca fenomenul de “toleranță endotoxinică” și, deși mecanismul responsabil de producerea sa nu este în întregime descris, a fost incriminată inhibarea, de către IL-10 (puternic anti-inflamator) a factorilor intra-cellulari de transcripție, de exemplu, factorul nuclear Kappa-B, factori cheie în sinteza citokinelor[41-42].

De asemenea, a fost incriminată modificarea exprimării unor receptori, ca și a capacitatei celulelor-gazdă de a identifica antigenele bacteriene, demonstrat fiind că scăderea expresiei monocito-macrofagice a antigenelor leucocitare ale complexului major de histocompatibilitate, HLA-DR este corelată cu rata infecțiilor post-traumatice. La polul opus, în timpul hiper-inflamației post-traumatice, expresia receptorilor pentru germenii, atât Gram-pozitivi, cât și Gram-negativi este mult crescută, atât la nivelul PMNN, cât și la nivelul macrofagelor [18-19].

1.2.2. Coagulopatia acută post-traumatică

Abordarea acestui subiect este de mare importanță pentru prezentarea bazelor fiziopatologice ale tratamentului politraumei, având în vedere faptul că 30-40 % din decesele post-traumatice se datorează sângerărilor [43], și că la baza a peste 50% din aceste decese se află coagulopatia [44-45], considerată a fi una din cauzele prevenibile. Mecanismele principale ale sângerării în traumă sunt hipotermia, acidoză metabolică și coagulopatia de diluție post-resuscitare, și, independent de acestea, a fost descris un ansamblu de fenomene endogene, care apar în decurs de câteva minute post-traumatic, fără legătură cu manevrele de resuscitare, descrise drept “coagulopatie endogenă acută” [46], sau “coagulopatie acută post-traumatică”, termenul consacrat în literatură fiind de “Acute Traumatic Coagulopathy”(ATC); aceasta este prezentă la 25 % din pacienții cu traumă [47] și apariția ei este legată de creșterea de 4 ori a riscului de deces post-traumatic [48]. La fenomenele din cadrul ATC se adaugă hipotermia, acidoză metabolică și coagulopatia post-resuscitare și se ajunge la ceea ce se numește “coagulopatia asociată traumei” sau “coagulopatia traumatic-indusă” (pe care o vom prescurta CTI) [49]. În încercarea de a prezenta cauzele responsabile de alterarea coagularii în traumă, Gando și Hayakawa au sistematizat [50] cauzele CTI în:

a. Cauze *endogene*, reprezentate de:

1. Coagulatia acută post-traumatică (CAT) sau post- şoc traumatic
 - Supresia coagulării mediată de Proteina C- activată
 - Activarea fibrinolizei mediată de Proteina C- activată
2. Coagularea Intravasculară Diseminată (CID)
 - Activarea coagulării
 - Insuficiența mecanismelor anticoagulante
 - Modificarea fibrinolizei (inițial stimularea, apoi inhibarea)
 - Coagulopatia de consum

b. Cauze *exogene*, care se adaugă CAT

1. Coagulopatia indușă de anemie - anemia post-traumatică influențează major hemostaza primară, întrucât reduce fluxul axial, ceea ce reduce marginalizarea trombocitelor, și deci aderarea lor de peretii vasului; ca urmare, hemostaza va fi inhibată, existând deci o corelație inversă între hematocrit și timpul de sângerare [51]

2. Coagulopatia indușă de hipotermie
3. Coagulopatia indușă de acidoză
4. Coagulopatia de diluție

5. Altele

În ceea ce privește stadiulizarea CTI, Cap și Hunt [52] au descris trei faze cu mecanisme patologice diferite, și deci, cu tratamente individualizate:

I. Faza precoce, este cea imediat post-traumatică, se suprapune CAT și presupune activarea hemostazei și fibrinolizei, concomitent cu leziunile tisulare și hipoperfuzia post-traumatică

II. A doua fază corespunde alterărilor coagulării consecutive măsurilor de resuscitare

III. A treia fază, post-resuscitare, este cosecina mecanismelor de răspuns din faza acută și conduce la un status pro-trombotic, ce favorizează trombo-embolismul.

Așadar, trebuie subliniat că termenul de CTI nu are o direcție unică de acțiune, ci că, așa cum subliniază White [53] inițial poate acționa în sens anti-coagulant, pentru ca apoi să se transforme într-un mecanism pro-coagulant, pro-trombotic.

Studii recente au arătat faptul că un rol important în CTI îl au:

- Fenomenele din cadrul CAT
- Reacția sistemică pro- și anti-inflamatorie
- Factorii predispozanți, pre-traumatici

Întrucât reacția sistemică pro- și anti-inflamatorie a fost discutată anterior, în cele ce urmează vom analiza elementele fiziopatologice și clinice esențiale caracteristice CAT; identificarea acestei entități a pornit de la constatarea că valori crescute ale PT și aPTT la pacienții traumatizați, prezente de la internare, anterior oricărei măsuri de resuscitare, au fost asociate cu creșteri de până la 4 ori ale mortalității, sugerând astfel existența unor modificări imediat post-traumaticice ale coagulării [47]; studii ulterioare au arătat că post-traumatic se produce activarea coagulării până la depășirea pragului de reacție fiziologică, ceea ce duce la:

- Consumarea factorilor de coagulare (coagulopatia de consum), cu apariția statusului hipocoagulant

- Activarea fibrinolizei, elementul esențial al CAT [50, 52].

Consecutiv traumei, se produc:

- Modificarea statusului local consecutiv hipoxiei [18]
- Creșterea nivelului de hormoni de stres (adrenalina și vasopresina); vasopresina stimulează producerea activatorului tisular al plasminogenului (t-PA), urmată

de creșterea nivelului de factor von Willebrand și a expresiei endoteliale a P-selectinei, crescând aderența plachetară pe endoteliu.

- Secreția de citokine, din care TNF și IL-1 actionează sinergic pe peretele vascular, și
- Se generează trombină, toate acestea ducând la activarea celulelor endoteliale (CEA) [54] și la modificarea funcției acestor celule, care își pierd proprietățile anti-trombotice, devenind pro-trombotice, favorizând apariția CID.

Celulele Endoteliale Activate (CEA) au următoarele funcții:

- Inhibă trombomodulina
- Inhibă fibrinoliza (crește nivelul de PAI-1)
- Clivarea glicozaminoglicanilor de pe suprafața celulară
- Limitează acțiunea antitrombinei
- Cresc producția de factori activatori plachetari
- Cresc permeabilitatea endotelială
- Cresc producția de factor tisular (TF) [55].

Din punct de vedere strict didactic, întrucât acestea nu sunt separate, ci se suprapun și se influențează reciproc, principalele procese implicate în CTI pot fi descrise ca fiind următoarele:

I. Disfuncția mecanismelor anticoagulante naturale [56]- creșterea imediat post-traumatică a INR și aPTT la pacienții cu traumă severă a obiectivat această deficiență, creșterea INR fiind chiar folosită ca definiție a CTI de către unii autori (Brohi) [55]; studii ulterioare au descris o serie de mecanisme responsabile de această disfuncție:

- a. sistemul trombină-trombomodulină-proteina C

Trombomodulina (TM) de pe suprafața celulelor endoteliale se leagă de trombină în raport 1:1, ceea ce are două consecințe: este alterată activitatea procoagulantă a trombinei, întrucât trombina legată de trombomodulină, spre deosebire de trombina liberă, nu mai aglumează fibrinogenul și nici nu mai activează trombocitele. Pe de alta parte, trombina legată de TM se leagă de 1000 ori mai eficient de Proteina C față de forma liberă. Ca urmare, scade cantitatea plasmatică de Proteina C liberă și crește catitatea de Proteina C activată (aPC) [57-58]. PC liberă circulă sub formă unui zimogen inactiv, format din două lanțuri proteice unite printr-o legătură disulfidică. Prin clivajul unui lanț de 12 aminoacizi, PC este activată; aPC degradează proteolitic factorii Va și VIIIa în prezența unei suprafețe fosfolipidice, a

ionilor de calciu și a proteinei S, cofactor dependent de vitamina K. Brohi [55] a arătat că scăderea nivelului plasmatic al proteinei C libere (pe care o explică prin creșterea aPC) și creșterea nivelului TM apare doar la pacienții cu hipoperfuzie tisulară și leziuni severe. O serie de studii susțin prezența acestui mecanism anticoagulant: astfel, prezența la pacienții cu traume severe a unui deficit de factor V (Rizzoli) [59] a fost explicată prin acest mecanism, iar blocarea activității anticoagulante a aPC cu anticorpi monoclonali a dus la scăderea aPTT (efect procoagulant) [60]; în același timp, însă, blocarea atât a funcției aticoagulante a aPC cât și a interacțiunii sale cu endoteliul a dus la tromboză diseminată intravasculară (letală la animalele de experiență), demonstrând că aPC are nu numai funcție anticoagulantă, dar și reglatoare a activității endoteliale [59]

b. autoheparinizarea endogenă este probabil indusă de dezorganizarea glicocalixului [61]

c. activarea trombinei, cu consumarea factorilor coagulației, demonstrată de prezența produșilor de degradare ai fibrinei; acest mecanism, ca și precedentul, pot explica statusul anticoagulant specific primei faze a CTI.

II. Disfuncția plachetară - deși studiile au arătat că numărul scăzut de trombocite post-traumatic este corelat cu creșterea mortalității [62], în foarte multe cazuri numărul trombocitelor nu este modificat, indicând faptul că nu scăderea absolută sau relativă a numărului trombocitelor este mecanismul implicat în CTI; două fenomene sunt considerate responsabile de implicarea disfuncției plachetare în CTI:

a. Scăderea contribuției plachetare la stabilitatea cheagului- a fost demonstrată prin trombelastometria rotațională (ROTEM); alterarea acesteia a fost corelată cu rata decesului [63]

b. Afectarea agregării plachetare, este considerată a fi principala disfuncție plachetară; utilizând agregometria cu impedanță, Kutcher a demonstrat pe un lot de 101 pacienți că, la aproximativ jumătate dintre aceștia, la sosirea în serviciul de traumă, s-a evidențiat scăderea receptivității plachetare la ADP, la peptidul activator al receptorului trombinic, la acid arahidonic și la colagen; în mod normal, toate acestea sunt puternic activatoare ale agregării plachetare; perturbarea răspunsului la acești stimuli indică o disfuncție plachetară [64]. Dacă plachetele sunt disfuncționale, atunci răspunsul la acești stimuli este perturbat. Mai mult decât atât, în acest lot s-a demonstrat că prezența oricărei dintre aceste disfuncții este corelată cu o creștere a mortalității, și că diminuarea răspunsului

plachetar la acid arahidonic și colagen la internare sunt indicatoare specifice și sensibile predictive pentru mortalitate. Cele mai probabile a fi implicate în modificarea agregării plachetare în traumă sunt:

- i. Modificarea receptorilor nucleotid-activați PT2, responsabili de influxul de calciu, inhibarea adenilat-ciclazei și mobilizarea resurselor intracelulare de calciu, determinând astfel alterarea formei și agregării plachetare [65]
- ii. Defecțe ale metabolismului energetic referitoare la producerea de ATP și activarea adenilat-ciclazei [53].

III. Consumarea fibrinogenului și hiperfibrinoliza

Fiziologic, fibrinogenul este polimerizat sub acțiunea trombinei și transformat în fibrină insolubilă, proces care, alături de retracția plachetară a cheagului, este considerat debutul hemostazei secundare. Multiple studii au demonstrat faptul că deficitul fibrinogenului (prin consum sau fibrinoliză) este mecanismul principal al TCI, argumente fiind atât corelarea nivelului inițial scăzut de fibrinogen cu severitatea leziunilor anatomici, cât și corelarea nivelului scăzut al fibrinogenului cu rezultatele ROTEM, și a ambelor cu mortalitatea precoce și tardivă, independent de alți parametri [66].

Fibrinoliza este fenomenul de degradare a rețelei de fibrina, astfel:

- Activatorul tisular al plasminogenului (tPA) activează plasminogenul și îl transformă în plasmină
- Plasmina lizează fibrele de fibrină, acționând la nivelul unor reziduuri de lisină.

Multiple studii au demonstrat [67-70] faptul că fibrinoliza este mecanismul esențial al CTI și că mortalitatea post-traumatică este direct asociată cu liza cheagului, aspecte demonstrează inclusiv prin scăderea rezistenței acestuia la ROTEM [71-72].

Inhibitorul Activatorului Plasminogenului (PAI-1) este inactivat de proteina C activată, astfel încât tPA este ne-supresat. Studii efectuate de Brohi au demonstrat că activarea complexului trombină-TM este asociată cu scăderea concentrației de PAI-1 [1], în același timp aPC având efect de reducere a trombinei independent de acțiunea pe PAI-1 [53], [56].

La aceste mecanisme se adaugă și disfuncția endotelială și dezorganizarea glicocalixului, demonstrată de eliberarea plasmatică de syndecan-1 [71]. Corelația negativă care a fost evidențiată între concentrația plasmatică de syndecan-1 și citokinele pro-inflamatorii (în special IL-1 β) dovedește rolul inflamației în aceste procese, mai ales în

contextul traumei. Deteriorarea barierei endoteliu-glicocalix se presupune a fi legată de chemotaxis, de activarea leucocitelor și eliberarea de radicali liberi, ceea ce accentuează leziunea endotelială, proces care se autoîntreține [73].

În concluzie, post-traumatic se produce o alterare a echilibrului fluido-coagulant, cu atât mai evidentă în cazul politraumatismelor, cu cât severitatea leziunilor este mai mare. Alterarea mecanismelor fiziologice ale coagulării, afectarea funcțiilor celulelor implicate în hemostază, în special plachetele, fenomenele inflamatorii și hiperfibrinoliza sunt verigile esențiale prin care apare această coagulopatie post-traumatică, existentă anterior oricărei măsuri de resuscitare. Complexitatea acestui fenomen este schematizată didactic în Figura 1.2. Corespunzător evoluției fenomenelor descrise anterior, profilul acestei coagulopatii poate evolua de la anti-coagulant (până la a pune în pericol viața pacientului prin săngerare) la pro-coagulant (generând un status trombo-embolic ce poate fi la rândul sau, fatal). Importanța cunoașterii caracteristicilor acestor fenomene este reflectată de faptul că un rol major în algoritmurile terapeutice în politraumă o au regulile privind abordarea sângerării în traumă, cuprinse în ghiduri și protocoale [74,75], a căror utilitate practică va fi reflectată în studiul cazuisticii. În ceea ce privește prezenta cercetare doctorală, o serie dintre markerii ce vor fi analizați se adresează și echilibrului fluido-coagulant la pacienții politraumatizați cu fracturi.

Coagulopatia acută post-traumatică

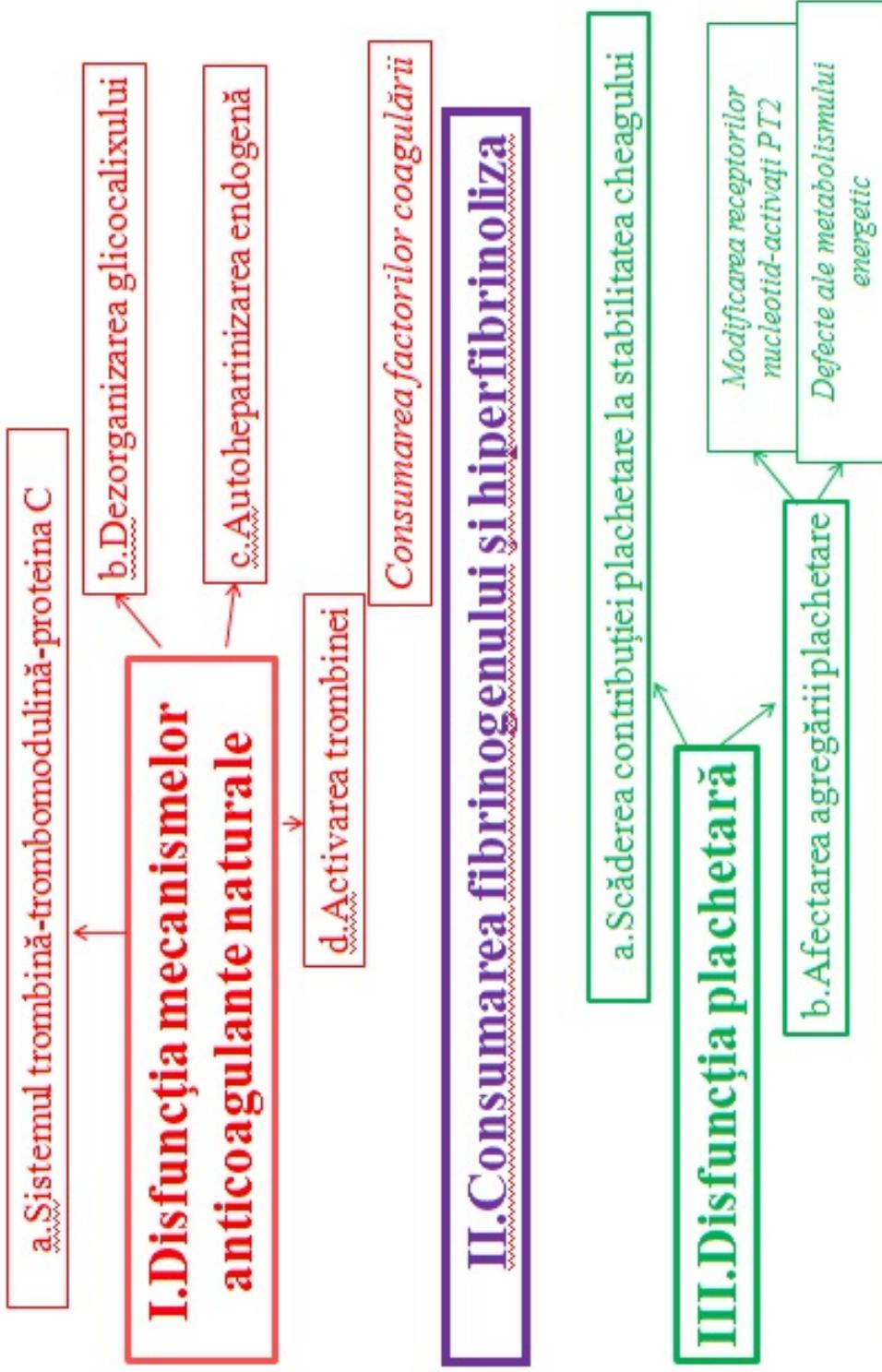


Figura 2.2 - Coagulopatia acută post-traumatică

2. Markeri biochimici cu semnificație clinică în politraumatisme

În cele ce urmează, vor fi precizate principalele caracteristici ale unor compuși implicați în fiziopatologia politraumei, unii dintre aceștia putând fi considerați ca având semnificație de monitorizare sau predictiv-evolutivă în cazul acestor pacienți. Complexitatea și pleomorfismul acțiunilor acestor compuși sunt reprezentate în Tabelele 2.1-2.6 [76-77], în care sunt de asemenea incluse tipul de acțiune principală al fiecărui –pro- sau anti-inflamatorie. Înainte de a prezenta implicațiile principale ale acestora în politraumă, trebuie subliniat faptul că fiecare dintre aceștia intervine în unul sau mai multe dintre principalele lanțuri fiziopatologice din politraumă, aşa cum au fost prezentate în Figura 1.1.

Interleukina 1β (IL-1β) - face parte din grupul peptidelor IL-1, ce include IL-1α, IL-1β și IL-1ra; toate acestea sunt produse de celulele endoteliale și monocitele activate de ischemie sau infecție [76]; grupa IL-1 are acțiune pro-inflamatorie producând: creșterea permeabilității capilare, stimularea hematopoiezei, activarea limfocitelor și macrofagelor și stimularea producerii de TNF-α, împreună cu care acționează sinergic inducând: febră, hipotensiune arterială, creșterea adezivității celulare endoteliale, a chemotaxis-ului și diapedezei PMN și macrofagelor [77]. Timpul de înjumătățire ($T_{1/2}$) al IL-1 este de 6 minute, variațiile sale având deci valoare ca marker de fază supra-acută. Nivelul seric al IL-1 crește imediat post-traumatic, clearance-ul este rapid și substanța este eliminată până în 24 ore, având o cinetică similară cu TNF-α [78-79]. S-a dovedit că severitatea hipoxemiei se corelează cu nivelul alveolar al IL-1b, fără a se corela cu nivelul altor mediatori. Un nivel crescut de IL-1b la nivelul alveolelor a fost descoperit la pacienți cu ARDS după șoc traumatic, iar concentrațiile de IL-4 ating niveluri similare într-un grup heterogen de pacienți critici cu risc de a dezvolta ARDS [80-81]. Aceste diferențe pot fi explicate prin timpul de înjumătățire scurt și vârful concentrațiilor dinaintea recoltării prin lavaj bronho-alveolar (LBA). Nivelurile relativ reduse de TNF-alfa alveolar și IL-1b pot fi explicate de asemenea prin prisma acestor aspecte. În rândul pacienților cu ARDS intrapulmonar diagnosticat cauzat de pneumonie, cei care au decedat aveau niveluri alveolare de IL-8, IL-6, IL-1b și TNF-alfa mai ridicate decât supraviețitorii [82-86].

IL-1ra: Nivelurile de IL-1ra anti-inflamator alveolar sunt semnificativ crescute la pacienții cu risc înalt de ARDS, comparativ cu pacienții cu risc scăzut [87].

Mediator	Functie	Origine	Efecte imune
IL-1	proinflamatorie	monocite, macrofage, celule endoteliale	<p>Creste permeabilitatea capilara, activeaza coagularea, induce febra si hematopoeza, activeaza limfocite si macrofage, stimuleaza eliberarea de TNFα si alti mediatori</p> <p>IL-1β: Initiaza inflamatioa. Induce secreta de IFNy de catre celulele natural killer. Induce expresia metaloproteinazelor de matrice (MMP).</p> <p>Formarea osoasa si remodelarea, secreta de insulina, inducerea febrei, dezvoltarea fenotipului neuronal, fiziologia IGF/GH.</p>
IL-2	proinflamatorie	limfocite T	<p>IL-2 este necesara pentru cresterea, proliferarea si diferentierea celulelor T pentru a deveni celule "T" efectoare"</p> <p>IL-2 faciliteaza productia de imunoglobuline sintetizate de celulele B si induc diferentierea si proliferarea celulelor natural killer.</p> <p>Promoveaza expansiunea clonala a celulelor T antigen-specific.</p> <p>Stimuleaza proliferarea timocitelor.</p> <p>Stimuleaza proliferarea si diferentierea celulelor B activate.</p> <p>Promoveaza cresterea, diferentierea si activitatea citocidală a monocitelor.</p> <p>Induce cresterea celulelor natural killer si stimuleaza productia de citokine de catre aceste celule precum si activitatea citolitica a acestor celule.</p> <p>Sporeste productia de celule ucigase activeate de limfocite (LAK).</p> <p>Induce proliferarea si diferentierea oligodendroctelor.</p>

Tabelul 2.1- Markeri biochimici in politrauma (I)

L-6	pro si antiinflamatorie	macrofage, monocyte, limfocite T	Controleaza diferențierea limfocitelor, activeaza neutrofilele și celeulele NK, mediaza sinteza de proteine de fază acută în ficat, induce febra.	Conduce răspunsul inflamator acut. Aproape singura responsabilă de febra și de reacția de fază acută din ficat. Importanta în tranzitia de la inflamație acută către fie imunitate dobândită fie boala inflamatorie cronica. Modulează resorbția osoasă și este un efector major în distrucția articulației inflamatorie din artrita reumatoidă.
L-12	proinflamatorie	monocite, macrofage	Diferențierea limfocitelor spre linia Th-1	
L-8	proinflamatorie	macrfage, monocyte	Rol important în chemotaxie, controlează migrația celulelor imune	Atrage neutrofilele către locul inflamației și le activează.
L-4	antinflamatorie	monocite	Protectie imună și apărare	Induce producția de IgE în limfocitele B. Modulator al diferențierii precursorilor celulelor Helper către subsetul Th2. Activitate antitumorală.
L-5				Crește producerea și mobilizarea eozinofililor și a progenitorilor CD34+ din maduva osoasă.

Tabelul 2.2- Markeri biochimici in politrauma (II)

TNF α	proinflamatorie	macrofage, monocite, limfocite T	Activarea celulelor imune, sinteza de oxid nitric, activeaza derivatii de acid arahidonic si sinteza altor mediatori (IL-6, IL-8, IL-10, IFN γ).	Promoveaza infiltrarea celulelor inflamatorii crescand expresia de moleculelor de adezivie leucocitara pe celulele endoteliale; este agent chemotactic pentru monocite, si activeaza mecanisme de ucidere fagoctica. Asociat cu activitatea proinflamatorie nereglementata, se crede a fi un mediator critic al socului septic indus de endotoxine.
IFN γ	proinflamatorie	macrofage, limfocite T	Activarea functiei macrofagelor si neutrofilelor, induce sinteza de TNF α .	Efecte antivirale, antiprotozoare si imunomodulatori asupra proliferarii celулare si apoptozei. Creste expresia antigenelor MHC clasa I si II. Creste productia de IL-1, factor activator plachetar, H2O2, si pterina. Protejeaza monocitele impotriva lizei mediate de celule LAK. Regleaza reducerea expresiei ARN-ului messenger pentru IL-8, a carei crestere este reglata de IL-2. Induce producerea de NO.
TGF β	antiinflamatorie		TGF- β este secretat de cate multiple tipuri cellulare, inclusiv macrofage	Limitaza raspunsurile limfocitelor T, macrofagelor si neutrofilelor.

Tabelul 2.3- Markeri biochimici in politrauma (III)

IL-10	antinflamatorie	celule sanguine mononucleare	Inhibarea limfocitelor T si supresie imuna	Citokina pleiotropica, poate exercita efecte fie imunosuppressive fie imunostimulatorii asupra unei varietati de tipuri de celule. Inhiba sinteza de citokine (monocit/macrofag-dependenta si stimulata de antogene) de catre celulele mononucleate din sangule periferic (PBMC) si celulele NK. Regleaza expresia de MHC clasa II pe macrofage, reducand-o. Potent modulator al functiei monocitelor / macrofagelor. Creste eliberarea de receptori de TNF solubili si inhiba expresia de ICAM-1 si B7 de suprafata. Poate servi si ca activator cat si ca dezactivator al macrofagelor si poate prezena puternice activitati antiinflamatoare.
IL-17	proinflamatorie	celule T helper inducute de catre IL-23	Actioneaza ca potent mediator in reactii de tip intarziat crescand productia de chemokine in diverse tesuturi, cu scopul de a recruta monocyte si neutrofile catre locul inflamatiei; este similara IFN γ .	
IL-13	antinflamatorie	celule T helper tip 2 (Th2)	Protectie imuna si aparare	

Tabelul 2.4- Markeri biochimici in politrauma (IV)

IL-12	proinflamatorie	monocite, macrofage	Diferentierea limfocitelor spre linia Th-1
IL-8	proinflamatorie	macrfage, monocite	Rol important in chemotaxie, controleaza migrarea celulelor imune
IL-4	antinflamatorie	monocite	Protectie imuna si aparare
IL-10	antinflamatorie	celule sangvine mononucleate	Inhibarea limfocitelor T si supresie imuna

Atrage neutrofilele catre locul inflamatiei si le activeaza.

Induce productia de IgE in limfocitele B, Modulator al diferentierii precursorilor celulelor T helper catre subsetul Th2.

Activitate antitumorală.

Citokina pleiotropica, poate exercita efecte fie imunosuppressive fie imunostimulatorii asupra unei varietati de tipuri de celule.

Inhiba sinteza de citokine (monocit/macrofag-dependenta si stimulata de antogene) de catre celulele mononucleate din sangele periferic (PBMC) si celulele NK.

Regleaza expresia de MHC clasa II pe macrofage, reducand-o.

Potent modulator al functiei monocitelor / macrofagelor.

Creste eliberarea de receptori de TNF solubili si inhiba expresia de ICAM-1 si B7 de suprafața.

Poate servi si ca activator cat si ca dezactivator al macrofagelor si poate prezinta puternice activitati antiinflamatoare.

Tabelul 2.5- Markeri biochimici in politrauma (V)

C3a, C5a	proinflamatorie	anafilatoxinele C3a si C5a sunt polipeptide asemănătoare citokinelor, generat în timpul activării sistemului complement (c) și eliberate la locul inflamației	Creste permeabilitatea capilară inducând eliberarea de histamina. Creste chemotaxia neutrofilelor, opsonizarea bacteriană, activarea plăchetelor.
PCT	proinflamatorie	celule imune și celule somatici inclusiv adipociți	Biomarker de infecție bacteriană și sepsis.
NT-CNP	proinflamatorie	celule endoteliale	Vasodilatarea legată de sepsis, biomarker potențial util pentru sepsis.
Leukotriene pro și Prostaglandine antimateriale Tromboxan	pro și antimateriale	acidul arachidonic din membrana celulară	Modularea tonusului vascular, a permeabilității vasculare, a chemotaxiei celulare, sinteza de citochine și anticorpi, diferențierea limfocitelor. PGE-2 inhibă producția de TNFα și IL-12.
GM-CSF	proinflamatorie	macrofage, celule T, mastocite, celule NK, celule endoteliale, fibroblaste.	Stimulează celulele stem să producă granuloce (neutrofile, euzinofile, bazofile) și monocite. Monocitele lez din circulație și migrează în țesut, unde se maturizează și macrofage și celule dendritice.
			Stimulează proliferarea, maturarea și funcția celulelor hematopoietice. Stimulează receptorii IL-3 și IL-5, creșterea și diferențierea celulelor dendritice din maduva osoasă. Induce sinteza și eliberarea de IL-1 și TNFα.

Tabelul 2.6- Markeri biochimici în politrauma (VI)

Mecanismele ce limitează reacția inflamatorie netă la inițierea afectării pulmonare sunt elucidate prin prisma corelațiilor semnificative dintre nivelurile mediatorilor alveolari anti-și pro-inflamatori. Este bine cunoscut faptul că IL-1ra atenuază inflamația acută reducând semnificativ infiltrarea cu celule inflamatorii, edemul și necroza tisulară [88-90]. S-a dovedit că IL-1ra antagonizează activitatea pro-inflamatorie atribuită IL-1b când este introdusă în majoritatea probelor recoltate prin LBA de la pacienți cu ARDS sau cu risc de a-l dezvolta. Pacienții cu ARDS diagnosticat care au supraviețuit aveau niveluri de IL-1ra alveolar și IL-10 mai ridicate decât cei decedați. Pacienții cu ARDS deja manifest aveau niveluri de câteva ori mai ridicate de IL-1ra alveolar dar o tendință către niveluri mai reduse de IL-10, indicând că la pacienții cu risc înalt deja în faza inițială a injuriei pulmonare post-traumaticice o reacție anti-inflamatorie reduce inflamația alveolară deja accentuată [91-94].

Tumoral Necrosis Factor α (TNFα); precursorul TNF- α este generat trans-membranar de macrofage, monocite și lifocitele T, și apoi exprimat ca un polipeptid de tip II, alcătuit din 233 de aminoacizi, pe suprafața macrofagelor, limfocitelor și a altor tipuri de celule activate [95-96]. Forma solubilă TNF- α are o GM de 17 kDa cu acțiunile biologice mediate de receptorii Tip 1 și 2, de asemenea cunoscuți sub numele CD120a (TNF-R1) și CD120b (TNF-R2)[97]. Cinetica TNF- α arată o creștere precoce post-traumatică, cu o durată de viață scurtă (peak la câteva ore), apoi cu o scădere lentă. TNF- α demonstrează o bună valoare predictivă negativă pentru dezvoltarea ARDS și are un rol central între citokinele pro-inflamatorii cu acțiune asupra unor tipuri de celule, datorită următoarelor acțiuni [98] :

- Activează celulele endoteliale crescând permeabilitatea, stimulând activitatea moleculelor de adeziune, astfel având o acțiune pro-coagulantă
- Activează macrofagele, celulele NK, limfocitele
- Stimulează limfocitele B și producția de imunoglobuline
- Stimulează sinteza de oxid nitric
- Activează sinteza de acid arahidonic și de mediatori pro-inflamatori IL-6, IL-8, IL-10, IFN γ
- Potențează acțiunea citotoxică și producția de citokine TH1 (Tabel 2.3) [99-102]

Interleukina 6 (IL-6), are efect dual, atât pro-, cât și anti-inflamator; este o glicoproteină produsă de către multiple tipuri de celule, printre care și cele endoteliale, precum, și monocitele, macrofagele, limfocitele B și T. Aceste celule produc IL-6 sub

acțiunea altor citokine (IL-1 α , TNF- β) sau a unor componente virale sau bacteriene, secreția fiind precoce după agresiunea septică sau traumatică [103-104]. Concentrațiile serice de IL-6 se coreleză cu ISS, cu incidența MODS, ARDS sau sepsis, și cu evoluția pacienților [105-107](Tabel 2.2).

Importanța IL-6 este deosebit de mare întrucât are acțiuni multiple:

- Induce proliferarea și activarea limfocitelor B și T
- induce sinteza hepatică a proteinelor de fază acută (PCR, fibrinogen, componentele sistemului Complement, α 1- antitripsina),
- Stimulează diferențierea limfocitelor T citotoxice
- Stimulează activitatea limfocitelor NK [108-109].

Valoarea normală a IL-6 este sub 5.9 pg/ml, iar cinetica IL-6 se caracterizează printr-o creștere rapidă în primele 24 ore post-traumatic, urmată de revenirea la normal în zilele 5-7, dacă nu survin complicații [110]; acest aspect a dus la încadrarea sa în categoria “proteinelor de fază acută” și permite utilizarea IL-6 drept marker pentru evoluția acestor pacienți. Mai mult decât atât, creșterea IL-6 este mai rapidă decât a PCR, și chiar înaintea apariției febrei în sepsis, în care valorile IL-6 pot ajunge la 500 pg/ml [111]. Concentrațiile de IL-6 la admisie și în ziua 1 post-operator se coreleză puternic atât cu ISS (scorul de severitate a leziunilor) cât și cu necesarul de tratament în terapie intensivă. Nu s-a observat vreo corelație similară cu nivelurile serice de HMGB-1. S-a observat că nivelul de HMGB-1 crește în jurul zilei 3 când concentrația de IL-6 începe să scadă. Nivelul seric de IL-6 în mod deosebit se coreleză cu gravitatea leziunilor suferite, iar creșterea aceasta este accentuată de intervenții chirurgicale și complicații, lucru dovedit de cercetarea precedentă.

Se postulează că această creștere în concentrația de IL-6 ar fi cel puțin parțial responsabilă pentru sindromul de răspuns inflamator sistemic exagerat manifestat ca ARDS și MODS observate uneori după injurie [112]. O potențială sursă de IL-6 s-a dovedit a fi osul însuși la pacienții cu fracturi în studii precedente. În același timp, studiile au arătat că niveluri crescute ale IL-6 sunt corelate cu rezistența sistemică la insulină [113-114] și cu creșterea incidenței diabetului zaharat [115], aspecte corelate cu evoluția mai dificilă a pacienților cu indice de masă corporală (Body Mass Index – BMI) crescut. Astfel, studii publicate în ultimii ani [116] au arătat că la pacienții obezi există niveluri bazale crescute ale IL-6, iar post-traumatic aceste creșteri sunt mai mari comparativ cu pacienții cu BMI în limite normale. Un nivel inițial crescut al IL-6 crește considerabil vulnerabilitatea post-traumatică, potențând citokinele pro-inflamatorii eliberate de țesutul adipos, adipokinele. La polul opus se găsește

adiponectina, care acționează ca o substanță care crește sensibilitatea la insulină și are efect anti-inflamator și anti-aterogen; echilibrul între mediatorii pro- și anti-inflamatori este extrem de fragil la pacienții obezi, care au un status ușor pro-inflamator consecutiv acțiunii unor mediatori printre care și IL-6 [117-118]. Principalele acțiuni ale interleukinelor sunt reprezentate în Figura 2.1 și în Tabelele 2.1, 2.2, 2.4, 2.5.

Neopterina este produsă de monocite ca răspuns la stimuli mulți: infecții (bacteriene sau virale, inflamația sistemică, leziunea endoteliului), cel mai puternic stimул fiind IFN- γ , având drept co-stimulatori TNF- α și LBP. Atingând maximul la 2-3 zile post-traumatic, Neopterina a fost demonstrat de unele studii ca având valoare în predicția MSOF, dar nu și a sepsisului, având astfel o oarecare importanță în diferențierea acestora[119-120].

Interleukina 8 (IL-8) - Sindromul de Detresă Respiratorie Acută (ARDS) este o devastantă boală inflamatorie a plămânilui, caracterizată prin creșterea bruscă a permeabilității vasculare pulmonare, edem pulmonar și insuficiență respiratorie. În medierea leziunilor microvascularare joacă un rol important neutrofilele activate (PMN), care de asemenea contribuie la lezarea țesutului pulmonar (Tabel 2.2). Un număr semnificativ de PMN infiltrează plămânul iar persistând în plămâni contribuie la scăderea supraviețuirii. Unul dintre cei mai importanți factori chemoatрактиci pentru PMN s-a dovedit a fi IL-8, atât în sânge cât și în LBA la pacienții cu ARDS[121]. Într-un studiu efectuat de Donnelly și colaboratorii asupra unui grup heterogen de pacienți de terapie intensivă cu predispoziție la ARDS prin traumă, pancreatită sau perforație intestinală, s-a măsurat concentrația de IL-8 în lichidul recoltat prin LBA și s-a observat că toți pacienții cu un nivel peste valoarea-prag de 200 pg/mL au dezvoltat ARDS în curs de 6 - 72 ore, iar dintre pacienții cu nivelul sub valoarea-prag unul singur a dezvoltat ARDS. Relevanța IL-8 la pacienții critici cu traumă chirurgicală, pneumonie nosocomială sau boli foarte diverse, a fost confirmată prin alte studii. S-a demonstrat *in vitro* că PMN recoltate de la numeroși pacienți cu traumatisme prezintă o capacitate migratorie crescută, corelată cu nivelul IL-8[122]. În ceea ce privește sensibilitatea și specificitatea pentru supraviețuire, IL-1 s-a dovedit a fi superioară. Nivelul de citokine anti-inflamatorii (spre deosebire de răspunsul pro-inflamator) s-a dovedit a fi mai ridicat devreme în cursul dezvoltării ARDS la pacienții care au supraviețuit față de cei decedați. Citokine anti-inflamatorii alveolare sunt eliberate la pacienții predispuși la ARDS [123].

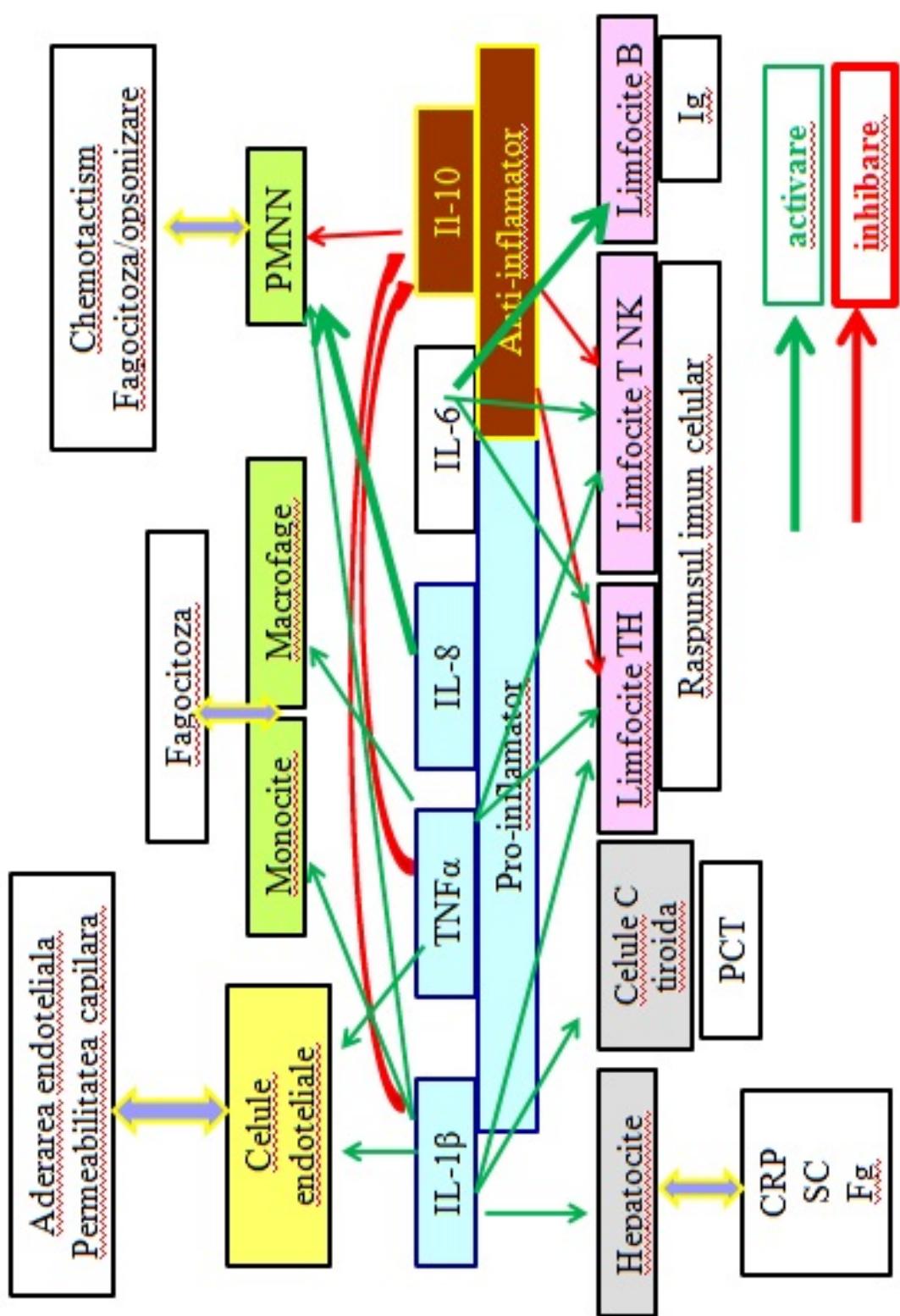


Figura 2.1 - Principalele acțiuni ale interleukinelor

Proteina C Reactivă (PCR) este considerată o “proteină de fază acută”, cu structură pentamerică, cele 5 compoziții având câte 206 amino-acizi (GM=115kDa); este produsă în special la nivel hepatic și pulmonar; la nivelul hepatocitelor transcripția sa este inițiată de citokine (IL-6, TNF- α , IL-1) ca reacție la stimuli reprezentați de infecție, inflamație sau distrugeri tisulare (caracteristice traumatismelor) [124-125]. În traumă, PCR crește progresiv, atingând peak-ul în zilele 3-6, după care scade progresiv, atingând 80% din valoarea de peak în ziua 14 [126]. Scăderea ulterioară este însă lentă și nu permite diagnosticul diferențial între complicațiile septice și aseptice; PCR influențează funcția sistemului complement, opsonizarea și fagocitoza.

Procalcitonina (PCT) este compusă din 116 aminoacizi și este un precursor al calcitoninei, aparținând unui grup de proteine înrudite, așa numitele “calcitonin gene-related peptides”. Este produsă de celulele C ale glandei tiroide, fără a încărca să cunoască funcția biologică. Valorile normale sunt sub 0.5 ng/ml și, în cazul existenței sepsisului sistemic sau al stimulării de către endotoxine sau citokine pro-inflamatorii (TNF- α , IL-1 β), nivelul seric al PCT poate crește de peste 1000 ori față de valoarea normală prin secreție non-tiroidiană non-hormonală; estimându-se că valorile peste 2 ng/ml sunt sugestive pentru sepsis [127].

Timpul de injumătărire plasmatic este 24-36 ore, iar din punct de vedere al cineticii, PCT crește rapid, atingând un maximum la 24-48 ore post-traumatic, după care, dacă evoluția este favorabilă, scade rapid. Unii autori descriu un al doilea peak în ziua a 7-a, după care scade cu normalizare până în ziua 30 [128]. Dacă evoluția este complicată, cu sepsis sau MODS, atunci fie nivelurile PCT se mențin crescute, fie există o creștere secundară. [129-130]. În sepsis, PCT începe să crească la 4 ore, atingând peak-ul la 8-24 ore, iar scăderea valorilor PCT după prima zi de antibioterapie este considerat un indicator de evoluție favorabilă. Datorită acestei cinetici, PCT este considerat a fi un indicator util de predicție a unei evoluții nefavorabile a pacientului politraumatizat [131].

Cu toate acestea, există controverse privind specificitatea acestuia pe un anumit tip de complicații; astfel, Uzzan [132] consideră că PCT este mai utilă decât PCR în diferențierea între SIRS și sepsis, în timp ce Tang [133] opinează că utilitatea PCT în diferențierea sepsisului de SIRS este discutabilă. Studiul lui Meynaar [134] a arătat faptul că PCT are o specificitate mai mare decât PCR, LBP și IL-6 în stabilirea diagnosticului diferențial între SIRS și sepsis la pacienții critici, demonstrând că, dacă valoarea PCT în primele 24 ore este sub 2 ng/mL, sepsisul este practic exclus (valoare predictivă negativă de 97%); dacă, însă, această valoare este peste 10 ng/mL, este foarte probabil ca sepsisul să fie

cauza creșterii (valoarea pozitivă predictivă 88%). Acest studiu arată că PCT are valoare mai degradă pentru excluderea sepsisului, ca etiologie, decât pentru confirmarea acestuia; comparativ cu PCT, ceilalți markeri, LBP, PCR și IL-6 au valoare predictivă pozitivă sau negativă mai mică; al doilea ca valoare este IL-6, dar scăderea rapidă a valorilor IL-6 poate ușor genera informații fals negative; este însă interesantă concluzia acestui studiu, practicat pe un lot mic de pacienți (76 pacienți), și anume că acești markeri nu sunt practic utilizați în ghidarea tratamentului pacienților prin evoluția valorilor lor, ci doar prin practicarea diagnosticului diferențial, care exclude un anumit diagnostic și deci manoperele inutile; PCT rămâne, conform acestui studiu, cea mai bună modalitate de diferențiere a SIRS de sepsis, dar integrarea evoluției sale în algoritmul de tratament ar permite o mai bună adaptare a terapeuticii la statusul pacientului, concluzie care stă la baza prezentei cercetări doctorale.

Numerouse studii au arătat că dinamica valorilor PCT este mai importantă din punct de vedere prognostic decât valoarea absolută. Astfel, studii perspective au arătat că evoluția pozitivă a valorilor PCT la 48 ore la pacienții cu șoc septic au valoare predictivă pentru supraviețuire[135], iar scăderea valorilor PCT cu 34% în ziua a 3-a față de ziua a 2-a a fost un indicator independent pentru supraviețuire[136]. O încercare de introducere a curbei dinamicii valorilor PCT în ghidarea tratamentului a fost realizată prin introducerea clearance-ului PCT (PCTc), care a fost demonstrat ca fiind mai eficient ca element predictiv în comparație cu valoarea absolută în evaluarea pacienților, în special cu sepsis[137-139]. Studiul prospectiv derulat de Huang și colaboratorii săi pe pacienți cu sepsis și publicat în 2016, incluzând 56 pacienți, a arătat că valorile PCT din zilele 1, 3 și 5 nu au valoare predictivă pentru mortalitatea prin șoc septic, în timp ce PCTc poate avea valoare predictivă, și anume: scăderea PCTc la 48 și 96 ore a fost corelată cu creșterea mortalității, iar creșterea în zilele 3 și 5 cu supraviețuirea; valori ale PCTc de peste 38% în ziua a 3-a și peste 80% în ziua a 5-a au fost corelate cu supraviețuirea, în timp ce valori sub 12% în ziua a 3-a și sub 44% în ziua a 5-a au indicat rată redusă a supraviețuirii[137-139]. În concluzie, conform celor prezentate anterior, se poate concluziona că PCT este asociată cu severitatea traumatismului, cu evoluția spre sepsis și MSOF, și are valoare predictivă pentru dezvoltarea sepsis-ului mai bună decât IL-6, valori crescute ale PCT în primele 5 zile fiind corelate cu evoluția spre sepsis; mai mult decât atât, valori crescute ale PCT pot fi identificate chiar și cu 3 zile anterior identificării clinice a sepsis-ului [140, 141].

Lipopolysacharide Binding Protein (LBP) este o proteină de fază acută, fiind produsă de ficat, ca răspuns la endotoxinele bacteriene circulante sau la lipopolizaharidele (LPZ)

bacteriene, componente ale stratului extern al germenilor Gram negativi [142]; funcția LBP este strâns legată de LPZ, în sensul că LBP facilitează legarea LPZ de receptorul corespunzător acestora de pe suprafața monocitelor, ceea ce duce la activarea monocitelor și producerea citokinelor, cum ar fi IL-6 și TNF α . Infecțiile cu germeni Gram pozitivi și negativi, și chiar și cele fungice, sunt însoțite de creșteri ale LBP, dar care nu apar în afecțiunile virale; valorile normale ale LBP sunt de 5-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, putând crește în sepsis până la 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, în cca 36 ore [143-144].

Interleukina 12 (IL-12) controlează diferențierea limfocitelor spre linia TH1, iar nivelul său după traumă se coreleză cu o deplasare a raportului TH1/TH2 către pattern-ul tip TH2 și cu o evoluție clinică nefavorabilă [145] (Tabel 2.2).

Lactatul seric : fiind un indicator al hipoperfuziei tisulare, lactatul seric este considerat drept un marker pentru evoluția politraumatizaților, mai ales după descrierea noțiunii de POH (Persistent Occult Hypoperfusion), considerată a fi un factor de risc pentru o evoluție nefavorabilă. Cinetica lactatului, care crește în primele ore post-traumatic și sensibilitatea acestuia la reacțiile fiziopatologice din traumă au determinat considerarea acestuia ca un marker util pentru evaluarea evoluției pacienților [126], [146].

GM-CSF (Granulocyte Macrophage Stimulating Factor) – este o substanță cu acțiune pro-inflamatorie, produsă de macrofage, LT, mastocite, celule NK, celule endoteliale, fibroblaste. Stimulează celulele stem să producă granuloci (neutrofile, eozinofile, bazofile) și monocite, care trec în circulație și migrează în țesuturi, unde se transformă în macrofage și celule dendritice [147] (Tabel 2.6).

Interleukina 10 (IL-10) - ale cărei valori s-a demonstrat că pot da indicații cu privire atât la gravitatea traumatismului (IL-10 este corelată cu ISS), cât și privind complicațiile post-traumaticice : MODS, ARDS și sepsis. Studii au arătat inhibarea, de către IL-10 (puternic anti-inflamator) a factorilor intra-celulari de transcripție, de exemplu, factorul nuclear Kappa-B, factori cheie în sinteza citokinelor. Produsă în special de limfocitele T și mai puțin de limfocitele B și monocite, IL-10 este o citokina anti-inflamatorie, prin:

- Reducerea sintezei TNF- α și IL-1 de către monocitele activate ;
- Inhibarea capacitatei antigenice a monocitelor, inhibând expresia antigenelor de histocompatibilitate HLA-DR;
- Scăderea producției de citokine de către limfocitele TH-1. Valoarea predictivă a IL-10 este limitată de cinetica sa - crește rapid în primele ore

post-traumatic, cu peak-ul de nivel la 4 ore, după care scade rapid în primele 24 ore [148, 149] (Tabel 2.4).

Interleukina 13 (IL-13) - produsă de limfocitele TH2, are rol în răspunsul imun și activarea mecanismelor de apărare [150]

Macrophage Migratory Factor (MMF), precum și *Neutrophil Activating Peptide* (NAF), [151], [152] sunt implicate în fenomenele chemotactice, condiționând astfel desfășurarea răspunsului inflamator.

TGF-β (Transforming Growth Factor β) [153], care se corelează cu nivelurile serice ale IL-1 și IL-6 (Tabel 2.3), are o importanță deosebită în inițierea fenomenelor de vindecare

Inhibitori naturali ai receptorilor TNF (TNF-RI și TNF-RII) și IL-1 (IL-1ra) - sunt corelați cu gravitatea traumatismului, concentrația lor variind paralel cu ISS [18].

Interleukina 17 (IL-17) – produsă de limfocitele TH sub acțiunea IL-23, are un rol important în reacțiile tardive; stimulează chemotaxisul, ducând la aglomerarea monocitelor și neutrofilelor în focarul inflamator, acționând sinergic cu gamma- Interferonul [18], [47].

HMGB-1 (High mobility group box-1) este o citokină inflamatorie implicată în patogeneza câtorva procese inflamatorii, infecțioase și neoplazice, fiind identificată recent. S-au măsurat concentrațiile de IL-6 la admisie și în ziua 1 postoperator, observându-se că acestea se corelează atât cu scorul de severitate a leziunilor (ISS) cât și cu necesarul de tratament în terapie intensivă[154].

Nu s-a observat vreo asemenea corelație în ceea ce privește concentrațiile serice de HMGB-1. Nivelul de IL-6 începe să scadă iar cel de HMGB-1 crește în jurul zilei 3. HMGB-1 este o proteină de comunicare celulară, membră a grupului albuminelor. Funcția sa de citokină pro-inflamatorie a început recent să stârnească un interes semnificativ în a-i stabili rolul în diverse procese patologice [155].

Fiind o citokină pro-inflamatorie prezentă în aproape toate celulele, HMGB-1 este secretată în mod activ de către monocite și macrofage, declanșând cascada inflamatorie, precum și în mod pasiv de către celulele necrotice sau lezate, determinând un răspuns inflamator local la nivelul celulelor lezate și moarte. Se cunoaște că HMGB-1 interacționează cu o proteină din familia imunoglobulinelor, anume receptorul pentru produși finali de glicare avansată (RAGE), precum și cu receptorul Toll-like (TLR) și TLR-4, declanșând un răspuns inflamator. Un posibil rol al HMGB-1 ca mediator al SIRS după sepsis microbial a fost sugerat de mai mulți autori. Încă se cercetează rolul precis al acestei

molecule în diferitele stadii ale SIRS. În comparație cu alți mediatori mai bine cunoscuți, acțiunea HMGB-1 reiese din studiile preliminare a fi mai complexă și necesită clarificare adițională [155]. Concentrația acestei noi alarmine a persistat la niveluri crescute chiar și când alte citokine pro-inflamatorii au revenit la nivelurile pre-leziune. Însă într-o “injurie sterilă” ca trauma, încă nu a fost raportat vreun asemenea rol. O posibilă funcție a HMGB-1 în dezvoltarea injuriei pulmonare acute a fost sugerată și susținută de către observația că nivelul acestui mediator a fost semnificativ crescut în 3 din 4 pacienți care au necesitat suport ventilator. Studiul lui Sunden-Cullberg [156] a demonstrat o relație inversă între HMGB-1 și IL-6, ce fusese semnalat și într-un model animal pentru fractura bilaterală de femur. Nivelul de IL-6 și efectele sale asupra răspunsului imun au fost reduse de către anticorpi neutralizați pentru HMGB-1. Expresia IL-6 și a altor câtorva citokine inflamatorii a fost accentuată prin administrarea de HMGB-1 în condiții fiziologice.

PAF (Platelet Activating Factor) este un mediator fosfolipidic ce se eliberează din celule cum ar fi mastocite, bazofile, neutrofile și macrofage, stimulate de agenții patogeni / traumatici (de obicei opsonizați) [157]. PAF reprezintă un sistem de semnalizare pentru diferite tipuri celulare implicate în hemostază și procesele imune, ceea ce explică rolul PAF de a media augmentarea proceselor inflamatorii și trombotice, dar și realizarea conexiunii între aceste două procese. Sistemul de semnalizare mediat de PAF suferă în sepsis, soc și traumă, iar întreruperea acțiunii efectorilor săi are efecte benefice [158].

Acidul arahidonic – provine din fosfolipidele membranare, sub acțiunea fosfolipazei (stimulată în inflamație), și are semnificație biologică prin intermediul metaboliștilor săi, rezultați din următoarele căi metabolice: (Figura 2.2) (Tabelul 2.6)

- A. Calea ciclooxygenazei, din care rezultă prostaglandinele D₂ (PGD₂), PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ și tromboxanul A2 (Tabelul 2.6)
 - Prostaglandina E2 (PGE2)- inhibă secreția de TNFα și IL-12; este produsă în rinichi, creier, mușchi neted, și este metabolizată în PGG2; este un agent piretic, pro-inflamator, are acțiune gastro-protectoare și intervine în homeostazia renală [159, 160]
 - Prostaglandina I2 (prostaciclina) – endoteliu, rinichi, creier; este vasodilatator, inhibă agregarea plachetară și leucocitară, stabilizează membrana lizozomală, acționând și asupra homeostaziei renale [161]

Tromboxanul A₂, este vasoconstrictor și unul dintre cei mai puternici agregați plachetari, dar și leucocitari ; este produs în trombocite, macrofage, rinichi, musculatura netedă, metabolitul său stabil fiind TXB₂[162]; este produs prin acțiunea în cascada a COX (ciclooxygenazei), urmată de tromboxan-sintetază (TXS). Studiile au arătat rolul puternic pro-inflamator pulmonar al TXA₂, ca și efectul pozitiv, protector, asupra funcției pulmonare, al Ozagrel-ului, inhibitor al sintetazei[163]. Este astăzi binecunoscut faptul că plămânuil este prima țintă a acțiunii TXA₂, fără a se cunoaște și mecanisme protectoare față de această acțiune [164]. Studiul efectuat, spre exemplu, de Zarbock, publicat în 2006 [165], a arătat că TXA₂ este rezultatul interacțiunii și agregării trombocitelor și neutrofilelor, determinând creșterea permeabilității capilare și aderării PMNN de celulele endoteliale pulmonare; inhibarea sintezei TXA₂ are un efect protector asupra plămânuilui, diminuând aderarea PMNN și extravazarea proteică. Acest studiu a arătat originea plachetară a TXA₂, precum și faptul că interacțiunea plachete - PMNN crește polimerizarea F-actinei în celulele endoteliale și stimulează aderarea PMNN prin efectul TXA₂ asupra endoteliului. Aceste date dirijează cercetarea în direcția găsirii unor blocanți ai receptorilor de aderare (cu acțiune specifică pe receptorii pentru TXA₂), care s-au dovedit a fi mai eficienți (experimental) [165] decât inhibitorii ciclooxygenazei, cum sunt anti-inflamatoarele nesteroidiene, care au efect inhibitor asupra producerii tuturor prostanoizilor, inclusiv cei anti-inflamatori, cum sunt prostaciclina

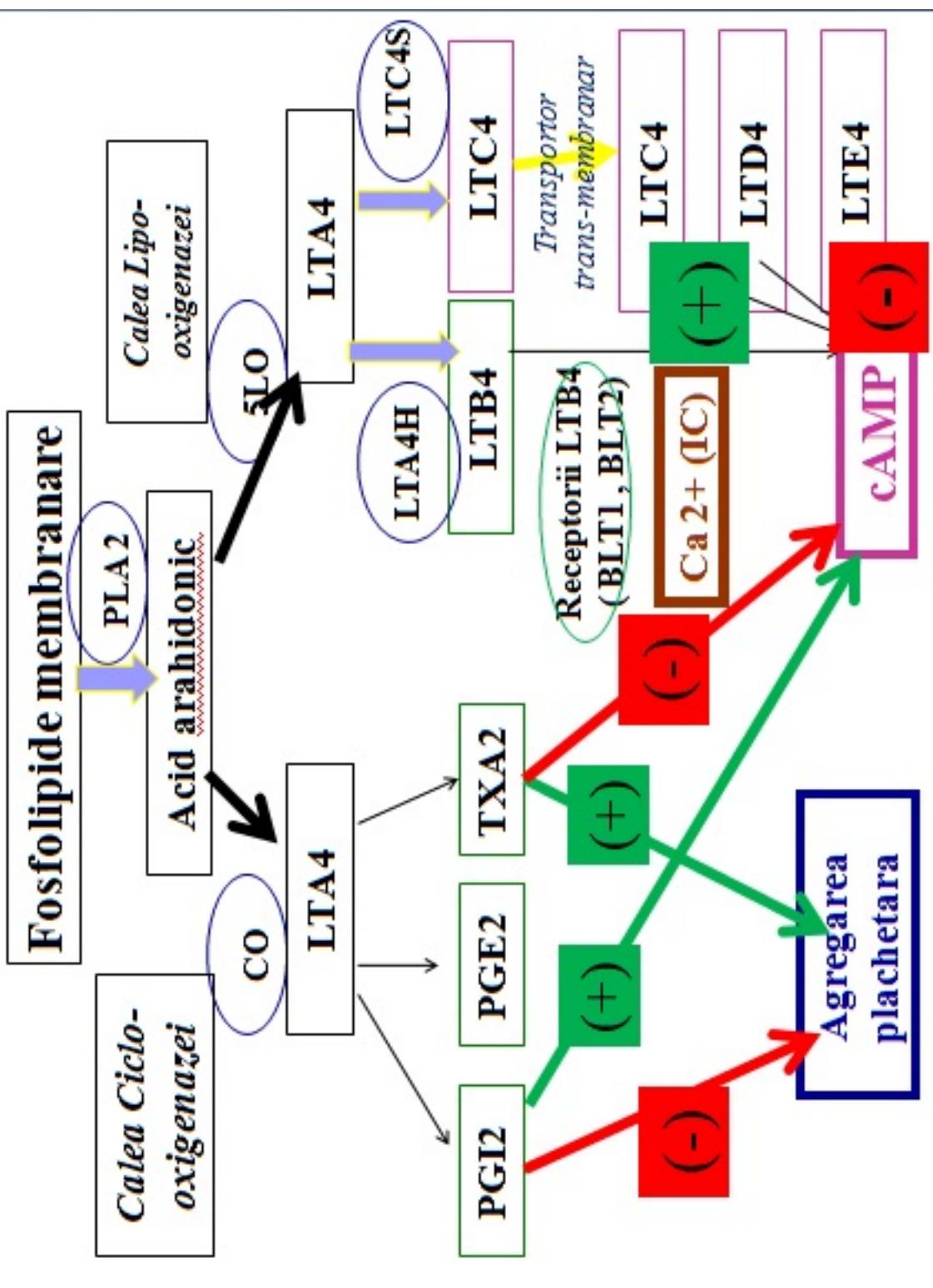


Figura 2.2 - Principalele căi metabolice ale acidului arahidonic

○B. Calea lipooxygenazei, din care rezultă leucotrienele, cea mai importantă fiind Leucotriena B4 (LTB4) , lipoxine si hepxoxiline. Leucotriena B4, mediator lipidic puternic pro- inflamator este crescut la politraumatizații cu ARDS, motiv pentru care a fost studiată pentru a se decela eventuale posibilități de predicție a apariției complicațiilor pulmonare. Astfel, studiul lui Auner, publicat în 2012 [166] a demonstrat că și reciproca este valabilă, adică niveluri crescute inițial ale LTB4 la pacienții politraumatizați reprezintă un indicator de predicție a ARDS, fără ca aceste niveluri să fie influențate de AIS pentru trauma toracică, sex, vârstă sau transfuzii masive (Tabelul 2.6).

○C.Calea citocrom P450- epo-oxigenazei- acid epoxieicosatraenoic și acizi grași hidroxilați; fiind mai recent descoperită, această cale este în curs de studiere, urmând a completa datele existente

Sistemul Complement (SC) este parte componentă a sistemului imun nativ care crește capacitatea anticorpilor și fagocitelor de a lega și îndepărta microbii și celulele necrozate, având în același timp funcție de stimulare a inflamației. Este format din proteine plasmaticce care interacționează opsonizând germanii patogeni și se activează sub forma unei cascade: unul dintre factori clivează enzimatic un alt factor, pe care îl activează, acesta urmând să activeze în același mod următoarele componente ale SC. Din punct de vedere funcțional, componentele SC se clasifică în:

- structuri care se leagă de suprafețe și complexele Ag-Ac : C1q
- structuri care se leagă de manzoa bacteriană: MBL
- enzime activatoare: C1r, C1s, C2b, Bb, Dd, MASP-1, MASP-2,
- opsonine și proteine care se leagă de membrană : C4b, C3b,
- peptide mediatori ai inflamației: C3a, C4a, C5a
- proteine care atacă membrana: C5b, C6, C7, C8, C9
- receptorii complementului: CR1, CR2, CR3, CR4, C1qR
- proteine reglatoare ale Complementului: C1INH, C4bp, CR1, MCP, DAF, H, I, P, CD59 [166, 167].

Compușii din structura Sistemului Complement, au structură polipeptidică, la fel ca și citokinele, și sunt eliberați în timpul fenomenelor inflamatorii, stimulând:

- creșterea permeabilității capilare prin intermediul histaminei

- chemotactismul neutrofilelor
- opsonizarea bacteriilor
- activarea plachetară [168]

Consecutiv politraumatismelor, se produce o disfuncție a sistemului Complement, descrisă de literatura de specialitate drept “Complementopatie”, și a cărei caracteristică majoră este scăderea capacitatei hemolitice a complementului (CH50); aceasta fost evidențiată în ziua a 4-a post-traumatic și scade după ziua a 7-a, având o contribuție importantă la producerea dezechilibrului fluido-coagulant [169].

Există trei cai prin care se activează SC:

- calea clasică - este inițiată de contactul fracțiunii C1q cu germenul sau cu complexul antigen-anticorp; componentele căii clasice sunt C1, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, și C9;
- calea MB-lectina- este inițiată de legarea unei proteine serice, MBL (mannan- binding lectine), de carbohidrați membranei bacteriene sau virale, conținând manzoza. Inițial sunt activate enzimele numite „mannan-binding lectin-associated serine proteases MASP-1 și MASP-2, apoi calea este comună cu calea clasică;
- calea alternativă - este inițiată atunci când o structură a complementului seric activată spontan se leagă de suprafața unui germen patogen sau se activează chiar și în absența acestuia, prin hidroliză spontană [170]

Toate cele trei cai constituie activarea precoce a Complementului și converg spre generarea de C3-convertaze, dar prin mecanisme diferite: în calea clasică și în cea MB-lectina, C3-convertaza se formează consecutiv legării C2b de C4b, în timp ce, în calea alternativă, o convertază omoloagă cu C3-convertaza se formează prin legarea C3b cu fragmentul b al factorului B al căii alternative care se leagă de suprafață prin legături covalente, clivează C3, rezultând:

- C3a, fragment de mici dimensiuni cu rol de peptid mediator al inflamației, și
- C3b, molecule efectoare ”princeps” a SC, care acționează ca opsonine - se leagă de membrana germenului, pe care îl transformă într-o țintă mult mai facilă pentru fagocitele care au receptori pentru C3b; de asemenea, C3b se leagă de C3 – convertază și formează C5-convertaza care, conform aceluiași mecanism, clivează C5 în:

- C5a, fragment mic, dar care este cel mai puternic mediator al inflamației, și

- C5b, care inițiază activarea tardivă a SC- o succesiune de reacții de polimerizare consecutiv cărora se formează un complex ce atacă membrana celulară, producând o soluție de continuitate la nivelul acesteia, ceea ce duce la liza germenilor. Trebuie subliniat faptul că structura în “cascadă” duce la autoamplificarea efectelor distructive și inflamatorii ale acestor compuși, necesitând astfel mecanisme stricte de reglare; primul este reprezentat de caracterul instabil al componentelor SC, care sunt rapid inactivate dacă nu se leagă de suprafața germenilor; la acestea se adaugă existența, în cîteva puncte cheie ale cascadei, a unor structuri cu rol de reglare, prevenindu-se astfel legarea impropriu a Complementului de celulele gazdă, situație care ar genera distrugerea celulelor proprii [171-172].

Întrucât aspectul relevant pentru prezenta cercetare științifică este legat de politraumatisme, trebuie subliniat faptul că există o implicare majoră a SC în generarea răspunsului inflamator, cu importanță majoră în aceste situații. Această acțiune se exercită prin intermediul fragmentelor C3a, C4a și C5a care acționează pe receptori specifici de la nivelul celulelor endoteliale, mastocitelor și fagocitelor, producând inflamație sistemică; studii experimentale au arătat că administrarea intravenoasă de cantități mari din aceste substanțe produc o reacție șocogenă anafilactoidă, cu colaps circulator, motiv pentru care aceste trei fragmente sunt denumite și anafilatoxine [173]. Cea mai stabilă dintre ele este C5a, ce are și activitatea biologică cu cea mai mare specificitate. Cele trei componente produc contracția musculaturii netede și cresc permeabilitatea vasculară, element esențial în inflamație; în plus, C3a și C5a stimulează sinteza moleculelor de adeziune acționând asupra celulelor endoteliale și pot activa mastocitele, care eliberează histamine și TNF- α , de asemenea cu efect șocogen. Toate aceste fenomene întrețin chemotactismul celulelor inflamatorii, și procesul se autoîntreține [175].

Din punct de vedere al activității pro-inflamatorii, cea mai activă este C5a, urmată de C3a și C4a; în traumă, studiile au arătat o creștere inițială, mai ales a C5a, urmată de o scădere dramatică a nivelului seric al C3a și C5a, echilibrul restabilindu-se în ziua a 7-10, această dinamică fiind corelată cu procesul inflamator descris în politraumă. Din punct de vedere al specificității, nu s-au observant corelații între C3a și C5a cu severitatea leziunii pulmonare, cu ARDS sau MSOF, ci mai degrabă cu disfuncția cerebrală [176-177].

Sistemul complement a fost corelat și cu sistemul DAMP-PAMPs: trauma inițială, denumită generic „first hit” duce la apariția a multipli compuși care sunt absenți în mod normal, fiind asociați doar cu trauma, motiv pentru care au fost denumiți "damage-associated molecular patterns" (DAMPs) [178]. Acești compuși, cu funcție de semnale de alarmă, sunt recunoscuți de celulele sistemului imun, pe care îl activează; același fenomen se petrece și în situația apariției unor complicații ale traumei sau a unui „second hit”. Familia DAMP include și așa-numitele "pathogen-associated molecular patterns" (PAMPs), un grup eterogen de mediatori pro-inflamatori inclusiv de origine microbiană, în relație cu sistemul imun, precum și moleculele numite „alarmine” [179]. De asemenea, DAMP include și mediatorii generați de propriile țesuturi. Alarminele includ așa numitele "heat-shock proteins" (HSPs), annexinele, defensinsinele, precum și proteina S100 și proteina HMGB1 [179]. Celulele sistemului imun recunosc atât PAMPs, cât și DAMPs, prin intermediul receptorilor multiligand, de tipul Toll-like receptors (TLRs) [180]. Consecutiv, sunt activate componente efectoare celulare și umorale ale sistemului imun, și în primul rând se produc:

- chemotactismul și activarea PMNN, dar mai ales
- activarea Sistemului Complement, care este efectorul principal în faza post-traumatică precoce, intervenind în special prin:
 - opsonizarea pentru fagocitoză (C3b, C4b),
 - chemotactism pentru leucocite (C3a, C5a), care sunt atrase la sediul leziunii, unde se produce inclusiv degranularea mastocitelor, bazofilelor și neutrofilelor
 - liza directă a germenilor prin intermediul MAC (membrane attack complex = complexul litic al membranei) [181-182], care este formată sub acțiunea C5b, care se asociază cu C6 și C9, complex activ pe celulele eucariote și procariote

Studii efectuate încă din anii 80 [183] de Kapur au demonstrat activarea SC în traumă, ulterior fiind descrise toate aceste etape, precum și compușii responsabili de diferitele efecte ale Sistemului Complement. (Figura 2.3)

Fără a se dori o prezentare exhaustivă a mecanismelor fiziopatologice responsabile de particularitățile politraumei, acest capitol a scos în evidență faptul că la baza acestora stau procese în primul rând biochimice, unele dintre ele cunoscute în totalitate, marea lor

majoritate însă necesitând încă cercetări suplimentare care să ofere nu numai descrierea în amănunt a fenomenelor, ci soluții terapeutice care să îmbunătățească rezultatele activității clinice. Din acest punct de vedere scopul prezentei cercetări doctorale este tocmai realizarea unei abordări interdisciplinare a tratamentului acestor pacienți deosebit de gravi, care să rezulte în scăderea mortalității și morbidității. Având în vedere cele prezentate anterior, aceasta nu este posibil decât prin abordarea algoritmilor de tratament prin integrarea acestor elemente de biochimie, în scopul optimizării tratamentului.

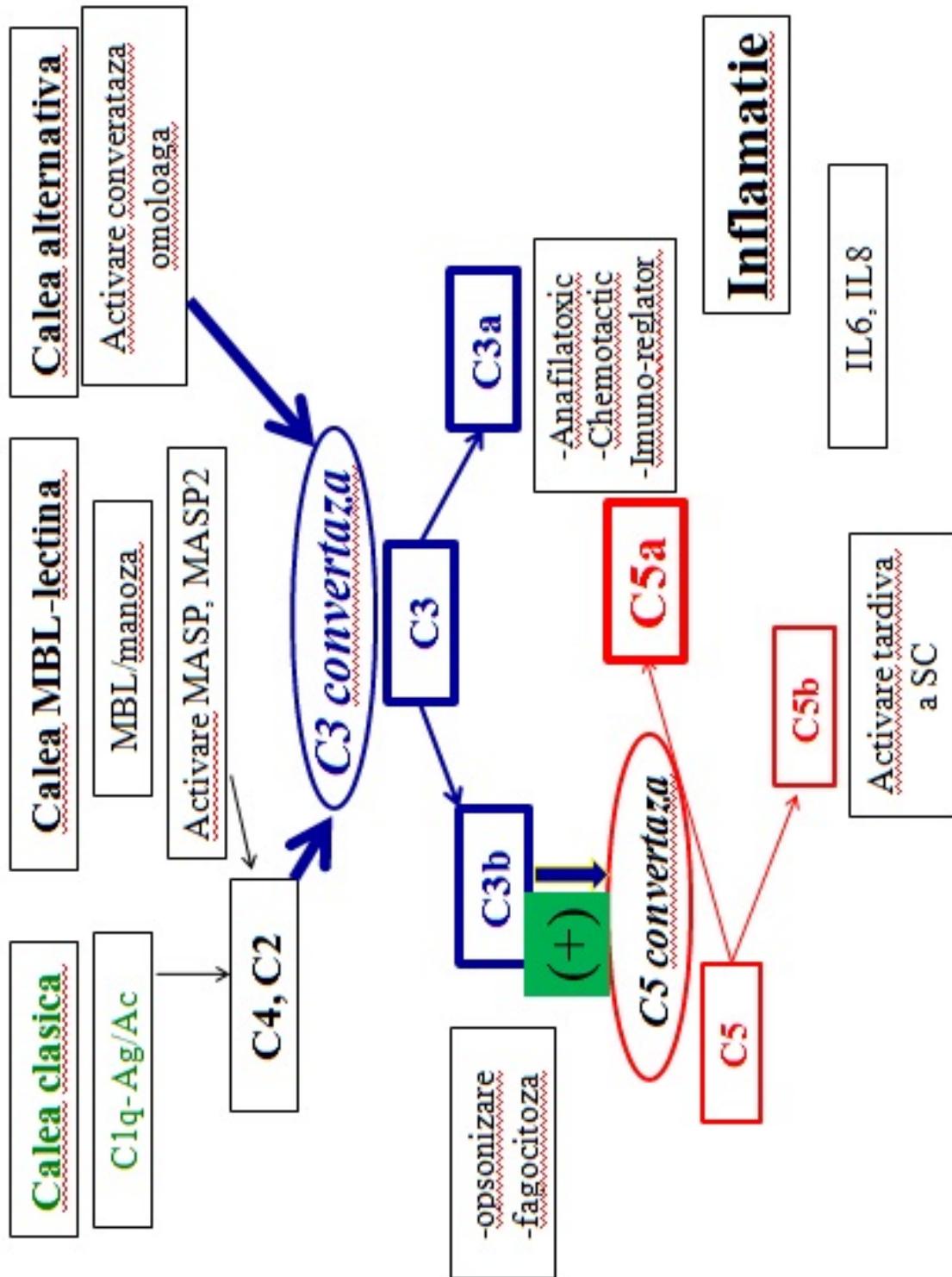


Figura 2.3 - Implicarea sistemului complement în politraumă

3. Impactul profilului biochimic asupra tratamentului la politraumatizații cu fracturi - metodele de Damage Control

Spre deosebire de tratamentul unei fracturi izolate, la care obiectivul terapeutic este reducerea și stabilizarea optimă pentru a permite recuperarea funcțională și reinserția socio-profesională precoce, în situația politraumatismelor, obiectivul terapeutic primar este supraviețuirea pacientului, întrucât aceste entități lezonale sunt grevate de o mortalitate considerabilă. Datele recente privind epidemiologia politraumei au fost publicate în urma analizei efectuate în cadrul Registrului de Traumă TARN (Trauma Audit and Research Network) [184], care a comparat datele privitoare la incidența, morbiditatea și mortalitatea prin traumă la adulți din perioada 2008-2013 cu cele din perioada 1998-2003, constatănd următoarele:

- Creșterea proporției cazurilor de Major Trauma de la 21% la 33%
- Din totalul de 171.194 cazuri de traumă, 20.834 au fost politraume; proporția de politraume a fost de 16,2% (15% sub 65 ani, 7,1% peste 65ani)
- Din 47.581 de fracturi înregistrate, 11.122 au fost în contextul unui politraumatism
- Mortalitatea prin politraumă la adulți a fost de 15,9% (10,2% sub 65 ani și 24,5% peste 65 ani)
 - Numărul deceselor prin politraumă a scăzut față de perioada 1998-2003 cu aproape 50%, ceea ce reflectă o îmbunătățire a calității activității medicale în această direcție.
 - Peste 50% din politraume au cel puțin o fractură de membru sau pelvină (procentul scăzând de la 73% la precedenta evaluare)

Având în vedere aceste date, se poate afirma faptul că pacienții politraumatizați cu fracturi grevează considerabil cheltuiala socială și sunt generatori de perioade lungi de invaliditate, motiv pentru care abordarea problemei unui tratament optim al politraumatizaților cu fracturi are o importanță socială deosebită.

Scăderea mortalității la acești pacienți trebuie analizată în contextul în care, așa cum se cunoaște, mortalitatea în politraumă are o distribuție trimodală:

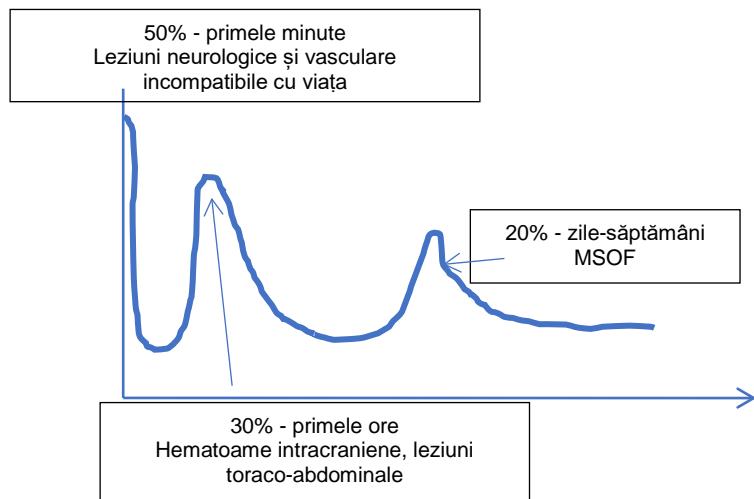


Figura 3.1 - Mortalitatea în politraumă

- Mortalitatea imediată, care survine în primele minute post-traumatic; reprezintă 50% din mortalitatea globală în politraumă și este produsă de leziuni neurologice, viscerale și vasculare incompatibile cu viața
- Mortalitatea precoce, în primele ore; reprezintă 30% din mortalitatea globală în politraumă și se datorează hematoamelor intracraiene și leziunilor toraco-abdominale
- Mortalitatea tardivă, responsabilă de 20% din mortalitatea globală prin politraumă, se datorează complicațiilor sistemice, de tip MSOF, care devin letale în zile/săptămâni

Acet grafic al mortalității este corelat cu elementele fiziopatologice descrise în capitolele anterioare, întrucât mortalitatea tardivă se explică printr-un dezechilibru între SIRS și TARS [185].

Evoluția favorabilă a pacientului este legată, aşadar, de intervenția sinergică a mecanismelor de apărare ale organismului și intervenția terapeutică; datorită echilibrului precar între fenomenele nocive și cele de vindecare, orice intervenție care re-ințiază sau exacerbă fenomenele inflamatorii va încinta negativ balanța și va crește riscul de apariție a unei complicații. Acet fenomen, cu semnificație uneori letală în politraumatisme a dus la stabilirea în mod convențional a următoarelor entități:

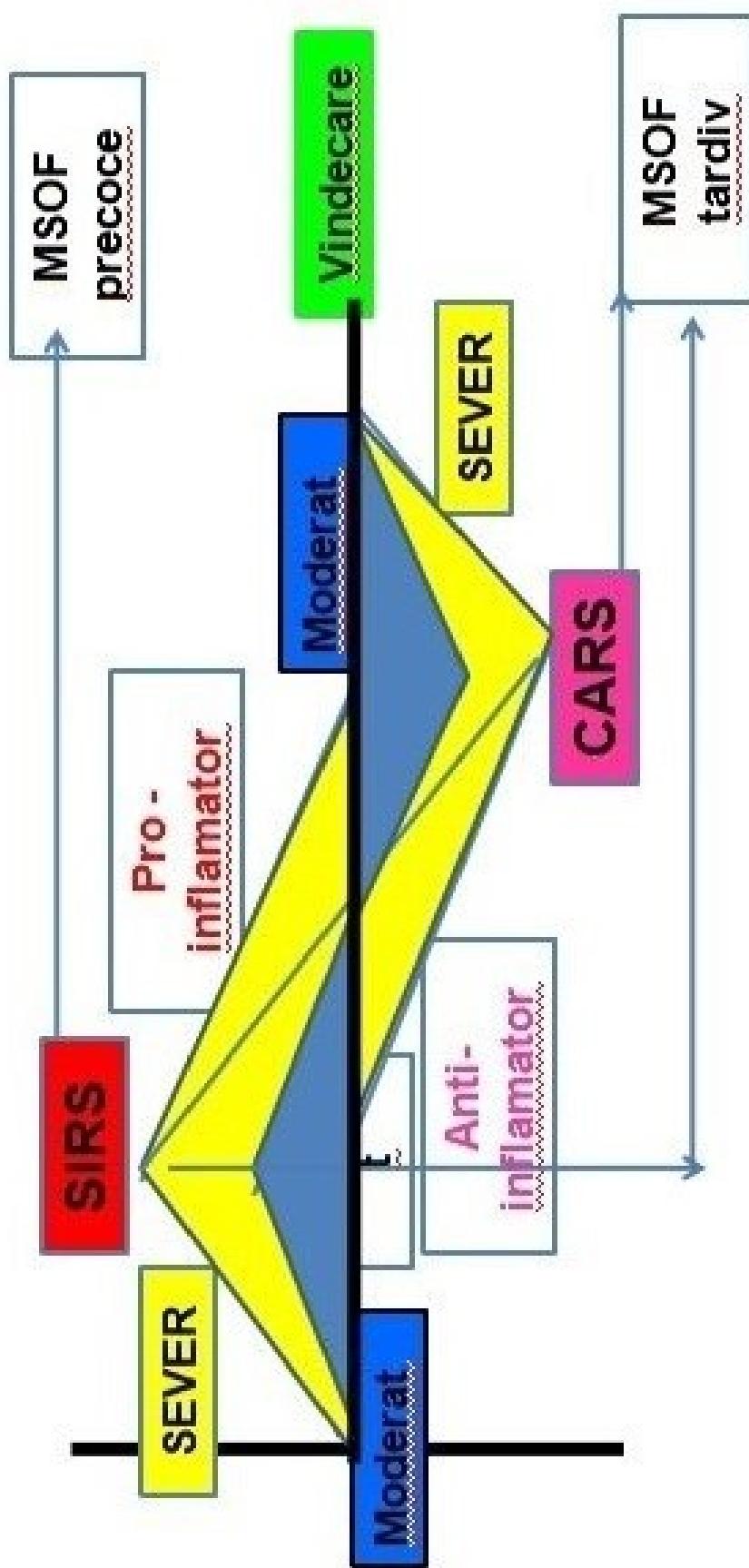


Figura 3.2 – Relația între sindromul inflamator și evoluția politraumei [185]

- “first hit”- este reprezentat de primul stimul nociceptiv, traumatismul însuși
- “second hit” – acest termen definește orice circumstanță care agravează fenomenele fiziopatologice deja declanșate de traumă; din punct de vedere didactic, aceste circumstanțe se pot clasifica astfel:

- Factori exogeni („interventional load/surgical load”):
 - Intervenții chirurgicale laborioase, cu delabräri tisulare extensive, sângerări considerabile, stări de hipotermie
 - Intervenții chirurgicale tardive după leziuni neglijate, ca manopere invazive
 - Transfuzii masive
- Factori endogeni („antigenic load”):
 - Hipoxia printr-un episod de insuficiență respiratorie sau cardiacă
 - Episoade repetitive de instabilitate cardio-circulatorie
 - Leziuni de ischemie/reperfuzie
 - Necrozarea secundară a unor țesuturi sau organe, care inițial nu păreau afectate (de exemplu o ischemie mezenterică secundară)
 - Contaminarea unui cateter (sanguin, urinar etc.)
 - Infecții

Referitor la fenomenul de “second hit”, trebuie să identificăm parametrii funcție de care este caracterizată evoluția pacientului; fără a exista un consens deplin, majoritatea studiilor acceptă ca fiind definitorii următoarele elemente:

- a. Incidența trombo-embolismului sau emboliei grăsoase - având în vedere datele oferite de ecografia cardiacă, s-a demonstrat corelația între metodele de stabilizare și apariția embolilor în cavitățile inimii [186], iar studii ulterioare (Riska) au dovedit impactul stabilizării precoce a femurului asupra incidenței emboliei grăsoase, care a scăzut de la 22% (la pacienții cu tratament conservator) la 4,5% la fracturile stabilizate după 72 ore, și la 1,4% la fracturile stabilizate precoce (primele 24 ore) [187].
- b. Indicii de funcționalitate cardio-pulmonar - cel mai sensibil pentru descrierea fenomenului de “second hit” este măsurarea invazivă a presiunii în artera pulmonară (Pulmonary Arterial Pressure - PAP) [185].

c. Markerii coagulării - fibrinogenul, numărul trombocitelor, PT, D-dimerii și β tromboglobulina au fost corelate cu riscul ca un eveniment din evoluția politraumei să devină un “second hit” [17].

d. Nivelul seric al citokinelor pro-inflamatorii IL-6 și IL-1 au fost studiate pentru descrierea fenomenelor de tip “second hit”, mai puțin IL-8, IL-10 și TNF α ; studiile au arătat [188] și implicarea unor grupe de substanțe mai puțin cunoscute, ca elastina și s-E-selectina, ale căror acțiuni sunt incomplet descrise deocamdată

e. Parametrii clinici ai pacientului au inclus: durata de spitalizare, durata de internare în ATI, mortalitatea, incidența pneumoniei, ARDS și MSOF [17]

La baza tuturor acestor corelații stau caracteristicile fiziopatologice ale politraumei, motiv pentru care orice gest terapeutic la acești pacienți trebuie să fie astfel indicat și executat încât să nu constituie un “second hit”. Aceasta este principiul care stă la baza “Damage Control”-ului, constând în efectuarea oricărei manevre diagnostice și de tratament încât să se asigure supraviețuirea pacientului, și cu impact sistemic minim, urmând ca intervențiile ample să fie efectuate atunci când starea pacientului o permite.

Ghidurile terapeutice stabilesc o serie de etape în tratamentul politraumei, care se efectuează simultan cu procesul de evaluare:

- Etapa de pre-spital
- Etapa de triaj
- Evaluarea primară (conform algoritmului ABCDE) și resuscitarea
- Măsuri adiacente evaluării primare și resuscitării
- Evaluarea secundară și tratamentul în urgență
- Monitorizarea după resuscitare și intervențiile de urgență
- Tratamentul definitiv (Total Care)

Evaluarea primară și secundară trebuie să fie frecventă și repetată astfel încât orice modificare în statusul pacientului să fie detectată în timp util pentru o intervenție eficientă [189].

Evaluarea primară se efectuează în echipă pluridisciplinară și constă în identificarea tuturor sindromelor cu risc vital și tratamentul acestora; în această etapă se va aplica principiul ABCDE al protocolului ATLS, și anume:

⇒ Obstrucția căilor aeriene superioare prin: pneumotorax compresiv, pneumotorax deschis, volet costal, hemotorax masiv

⇒ Hipotensiunea arterială șocogenă prin hemoragie externă sau internă masivă; tamponada cardiacă

⇒ Leziune cerebrală / proces expansiv intracranian

⇒ Hipotermia

În decursul evaluării primare, va fi stabilit statusul pacientului, pe baza scorurilor traumaticice la nivelul aparatelor și sistemelor și a constantelor biologice; în mod curent se acceptă existența a 4 categorii de pacienți: stabili, borderline, instabili și *in extremis*.

Așa cum se observă în Tabelul 3.1, încadrarea unui pacient în una din aceste categorii este rezultatul unei evaluări multidisciplinare clinice și paraclinice [190].

Întrucât cele mai controversate aspecte privesc categoria „borderline”, criteriile de încadrare a unui pacient în acest subgrup au fost simplificate astfel:

- ISS > 40 în absența traumei toracice
- ISS > 20 asociată cu traumatism toracic cu AIS > 2
- Leziuni multiple asociate cu traumă abdominală / pelvină cu semne de șoc hemoragic (TAs < 90 mmHg)
 - Fractură bilaterală de diafiză femurală
 - Semne radiologice de contuzie pulmonară
 - Hipotermie (<35 grd)
 - Traumatism crano-cerebral cu AIS ≥ 3 [191]

În decursul evaluării primare, având în vedere că aceasta se adresează leziunilor direct amenințătoare de viață, dintre leziunile aparatului locomotor, vizate sunt cele care generează instabilitate hemodinamică («C» din algoritmul ATLS) putând fi necesare, de exemplu, folosirea unui binder pentru imobilizarea provizorie a unei fracturi de bazin sau pansamentul compresiv al unei plăgi cu sângerarea masivă.

Evaluarea secundară

Constă în stabilirea impactului leziunilor asupra supraviețuirii pacientului, capacitatea lor de a genera SIRS în absența tratamentului și, în consecință, stabilirea algoritmului terapeutic pentru minimizarea acestor consecințe și a intervenției chirurgicale care este necesară pentru tratamentul lor definitiv (sângerare, durata intervenției, riscuri majore) care o fac să fie un potențial „second hit”.

Criterii	Parametrii	Stabil	Valori limită	Instabil	In extremis
Şoc	Tensiune arterială (mmHg)	≥100	80 – 100	≤90	≤70
	Unităţi de sânge primite în 2 h	0 – 2	2 – 8	5 – 15	≥15
	Nivelul acidului lactic (mg/dL)	Val. normală conform laboratorului	2.5	>2.5	Acidoză severă
	Deficit de baze (mmol/L)	val. normală conform laboratorului	Fară date	Fară date	>6–8
	Clasificare ATLS	I (fără şoc)	II – III (şoc ușor)	III–IV (şoc sever)	IV (şoc sever)
Coagulare	Nr. trombocite	>110 000/mm ³	90 000-110 000	<70 000-90 000	<70 000/mm ³
	Factorii II şi V (%)	90–100	70–89	50–70	<50
	Fibrinogen (g/L)	>1	≈1	<1	Coag. intravasc. diseminată
	D-dimeri (µg/mL)	val. normală conform laboratorului	Anormal	Anormal	Coag. intravasc. diseminată
Temperatură	°C (°F)	<33 (<91,4)	33–35 (91,4–95,0)	30–32 (86,0–89,6)	≤30 (≤86,0)

	Funcție pulmonară (Pao ₂ /Fio ₂) (mm Hg)	350–400	300–350	200–300	<200
Leziuni de părți moi	Scoruri de traumă toracică (AIS)	1 sau 2 (exemplu: abraziune)	≥2 (exemplu: 2–3 fracturi costale)	≥3 (exemplu: fracturi costale seriate >3)	≥3 (exemplu: torace instabil)
	Scor de traumă toracică (scor de severitate a traumei toracice)	0 (contuzie)	I-II (traumă toracică ușoară)	II-III (traumă toracică moderată)	IV (traumă toracică severă)
	Traumatism abdominal (cls. Moore)	≤II (nu există)	≤III (ușor)	III (moderat)	>III (sever)
	Traumatism pelvian (cls. AO)	A (nu există)	B sau C (ușor)	C (moderat)	C (strivire, rollover, abd.)
	Extern	AIS I-II (exemplu: abraziuni)	AIS II-III (exemplu: rupturi multiple >20 cm)	AIS III-IV (exemplu: arsuri <30%)	Leziune prin strivire (exemplu: arsuri >30%)

Tabelul 3.1- Încadrarea pacienților politraumatizați funcție de stabilitatea hemodinamică [190].

Evaluarea terțiară

Constă în identificarea tuturor leziunilor după resuscitarea primară și intervențiile de urgență; de obicei este recomandat să fie practicată în primele 24 ore de la internare, pe baza istoricului medical al pacientului, a anamnezei traumatice, a evaluărilor clinice și paraclinice existente în acel moment, avându-se în vedere și eliminarea posibilității existenței a unor leziuni nedagnosticate, ca urmare a concentrării echipei de politraumă asupra leziunilor cu potențial vital.

Diagnosticul leziunilor aparatului locomotor se efectuează, inclusiv la politraumă, în mai multe etape:

- Examenul clinic se finalizează cu stabilirea unui diagnostic prezumтив
- Evaluarea imagistică include radiografii, tomografii computerizate, ecografii
- Evaluarea biochimică a sângei și urinii

Consecutiv evaluării, din punct de vedere al tratamentului, pacientul trebuie încadrat în una dintre categoriile [192]:

A. Leziunea traumatică scheletică are impact sistemic și necesită intervenție chirurgicală în urgență; tratamentul acestor leziuni face parte din categoria măsurilor „life saving”:

- a. Leziunile de bazin care afectează stabilitatea hemodinamică a pacientului
- b. Sindromul de compartiment al membrelor
- c. Traumele complexe ale membrelor, însotite de leziuni extensive de părți moi - fracturile deschise severe (de grad III), fracturile / luxațiile asociate cu leziuni vasculare, traumatismele prin strivire
- d. Fracturile de diafiză femurală

B. Leziunea traumatică nu are impact sistemic și nu necesită intervenție chirurgicală imediată, cum este situația fracturilor de antebraț, de humerus, de oase mici; în această situație, fractura va fi redusă și imobilizată în urgență, urmând ca efectuarea intervenției să se realizeze atunci când pacientul este stabil hemodinamic, astfel încât intervenția să nu reprezinte pentru pacient un “second hit”. În această situație se va practica imobilizarea provizorie a fracturii și se va decide ulterior, în echipă interdisciplinară, momentul și modalitatea de tratament

De principiu, atitudinea actuală este încadrată în următoarele reguli: dacă este necesară o intervenție chirurgicală în urgență, atunci se aplică principiul de evaluare a riscurilor și beneficiilor, și de alegere a metodei în care beneficiile exced risurile, transpunere a principiului hipocratic “Primum non nocere”.

- Dacă pacientul este încadrat în categoria “stabil”, atunci se poate efectua stabilizarea definitivă per primam

- Dacă pacientul este instabil se alege metoda cea mai puțin invazivă de stabilizare, adică se folosește o metodă de tip “Damage Control”; aceeași atitudine este recomandată și la pacienții borderline, având în vedere riscul ca aceștia să devină instabili dacă o intervenție laborioasă suprasolicită resursele organismului

- Dacă pacientul este “*in extremis*”, atunci nu se recomandă efectuarea niciunei intervenții (cu excepția celor de resuscitare imediată) până când acest status nu se ameliorează

Trebuie subliniat faptul că starea pacientului trebuie reevaluată în repetate rânduri având în vedere faptul că fenomenele fiziopatologice specifice politraumei pot oricând activa un lanț de reacții sau altul, ceea ce se traduce printr-o potențială modificare a statusului pacientului, cu maximum de probabilitate a se produce după orice intervenție externă sau internă ; atât leziunile traumatice în evolutivitatea lor, cât și orice gest terapeutic pot avea acest efect, motiv pentru care unul din elementele cheie la acești pacienți, la care este necesară adaptarea permanentă a tratamentului la statusul lor, este tocmai cunoașterea în permanență a acestui status.

Astfel, se recomandă a fi monitorizați, atât în ATI, dar mai ales în decursul intervenției chirurgicale la acești pacienți, următorii parametri care, dacă ating valorile critice descrise mai jos, sunt indicatori de risc crescut pentru dezvoltarea MSOF:

- Trombocitopenia sub 90000/mmc
- I/O (balanța hidrică Input/Output) - creșterea peste 5l / primele 6 ore
- Debitul urinar sub 50 ml / oră
- Lactatul seric > 2,5 mmol/L
- Excesul de baze > 8 mmol/L
- Necesarul transfuzional > 3 U/oră
- $Pao_2/Fio_2 < 250$
- Vârstă peste 55 ani [193]

Importanța reevaluării este majoră, inclusiv intraoperator, întrucât un astfel de pacient, stabil într-un moment, poate deveni în orice moment instabil; dacă acest fenomen survine intraoperator și nu este recepționat de echipa multidisciplinară, nu se va efectua ajustarea tratamentului la posibilitățile adaptative ale pacientului și există riscul continuării unei intervenții majore, cu consecințe nocive sistemic. În această situație, lipsa monitorizării corecte a pacientului duce la apariția unui fenomen de tip “second hit” prin exercitarea unei intervenții corect indicate inițial, fiind adresată unui pacient stabil, dar care, prin deteriorarea stării pacientului (care devine borderline sau instabil) devine discordantă cu situația reală.

Așa cum s-a arătat, există câteva circumstanțe în care este necesară intervenția chirurgicală în urgență la pacientul politraumatizat, întrucât afectarea aparatului locomotor are impact sistemic; în situația sindromului de compartiment și a traumelor complexe, inclusiv cele produse prin strivire, algoritmul terapeutic include debridarea părților moi și stabilizarea externă a fracturilor; există însă două circumstanțe în care abordarea leziunilor scheletice diferă în funcție de starea pacientului, și anume fracturile de diafiză femurală și cele de bazin.

Tratamentul fracturii de femur la politraumatizați

Introducerea stabilizării femurului în categoria indicațiilor chirurgicale de urgență este consecința evoluției istorice a metodelor de stabilizare și a cercetării medicale ; astfel, avându-se în vedere riscul major de embolie grăsoasă după sinteza centromedulară a femurului, în anii 1960, la politraumatizați, se practica extensie continuă transtuberozitară și stabilizarea femurului când starea generală a pacientului o permitea; ulterior, studiile au demonstrat că stabilizarea precoce a fracturii de diafiză femurală îmbunătățește semnificativ prognosticul pacientului și s-a aplicat pe scară largă principiul *Early Total Care ETC*, constând în tratamentul chirurgical în primele 24 ore al tuturor leziunilor, inclusiv al celor osoase; în cadrul acestui protocol, se practica stabilizarea centromedulară a femurului, cu tije alezate sau nealezate, ceea ce, din punct de vedere fiziopatologic, reprezentă un «second hit», confirmat de incidența complicațiilor descrise în acea perioadă.

Ulterior s-a adoptat conduită aflată în vigoare și astăzi, de a adapta tratamentul pacientului la statusul acestuia, metodă cunoscută sub numele de «*DAMAGE CONTROL*» (DC). Unele dintre elementele esențiale pe care s-a bazat introducerea acestui concept, așa cum au fost descrise de HC Pape, și care sunt de mare importanță pentru medicul anestezist, sunt reprezentate de incidența mai mică a ARDS și MSOF în grupurile de pacienți

la care s-a folosit DC față de ETC, deși aceștia aveau scor traumatic mai mare decât grupul la care s-a stabilizat centromedular fractura per primam [194].

Argumentele care au dus la modificarea atitudinii se referă la particularități reacționale generate de impactul sistemic al stabilizării centromedulare, în mai multe etape ale intervenției chirurgicale. Astfel, experimente efectuate inițial pe animale, apoi completate cu date intraoperatorii, au arătat că [195] deschiderea canalului centromedular și apoi inserția ghidului duc la creșterea presiunii intramedulare și chiar a celei intracompartimentale, în special la fractura de femur, datele privind fracturile de tibia nefiind la fel de concluzante ca cele despre femur. Studii efectuate de Heim și publicate încă din 1994 [196] au arătat că presiunea în canalul tibial crește la inserția tijei chiar fără alezaj până la valori de 128 mmHg la gambă și de 289 mmHg la femur, în condițiile în care valorile normale sunt în jur de 40 - 50 mm Hg (stabilite prin comparație cu valorile la animale). Alezajul duce la o creștere suplimentară a presiunii intramedulare de până la 833 mmHg, conform acelorași studii, direct proporțional cu presiunea de alezare, studiile demonstrând că reducerea de 2,5 ori a forței de alezaj duce la scăderea cu 80% a IMP [197].

O altă complicație, importantă mai ales la pacienții politraumatizați cu componentă toracică, este embolia grăsoasă. Astfel, s-a demonstrat că o creștere a presiunii intramedulare peste valoarea TA DIASTOLICE duce la embolizarea de măduvă osoasă prin emergențele venoase, orice creștere peste 40 mmHg fiind însoțită de vizualizarea embolilor grăsoși [198], chiar la pacienți asimptomatici; la pacienții fără afectare pulmonară, aceste elemente sunt mai puțin importante, dar la cei politraumatizați, cu un anumit grad de afectare respiratorie, s-au constatat fluctuații tranzitorii ale presiunii arteriale pulmonare și ale tensiunii în circulația pulmonară [199].

La aceste aspect se adaugă răspunsul inflamator la alezaj, dovedit de o serie de markeri biochimici [200], evidențiuindu-se următoarele caracteristici:

- Complexele Trombină-Antitrombină (TAT) au crescut DOAR la loturile alezate, mai mult în sângele venos decât în cel arterial; creșterea fiind mai mică atunci când s-au folosit sistemele de alezaj cu irigație

- Indicatorii de fibrinoliză

- a. t-PA (Tissue plasminogen activator) – a crescut mai mult în timpul alezajului și apoi a apărut un peak la 24 ore după operație

- b. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) - nivelele au fost semnificativ crescute în sângele arterial la lotul alezat față de cel nealezat

- Citokinele

c. IL-6 a crescut semnificativ, atât în sângele arterial, cât și în cel venos, în situația folosirii tijelor alezate, până la 6 ore postoperator

d. IL-1 β și IL-8, IL-10 și TNF- α – nu au prezentat creșteri semnificative

- Activarea coagulării și fibrinolizei a fost demonstrată atât la nivel central, pulmonar - obiectivat de nivelul din sângele arterial, cât și în segmentul periferic, obiectivat de probele recoltate din vena femurală; la ambele niveluri, activarea a fost mult mai pregnantă după alezaj

- Cea mai puternică implicare a activării centrale a fost a TAT, deci a sistemelor procoagulante, înregistrându-se și o creștere a t-PA, în încercarea de a compensa statusul pro-coagulant

Aceste elemente sunt completate de generarea, în timpul alezajului, de tromboplastină tisulară, care este cel mai puternic factor tisular trombogen, precum și de disfuncția endotelială generată de alezaj.

De asemenea, studiile au arătat o serie de elemente care demonstrează valoarea markerilor biochimici în conducederea tratamentului acestor pacienți, și anume:

- Având în vedere faptul că după stabilizarea centromedulară a femurului s-au decelat modificări ale markerilor inflamatori comparabili cu cele după artroplastia șoldului, se poate afirma că acest tip de intervenții trebuie considerate majore, cu impact sistemic considerabil, și deci putând juca rolul de «second hit» [201]

- În ceea ce privește impactul sistemic al metodei de tratament, s-au demonstrat niveluri serice crescute ale IL-6 la stabilizarea intramedulară per primam, în timp ce la folosirea DC (EF urmată de stabilizare centromedulară), IL-6 seric nu a crescut, dovedind valoarea protectivă a stabilizării secvențiale a DC [202]

- Nivelurile serice ale markerilor care reflectă stress-ul oxidativ au fost mai mici după osteosinteza fără alezaj, față de cea cu alezaj [201]

- Decelarea de emboli cu globule lipide și modificările testelor inflamatorii au fost mai frecvente după alezaj [203]

- Expresia antigenelor HLA-DR pe neutrofile și eliberarea de IL-10 sunt mai reduse la tijele nealezate [204]

- Nivelul elastazelor în fluxul venos central (care reflectă activitatea PMNN) crește după alezaj [205]

Leziunile de bazin la politraumatizați

Sunt grevate de o mortalitate considerabilă (10% chiar în condițiile aplicării metodelor moderne de tratament), din cauza unor particularități anatomo-funcționale a pelvisului uman, și anume:

- Lipsa stabilității intrinseci, aceasta fiind asigurată doar de structuri capsulo-ligamentare expuse traumei
- Vascularizație abundantă, atât la nivel osos (oase spongioase), cât și arterial și venos, ceea ce face ca fracturile de bazin să fie șocogene prin hemoragie, ce poate proveni din: suprafetele fracturate, plexurile venoase sau rețelele arteriale (doar 10 % din cazuri)
- Lipsa posibilității de hemostază intrinsecă, ceea ce face ca în bazin să se poată acumula până la 3 l sânge

Tratamentul fracturii de bazin la politraumatizați se face în funcție de două criterii [192], [206]:

- Stabilitatea hemodinamică a pacientului, deja prezentată, și
- Stabilitatea mecanică posttraumatică a inelului pelvin, delimitându-se astfel 4 categorii de pacienți:
 - a. Stabili hemodinamic, cu fractură stabilă de bazin, la care nu este necesară nici o intervenție chirurgicală
 - b. Instabili hemodinamic (incluzând „borderline”), cu fractură stabilă de bazin, la care trebuie căutată sursa instabilității hemodinamice, care nu este reprezentată de leziuni osoase, ci fie este extrapelvină, fie este intrapelvină, arterială sau venoasă; în această situație, stabilizarea hemodinamică se face prin manevre adresate sursei (packing, angiografie)
 - c. Stabili hemodinamic, cu fractura instabilă de bazin, situație în care se poate practica stabilizarea printr-o metoda de ETC, și
 - d. Instabili hemodinamic (incluzând „borderline”), cu fractură instabilă de bazin, situația cea mai complexă în care:
 - Se poate presupune că sursa instabilității hemodinamice este fractura de bazin, motiv pentru care se practică stabilizarea acesteia printr-o metoda de DC (initial „pelvic binder” și apoi o metodă chirurgicală)
 - Trebuie identificate și tratate și alte surse de sângeare, intrapelvine (venoase sau arteriale) sau extrapelvine (toraco-abdominale)

În oricare din situațiile în care este indicat DCOS, o problemă care trebuie analizată este alegerea MOMENTULUI stabilizării definitive, care trebuie să țină seama de faptul că

nu există reguli temporale precise și că starea pacientului este cea care trebuie să dicteze momentul unei noi agresiuni chirurgicale, existând o serie de markeri biochimici folosiți pentru a stabili momentul intervenției definitive [207], [208].

- Efectuarea unei intervenții majore este urmată de complicații severe dacă aceasta a fost efectuată în zilele 2 - 4 [209], un posibil motiv fiind reprezentat de amploarea procesului inflamator, reflectat de nivelurile serice ale citokinelor pro-inflamatorii; IL-6 seric a fost mult crescut dacă stabilizarea unei fracturi cu impact major s-a efectuat în zilele 2 – 4, în comparație cu aceeași intervenție efectuată în zilele 6–8 [21].
- După ce faza inițială, de hiperreactivitate imună, se epuizează, se instalează o fază de anergie imunologică, crescând riscul complicațiilor, în primul rând septice [211].

Astfel, **nu** se recomandă efectuarea unei noi intervenții chirurgicale, mai ales majore, dacă există unul dintre elementele de ALARMĂ:

- balanță de fluide pozitivă (*input – output* lichide > 500 ml/zi), și care se menține chiar și după 2–3 zile;
- presiunea în căile aeriene > 30 cmHg, semnificând acumularea intersitișială pulmonară de fluid,
- afectarea proceselor de oxigenare (PaO₂/FiO₂),
- trombocitopenie persistentă sub 100 000/mmc (sau alte semne de coagulopatie)[212].

În activitatea clinică zilnică există o serie de recomandări pentru stabilizarea fracturilor la astfel de pacienți, care să reflecte particularitățile reactive corespunzătoare grupei în care sunt încadrați. Astfel, se apreciază că următoarele condiții trebuie să fie îndeplinite pentru a putea practica stabilizarea definitivă *per primam* [20], [213]:

- Fără semne de infiltrare pulmonară sau de progresie a acesteia 48 ore anterior intervenției
- Balanță fluidelor zero sau negativă 48 ore anterior intervenției
- PaO₂/FiO₂ > 250 mmHg 24 ore anterior intervenției
- PAP < 24 mmHg
- PIP (Peak Inspiratory Pressure) < 35 cm H₂O
- Trombocite > 95000/mmc
- Leucocite > 2000 sau < 12.000/mmc, fără semne de sepsis
- Presiunea intracraniană 15 cm H₂O
- CT cerebral stabilizat, fără semne de higromă

Studiile efectuate au arătat că există o serie de markeri biochimici ce pot da un indiciu cu privire la posibilitatea apariției complicațiilor postoperatorii pentru o intervenție efectuată în timpul II [214], cum ar fi:

- Proteina-C-Reactivă
- Nivelul lactatului / excesul de baze
- Numarul. trombocitelor
- Raportul $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

Așadar, referitor la prezenta cercetare, se poate concluziona că importanța markerilor biochimici în eșalonarea tratamentului pacientului politraumatizat cu fracturi, așa cum este reflectată în literatura de specialitate, este reprezentată de:

- a. Recunoașterea naturii inflamatorii inițiale a proceselor fiziopatologice din politraumatisme, a căror intensitate influențează semnificativ evoluția pacientului și ghidează tratamentul
- b. Utilizarea markerilor biochimici, alături de alți parametri, în evaluarea statusului pacientului și încadrarea acestuia în una dintre categoriile: stabil, borderline, instabil, și în extremis
- c. Folosirea markerilor biochimici în aplicarea principiului *Damage Control*- și în alegerea unui anumit tip de stabilizare osoasă la fracturile instabile
- d. Alegerea momentului în care se poate opta pentru conversia la stabilizarea definitivă

II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Scopul prezentei cercetări științifice este integrarea corelațiilor biochimice în algoritmul de tratament al politraumatizaților cu fracturi pentru scăderea mortalității și incidenței complicațiilor. Problema majoră de cercetare abordată este reprezentată de carențele cu care se confruntă la ora actuală algoritmurile de diagnostic și tratament în politraumatismele cu fracturi referitor la tipul de tratament în urgență și stadializarea tratamentului ulterior.

Motivația alegerii acestei teme de cercetare rezidă în următoarele:

1. Creșterea, în ultimii ani, a numărului de traumatisme cu energie înaltă, producând leziuni din ce în ce mai grave, mai ales politraumatisme, aspect responsabil de *creșterea impactului individual socio-profesional*. Există mai multe cauze responsabile de acest aspect:

- Modificarea stilului de viață, cu folosirea vehiculelor de mare viteză pentru deplasare, atât în mediul urban (responsabile de accidentele rutiere, în creștere numerică în toate regiunile globului), cât și inter-urban (trenuri, avioane); în mod paradoxal, progresul tehnic a indus aceste circumstanțe, care au un impact negativ asupra vieții actuale.

- În al doilea rând, este vorba despre modificarea condițiilor de muncă, cu folosirea utilajelor de mare putere și apariția de noi tipuri de activități, cu riscuri crescute; de aici, creșterea numărului accidentelor de muncă, cu victime în rândul populației active.

- În al treilea rând, este vorba despre dezastrele de cauză umană; dacă dezastrele naturale nu pot fi influențate, cele consecutive intervenției omului (războaie, agresiuni, acte teroriste) reprezintă o cauza importantă de leziuni traumaticice majore

2. Vârsta pacientilor, din ce în ce mai frecvent cuprinsă în intervalul de activitate socio-profesională, care sunt afectați de circumstanțele descrise anterior; cu excepția situației în care sunt victimele unor accidente rutiere, în general vârstnicii suferă mono-leziuni prin cădere, în timp ce persoanele aflate în activitate sunt implicate în toate cele trei tipuri de situații descrise la punctul anterior.

3. Din cele descrise anterior rezultă două tipuri de consecințe: pe de o parte este vorba despre impactul emoțional asupra victimelor și familiilor lor; deși acesta este imposibil de cuantificat, este important întrucât afectează calitatea vieții supraviețuitorilor și rudelor

acestora, dar și a rudenilor celor decedați; într-o abordare economico-financiară, se poate presupune că aceasta are și consecințe economice, având în vedere imposibilitatea de a desfășura o activitate optimă atunci când există un disconfort psihic; din punct de vedere al costului măsurabil, acesta se referă atât la pierderile survenite consecutiv intreruperii activității de către persoanele active, dar și de cheltuiala necesară vindecării, suportată de sistemele de sănătate. Toate acestea sunt elemente care descriu *creșterea impactului socio-economic global* al politraumelor.

4. Din considerentele menționate anterior, a crescut considerabil interesul pentru găsirea modalităților optime de abordare a patologiei politraumatismelor; cu toate progresele medicinii moderne, aşa cum s-a arătat la partea generală, există însă suficiente aspecte care suscitană discuții, cum ar fi: definirea și codificarea politraumelor, inclusiv stadializarea și codificarea tuturor manevrelor terapeutice în decursul evoluției, până la vindecarea pacientului; din aceste considerente, prezenta lucrare de cercetare își propune să abordeze un aspect cu aplicabilitate terapeutică directă, care răspunde *nevoii de standardizare a tratamentului pe baza unor criterii obiective*.

5. În ceea ce privește situația națională, prezenta lucrare de cercetare își propune să contribuie la clarificarea unor aspecte care să contribuie la realizarea unui *algoritm uniform de diagnostic și tratament* aplicabil tuturor serviciilor de traumatologie din țara noastră, care să includă principalele criterii funcție de care se structurează etapele de evaluare clinică și paraclinică și tipurile de tratament aplicabil în fiecare dintre etapele evolutive.

Ipotezele de lucru

Ipotezele de lucru se bazează pe următoarele probleme descrise în partea generală, fiind reflectate, aşa cum s-a arătat, în literatura de specialitate.

- Încă nu există un sistem uniform de definiție a politraumatismelor, având în vedere multitudinea elementelor fiziopatologice și clinice descrise. Din acest punct de vedere nu au fost încă desemnați cu precizie parametrii care să aibă valoare predictivă pentru un anumit tip de complicație sistemică (având în vedere că prima prioritate în cazul acestor pacienți este supraviețuirea). Existența unor sisteme unitare de definiție și de monitorizare ar facilita compararea eficacității diferitelor protocoale de tratament, ceea ce ar putea avea un impact terapeutic major.

- În tratamentul politraumelor, există o primă categorie, aceea a intervențiilor cu scop vital, în privința cărora există un consens cuprins în protocolul ATLS; odată efectuate aceste manopere, echipa interdisciplinară trebuie să se adreseze celorlalte leziuni, și la ora actuală,

tratamentul acestora se bazează pe descrierea stării pacientului drept: stabilă, borderline, instabilă și „in extremis”; actualul sistem de clasificare este pluridisciplinar și are avantajul de a include aspecte multiple, fiecare cu semnificație în tratamentul și evoluția pacientului; cu toate acestea, faptul că acest sistem include variabile multiple și pentru care nu s-au descris scoruri de impact (adică importanța diferențiată a unuia sau altuia dintre parametri) a determinat orientarea cercetării actuale în direcția identificării unor elemente obiective, măsurabile, reproductibile, accesibile, care să stea la baza stabilirii unor priorități terapeutice adaptate risucrilor previzibile personalizate.

• Având în vedere particularitățile reaționale individuale, algoritmurile de tratament reprezintă ghiduri cu caracter general, având rolul de a stabili reguli aplicabile unei multitudini de pacienți care au caracteristici comune; cu toate acestea, rata ridicată a complicațiilor sistemice la politraumatisme și varietatea posibilităților evolutive descrise (așa cum s-a arătat în partea generală) ridică în discuție problema reactivității individuale, ceea ce impune adaptarea tratamentului la fiecare pacient; din acest punct de vedere, este de asemenea necesară identificarea unor parametri cu aceleași caractere (obiectiv, măsurabil, reproductibil și accesibil) care să poată fi utilizati în stabilirea cu certitudine în orice moment al evoluției pacientului:

- Dacă pacientul este apt pentru tratamentul propus sau nu
- Tipul de tratament pe care pacientul îl poate suporta fără complicații sistemice majore
- Complicațiile previzibile în acel moment

Aspectele menționate anterior sunt deosebit de importante pentru politraumatizații cu fracturi, având în vedere faptul că:

- poate fi vorba despre fracturi cu impact sistemic major (bazin, femur), situație în care este absolut necesară: descrierea corectă a statusului pacientului, alegerea corectă a metodei primare de stabilizare, și, dacă starea pacientului impune alegerea Damage Control în primul moment, stabilirea momentului optim pentru stabilizarea definitivă

- poate fi vorba despre fracturi fără impact sistemic major, situație în care stabilizarea fracturilor poate fi temporizată. În acest caz este necesară stabilirea momentului în care se poate realiza acest lucru cu minime riscuri pentru pacient.

Pe baza acestor probleme au fost enunțate următoarele *Ipoteze de lucru*:

Ipoteza 1. Există parametri biochimici care pot fi *corelați cu evoluția* pacientului politraumatizat

Ipoteza 2. Exista parametri biochimici care pot fi folositi pentru a *conduce tratamentul* politraumatizatului

În realizarea prezentei cercetări se va porni de la datele existente în literatura de specialitate, prezentate în Partea generală, și de la rezultatele prelucrării datelor obținute din analiza lotului de studiu, ce vor fi prezentate în capitolele următoare.

Obiectivele prezentei cercetări doctorale sunt:

- Definirea profilului biochimic al politraumatizatului, constând în parametrii biochimici absolut obligatorii pentru monitorizarea eficientă a pacientului
- Identificarea markerilor biochimici cu valoare terapeutică, ca fiind acei compusi ce pot indica:

- momentul în care pacientul politraumatizat este apt pentru o anumită etapă de tratament și
- tipul de tratament, funcție de raportul risc beneficiu, astfel încât să se optimizeze intervenția terapeutică, adică să se poată folosi calea care aduce cele mai mari beneficii cu cele mai mici riscuri pentru pacient

Acste aspecte privind prezenta cercetare doctorală sunt în directă corelație cu prioritățile europene și naționale privind sănătatea. Astfel, promovarea sănătații este unul dintre elementele de bază ale strategiei UE de creștere economică pe 10 ani (Europe 2020). Politica de sănătate este deosebit de importantă în contextul obiectivelor UE de creștere intelligentă și inclusivă, deoarece:

- menținerea populației sănătoasă și activă pentru un interval mai mare de timp duce la creșterea productivității și competitivității
- cercetarea poate face sectorul de sănătate sustenabil și poate găsi noi remedii pentru problemele medicale
- În condițiile în care 1/10 din cei mai calificați lucrători din UE lucrează în sistemul sanitar, acest sector are un rol crucial în îmbunătățirea pregătirii profesionale și crearea de noi locuri de muncă [213]

La nivel național, obiectivele prezentei cercetări doctorale se înscriu în obiectivele politicii sanitare, aşa cum sunt ele prezentate în Strategia Națională de Sănătate 2014-2020 [214], problema tratamentului optim al traumelor, și în special politraumelor având implicații multiple, din care subliniem:

- ARIA STRATEGICĂ DE INTERVENȚIE 1: “SĂNĂTATE PUBLICĂ”, OG 3, care se referă la „Diminuarea ritmului de creștere a morbidității și mortalității prin boli

netransmisibile și reducerea poverii lor în populație prin programe naționale, regionale și locale de sănătate cu caracter preventiv”,

- ARIA STRATEGICĂ DE INTERVENȚIE 2: “SERVICII DE SĂNĂTATE” OG 4, care se referă la „Asigurarea unui acces echitabil a tuturor cetățenilor, în special a grupurilor vulnerabile, la servicii de sănătate de calitate și cost-eficace,,

- ARIA STRATEGICĂ DE INTERVENȚIE 3, incluzând “MĂSURI TRANSVERSALE PENTRU UN SISTEM DE SĂNĂTATE SUSTENABIL ȘI PREDICTIBIL”, și, care include implementarea de politici și programe transversale prioritare, (OG5), eficientizarea sistemului de sănătate prin soluții e- sănătate (OG 6- algoritmul bazate pe elemente obiective, cunatificabile, putând permite aceste sisteme) și mai ales dezvoltarea infrastructurii adecvate la nivel național, regional și local, în vederea reducerii inechității accesului la serviciile de sănătate (OG 7)

Rezultatele prezentei cercetări doctorale pot contribui la stabilirea ghidurilor, procedurilor de „parcurs terapeutic” și protoalelor de bună practică, pe baza cărora să se asigure formarea și perfecționarea personalului, de asemenea componente ale Strategiei de sănătate, dar și la o altă componentă a acestei Strategii, și anume asigurarea finanțării, având în vedere faptul că trauma este inclusă în categoria afecțiunilor al căror tratament este costisitor și eficient.

5. Metodologia generală a cercetării

Pentru îndeplinirea obiectivelor cercetării s-a procedat la verificarea ipotezelor de lucru printr-un studiu prospectiv de tip transversal efectuat asupra politraumatizaților cu fracturi tratați în Clinica de Ortopedie - Traumatologie a Spitalului Clinic de Urgență București perioada 01.11.2014-01.11.2017, rezultând astfel:

- studiu 1 – Descrierea profilului fracturilor la politraumatizați din punct de vedere al semnificației markerilor biochimici
- studiu 2 - Studiu 2- Descrierea profilului biochimic al pacienților politraumatizați cu fracturi de bazin pentru identificarea unor markeri biochimici cu semnificație terapeutică
- studiu 3 - Descrierea profilului biochimic al pacienților politraumatizați cu fracturi de diafiză femurală pentru identificarea unor markeri biochimici ce pot avea semnificație terapeutică

Colectarea datelor.

Modul de obținere al datelor a fost complex, fiind folosite ca surse de date documentele medicale ale pacienților- foile de observație clinică generală, cuprindând:

- Consulturile de specialitate
- Analizele de laborator,
- Medicația și evoluția pacienților,
- Investigațiile imagistice ale pacienților sau alte investigații paraclinice.

Instrumentele de lucru au fost reprezentate de evaluările obiective prin examinările clinice și paraclinice, precum și la rezultatele acestora descrise sub forma de scoruri sau scale de risc sau de alte tipuri.

Analiza datelor.

Datele obținute au fost analizate diferit pentru fiecare dintre ipotezele de studiu. Astfel, datele matematice urmează să fie analizate prin metode statistice în aşa fel încât să se realizeze loturi de pacienți cu caracteristici comune, care ulterior să fie analizați după criterii comparabile.

În cadrul Studiului 2 și 3, analiza statistică a fost realizată cu ajutorul suportului tehnic oferit de programul SPSS 20 (Statistical Package for the Social Sciences), ce conține

componente pentru realizarea procesului analitic, dintre care, semnificative pentru tema aleasă sunt colectarea și managementul datelor, prelucrarea lor și analiza rezultatelor.

În cadrul cercetării, pe lângă analiza descriptivă a variabilelor (medie, mediană, valoare modală, abaterea standard, minimul și maximul) a fost folosit și tabelul încrucișat și testul chi-pătrat. Pragul de semnificație statistică pentru rezultatele testului s-a considerat la $p<0.005$. Pentru testarea corelațiilor existente între diverse parametri s-a folosit metoda ANOVA și testul Bonferroni.

Pentru fiecare dintre studii au fost stabilite criterii de includere și de excludere, un element esențial fiind calitatea datelor medicale ale pacientului, având în vedere caracterul observațional al studiului.

De asemenea, pentru a testa valoarea statistică a unei dintre corelații, s-au folosit și Curba ROC (**R**eceiver **O**perating **C**haracteristics), o curbă bidimensională în care pe axa Y avem sensibilitatea și pe axa X avem specificitatea. Această curbă ne ajută să măsurăm eficiența unui model. Cu cât aria de sub curbă (AUC=Area under Curve) este mai mare (maximul este 1) cu atât modelul este mai bun.

6. Studiul 1- Descrierea profilului fracturilor la politraumatizați din punct de vedere al semnificației markerilor biochimici

6.1 Ipoteza de lucru și obiective specifice

Ipoteza de lucru se referă la faptul că impactul sistemic diferit al fracturilor necesită o abordare diferențiată, în special la politraumă, ceea ce influențează inclusiv necesitatea și oportunitatea monitorizării biochimice.

Obiectivul specific a fost evaluarea incidenței diferitelor tipuri de fracturi în contextul politraumatismelor și stratificarea acestora funcție de impactul sistemic, și deci, de posibilitatea monitorizării prin intermediul unor markeri biochimici.

6.2. Material și metodă

Lotul de studiu a fost reprezentat de politraumatizații cu fracturi tratați în Clinica de Ortopedie - Traumatologie a Spitalului Clinic de Urgență București în perioada 01.11.2014 - 01.11.2017.

Criteriile de includere în studiu au fost reprezentate de:

- Pacienți cu vârstă de peste 18 ani, internați în perioada descrisă,
- Diagnostic de internare și de etapă de politraumatism
- Diagnostic de internare și de etapă de fractură cu excepția fracturilor vertebrale. Așadar mecanismul prin care sunt selectate cazurile este reprezentat de rezultatul evaluării clinice pre și intra-operatorii și al investigațiilor anexe din care reies diagnosticul de politraumatism și diagnosticul de fractură.
- Pacienți cu documente medicale complete relevante pentru prezentul studiu

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- Fracturi izolate sau în asociere lezonale, dar care nu au fost diagnosticate drept politraumatisme
- Pacienți la care nu este precizat cu certitudine diagnosticul lezional
- Pacienți cu date medicale incomplete

6. 3 Rezultate

Astfel, în perioada 01.11.2014-01.11.2017 au fost diagnosticați cu politraumatisme 540 pacienți din care 382 pacienți de sex masculin (70.7%) și 158 de sex feminin (29.3%).

În Figura 6.1 este prezentată structura pe grupe de vârstă a lotului analizat în cadrul studiului 1

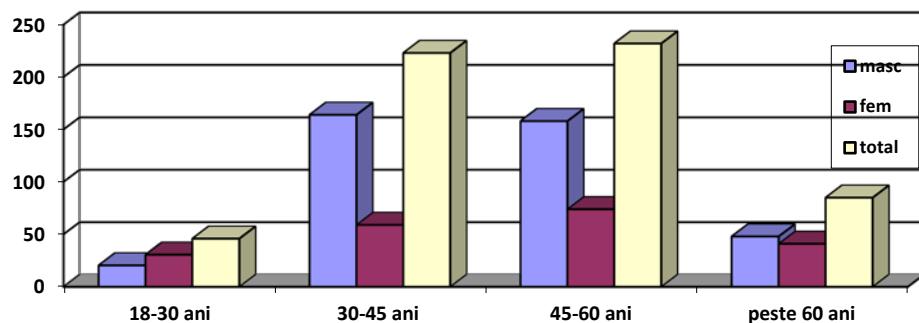


Figura 6.1 - Structura pe sexe și grupe de vârstă a lotului de studiu

În ceea ce privește structura procentuală a lotului studiat, aceasta este prezentată în Figura 6.2, din care reies următoarele:

- Incidența politraumelor este mai mare la sexul masculin, pentru toate cele trei grupe de vîrstă
- Odată cu îmărtarea în vîrstă, proporția cazurilor de sex masculin scade (de la 73.5% la pacienții sub 45 ani la 56.4% la pacienții peste 60 ani), crescând afectarea sexului feminin (de la 26.5% la pacienții sub 45 ani la 43.6% la peste 60 ani)

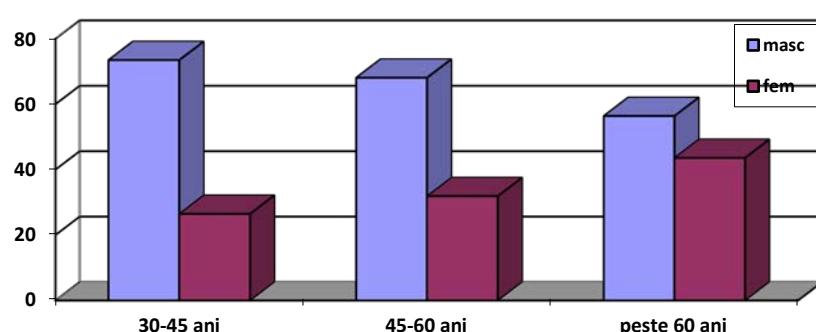


Figura 6.2 - Structura procentuală a lotului studiat

Din totalul acestor pacienți, 310 (55.7 %) au avut menționată în diagnostic cel puțin o leziune afectând aparatul locomotor, cu mențiunea că, datorită faptului că unii dintre pacienți au avut mai multe tipuri de fracturi, au fost diagnosticate 460 fracturi; în ceea ce privește

tipurile de fracturi întâlnite în lotul studiat, acestea sunt prezentate în Figura 6.3. În această figură, diferitele tipuri de fracturi sunt clasificate în 3 categorii:

- Fracturile care nu au un impact sistemic major: cele de membru superior (cu excepția traumelor complexe), cele situate la nivelul gleznei, pilonului și piciorului, fracturile de bazin cu indicație conservatoare, precum și cele situate la nivelul femurului proximal și distal. Aceste fracturi nu declanșează un răspuns inflamator sistemic, și nu interferă cu fenomenele patologice din contextul politraumelor, motiv pentru care nu vor fi incluse în studiile următoare

- Fracturile care au un impact sistemic major, și al căror tratament este inclus în categoria intervențiilor de urgență, ce trebuie efectuate imediat după manevrele de resuscitare imediată (life saving); fracturile de inel pelvin cu indicație chirurgicală (pacient instabil sau fractură instabilă), fracturile de diafiză femurală, traumele complexe (sindromul de compartiment, ischemia periferică acută, strivirile, fracturile deschise)

- O situație aparte o au fracturile de diafiză ambe oase gambă, asupra cărora nu există încă un consens deplin, dar care, așa cum s-a constatat din analiza lotului, a beneficiat de tratament în urgență după aceleași principii ca și fracturile de diafiză femurală sau cele de bazin;

Din aceasta figură se desprind următoarele concluzii:

- Cea mai frecventă leziune a aparatului locomotor în lotul de pacienți politraumatizați studiat este reprezentată de fractura de diafiză femurală, urmată de fracturile de bazin

- Fracturile cu impact sistemic major (diafiza femurală, bazin, traume complexe, gambă) au reprezentat 83.7% din totalul fracturilor, fapt ce poate fi explicat prin energia majoră ce stă la baza apariției politraumei

Trebuie făcută o precizare cu privire la fracturile de bazin, întrucât impactul sistemic al acestora este extrem de variabil, depinzând în mare măsura de amploarea distrugerilor provocate de traumatism. În situația în care fractura de bazin are indicație ortopedică și pacientul este stabil hemodinamic, impactul sistemic al fracturii a fost minor, motiv pentru care aceste fracturi au fost considerate un grup separat, asimilabil fracturilor de membru superior, de gleznă și picior. Algoritmul de tratament în fracturile de bazin la politraumă va fi prezentat pe larg în Studiul nr.2

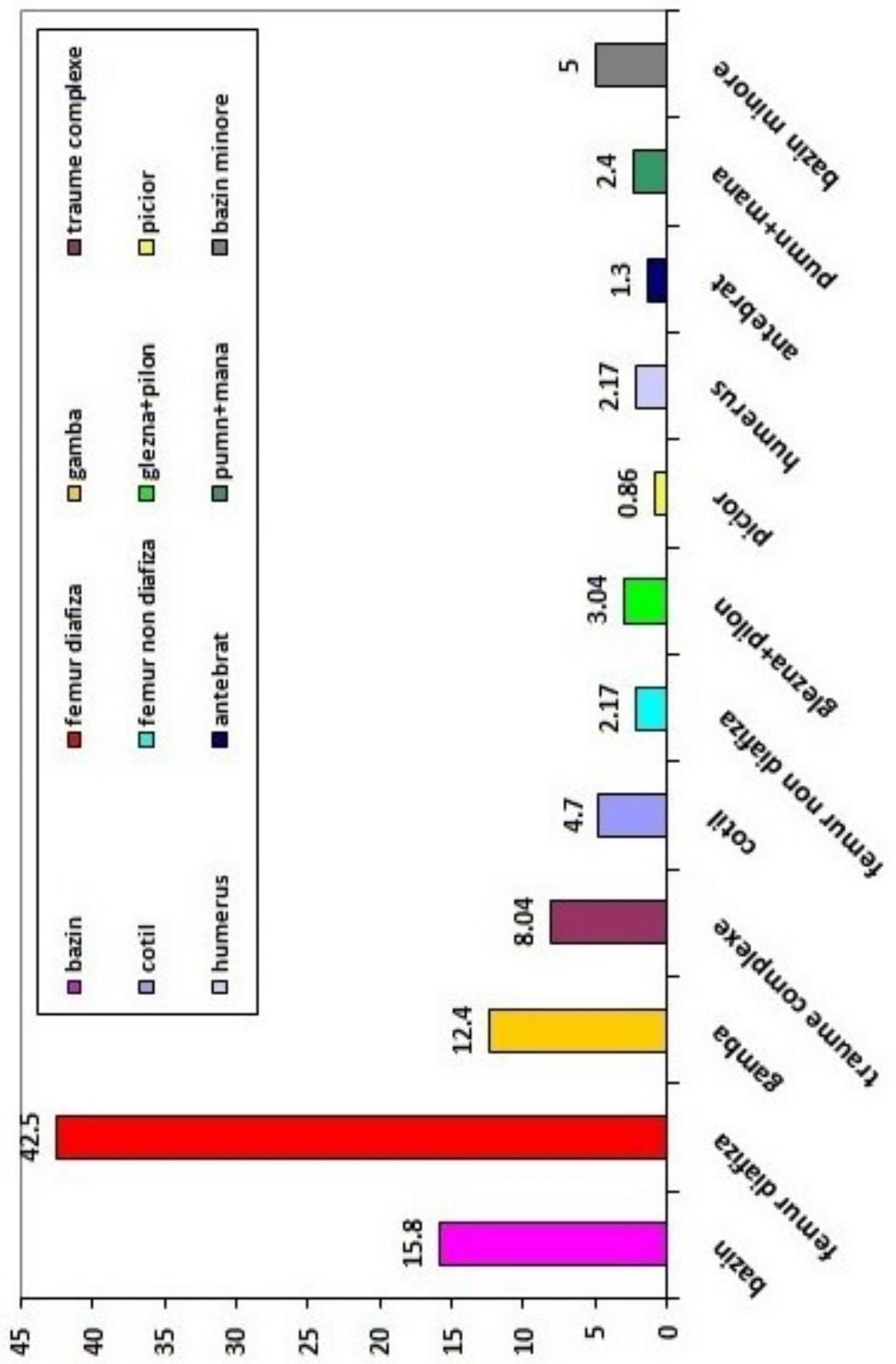


Figura 6.3 - Tipuri de fracturi decelate în Studiu 1

În ceea ce privește asocierile lezonale la nivelul aparatului locomotor, acestea sunt prezentate în Tabelul 6.1

	Femur	Bazin	Tr.compl	Gamba	Cotil	Femur non diafiza	Humerus	Glezna+ picior	Antebrat+ pumn
Femur		19	10	12	10	6	4	10	5
Bazin			10	11		2	6	7	4
Tr. complex					3		2		2
Gamba					4	2	2	1	2
Cotil							1	2	2
Humerus						3		4	1
Glezna+ picior									
Antebrat+ pumn									

Tabelul 6.1 - Asocieri lezonale în lotul din studiu 1

Acest tabel evidențiază următoarele asocieri care apar cu frecvență crescută:

- Fractură de femur și fractură de bazin
- Asocierea traumelor complexe cu fracturi de femur și bazin
- Asocierea fracturii de gambă cu fracturi de bazin și de femur

Toate aceste 3 situații demonstrează un element comun: energia mare care stă la baza producerii politraumatismelor, capabilă să producă nu numai lezarea unor structuri cu rezistență ridicată, cum sunt diafiza femurală și pelvisul, izolat sau asociat, dar și a altor structuri scheletice și viscere.

Din punct de vedere al tratamentului, opțiunea terapeutică la pacienții din lotul analizat în studiu 1 a fost următoarea:

- Tratament chirurgical pentru:
 - Fracturile de diafiză femurală
 - Traumele complexe:

- Ischemia periferică acută
- Sindromul de compartiment
- Strivirile (Mangled extremities)
- Fracturile deschise
- Fracturile instabile mecanic de inel pelvin
- Fracturile de inel pelvin generatoare de instabilitate hemodinamică
- Fracturile de gambă
- Tratament non-chirurgical pentru:
 - Fracturile de humerus – imobilizare gipsată inițială, urmată de stabilizare chirurgicală pentru fracturile diafizare și fracturile epifizare proximale și distale deplasate
 - Fractură de antebraț - imobilizare în atelă gipsată brahio-palmară, urmată de stabilizare chirurgicală după stabilizarea pacientului
 - Fractură de pumn și mâna - imobilizare gipsată pentru fracturile fără deplasare și cele reduse ortopedic și stabile/ reducere și imobilizare provizorie pentru fracturile cu deplasare, urmată de stabilizare chirurgicală
 - Fracturile de gleznă și picior - imobilizare gipsată pentru fracturile fără deplasare și cele reduse ortopedic și stabile/ reducere și imobilizare provizorie pentru fracturile cu deplasare, urmată de stabilizare chirurgicală
 - Fracturile de șold - repaus, urmat de tratament chirurgical după stabilizarea pacientului.

În toate aceste situații, în care tratamentul inițial a fost non-chirurgical, și operația s-a efectuat după stabilizarea pacientului, adică după remiterea fenomenelor fiziopatologice specifice politraumei, astfel încât impactul sistemic nu este asimilabil cu cel din politraumă, situație care nu este adevarată pentru tema cercetată și ipotezele de studiu propuse, motiv pentru care această categorie de traumatisme nu va fi studiată prin prisma markerilor biochimici. Vor fi analizate, în studiile ulterioare, fracturile cele mai frecvente și cu impactul hemodinamic major, și anume fracturile de diafiză femurală și fracturile de pelvis cu instabilitate mecanică sau hemodinamică

6.4 Discuții

În ceea ce privește datele furnizate de Studiul 1, vor fi luate în discuție o serie de aspecte care pot influența și rezultatele celorlalte Studii ale prezentei cercetări, și anume:

a. Încadrarea pacienților în categoria politraumatismelor.

Din analiza documentelor medicale ale pacienților, reiese că protocolul aplicat nu prevede încadrarea pe baza ISS, ci în urma consulturilor clinice interdisciplinare și a evaluărilor paraclinice; în aceste circumstanțe, se poate ridica problema dacă evaluarea inițială a fost corectă, adică diagnosticul de politraumă a fost corespunzător stării și evoluției pacientului, conform machetei fiziopatologice a politraumei; pentru a evalua acest aspect, s-a realizat o comparație a diagnosticului de internare cu cel de etapă și de externare, constatăndu-se că există o concordanță de 100% între diagnosticul de internare, cel de etapă și cel de externare. Acest aspect evidențiază corectitudinea abordării diagnostice inițiale și funcționalitatea protocolului de diagnostic al politraumei, precum și faptul că datele colectate au inclus toți pacienții care îndeplineau criteriile de includere din perioada analizată.

b. Stabilirea diagnosticului leziunilor aparatului locomotor

În conformitate cu datele medicale ale pacienților, stabilirea diagnosticului lezional s-a bazat pe diagnosticul prezumтив, rezultat al examenului clinic la internare. Diagnosticul de certitudine s-a pus pe baza evaluărilor imagistice specifice (radiologice sau tomografie computerizată) efectuate și interpretate atât de medicul imagist, cât și de ortoped, astfel încât aceste lezuni au fost diagnosticate complet; acest aspect este deosebit de important întrucât stratificarea pacienților pentru studiile următoare se bazează pe încadrarea corectă a fracturii în tipologia stabilită anterior (cu sau fără impact sistemic), iar un viciu de diagnostic al leziunii scheletice ar putea afecta datele obținute.

6.5 Concluzii

Studiul 1 a evidențiat incidența crescută a leziunilor aparatului locomotor la politraumatizați, dar și existența a două tipuri de lezuni musculo-scheletale, care determină două tipuri de intervenții terapeutice, și anume: lezuni care determină un impact minor, nu necesită intervenție în urgență, rezolvarea leziunilor putând fi temporizată până la amendarea celorlalte fenomene patologice, întrucât persistența lor nu perturbă homeostasia organismului, și lezuni cu impact sistemic hemodinamic major, care necesită tratament imediat întrucât persistența lor amenință viața pacientului.

Din punct de vedere al temei alese, Studiul 1 a permis identificarea pacienților relevanți pentru demonstrarea ipotezelor de lucru propuse și a permis stabilirea criteriilor de includere și excludere pentru studiile ulterioare din cadrul prezentei cercetări.

7. Studiu 2- Descrierea profilului biochimic al pacienților politraumatizați cu fracturi de bazin pentru identificarea unor markeri biochimici cu semnificație terapeutică

7.1 Ipoteza de lucru și obiectivele specifice

Obiectivul acestui studiu este de a identifica acei markeri ce pot fi inclusi în algoritmul terapeutic al fracturilor de bazin la politraumatisme, și care pot indica

- momentul în care pacientul politraumatizat este apt pentru o anumită etapă de tratament și
- tipul de tratament la care beneficiile sunt mai mari decât risurile

Acest studiu a fost efectuat în scopul de a verifica ipotezele de studiu pe grupul particular al fracturilor de pelvis :

- Există parametri biochimici care pot fi *corelați cu evoluția* pacientului politraumatizat
- Există parametri biochimici care pot fi folosiți pentru a *conduce tratamentul* politraumatizatului

7.2 Material și metoda

Criteriile de includere în studiu au fost reprezentate de:

- Pacienți cu vârstă de peste 18 ani, internați în perioada descrisă,
- Diagnostic de internare de politraumatism
- Fractură de pelvis asociată în contextul politraumei
- Perioada de follow-up 6 luni de la traumatism; pacienți complianti, care s-au prezentat la controale conform recomandărilor

- Pacienți cu documente medicale relevante pentru prezentul studiu complet

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- Fracturi izolate de bazin sau în asociere lezonale, dar care nu au fost diagnosticate drept politraumatisme,

- Pacienți la care nu este precizat cu certitudine lanțul de diagnostic și tratament, în aşa fel încât nu se poate face o analiză certă și completă a protocolelor de diagnostic și tratament

- Pacienți cu date medicale incomplete

- Pacienți necomplianti la recomandările la externare

Pe baza acestor criterii, din totalul pacienților politraumatizați și al pacienților cu leziuni pelvine, au fost identificați 72 pacienți politraumatizați cu fracturi de bazin care încadrează toate criteriile de includere și care au fost analizați din punctul de vedere al următoarelor criterii:

- Demografice- vârstă, sex
- Scoruri traumatice: ISS, AIS
- Stabilitatea inițială (stabil, borderline, instabil, in extremis)
- Tipul de fractură de bazin clasificată după criteriile în vigoare în practica clinică

- Tipul de tratament inițial al fracturii (ETC sau DCS)
- Durata de timp de la stabilizarea inițială la cea definitivă
- Profilul biochimic inflamator, incluzând:

- Valorile leucocitelor, trombocitelor
- VSH
- Proteina C Reactivă
- Lactatul seric
- IL-1
- IL-6

- Complicațiile sistemice- ARDS, MSOF, deces

Analiza datelor va avea drept scop identificarea de corelații între markerii serologici și parametri de evolutivitate reprezentați sub aspectul complicațiilor, această având un impact semnificativ în cazul fracturilor de bazin.

Trebuie menționat faptul că, la fel ca și în cazul Studiului 1, acest studiu este unul observațional, neexistând interferențe cu protocolul de tratament stabilit de echipa pluridisciplinară care îngrijește pacienții.

Din documentele medicale ale pacienților a reieșit faptul că protocolul aplicat lotului de studiu a constat în:

- I. Evaluarea pluridisciplinară clinică și paraclinică la internare și încadrarea pacientului în categoria politraumatizat
- II. Evaluarea stabilității hemodinamice simultan cu identificarea surselor prezumtive de instabilitate - presupune aplicarea criteriilor pluridisciplinare descrise în Partea Generală, funcție de care un pacient este etichetat ca fiind stabil, borderline sau instabil; în cele ce urmează, pacienții de tip borderline vor fi asimilați celor

instabili, întrucât, din datele pacienților, reiese că acesta a fost protocolul aplicat pentru acești pacienți. În ceea ce privește fractura de bazin, tratamentul începe simultan cu evaluarea stabilității hemodinamice;

III. Efectuarea măsurilor de tip “life saving”

IV. Tratamentul fracturii de bazin în echipă pluridisciplinară urmărind stabilitatea hemodinamică a pacientului (Figura 7.1 și II.7.2); această etapă se desfășoară, practic, în același timp cu etapa de evaluare; primul gest la un pacient cu leziune de inel pelvin, este poziționarea binder-ului; dacă pacientul este și rămâne stabil hemodinamic, tratamentul se poate adresa fracturii pélvine, care poate fi evaluată CT pentru a stabili tipul fracturii și gradul de instabilitate mecanică; ulterior, dacă fractura este stabilă, se practică tratament ortopedic; dacă fractura este instabilă, este necesară stabilizarea acesteia; având în vedere că pacientul rămâne stabil, nu există indicații pentru stabilizarea în urgență a fracturii, iar tipul stabilizării poate fi intern (ETC) sau extern (tip DC) dacă există, de exemplu, contraindicații locale ale stabilizării definitive

Dacă, însă, pacientul este instabil hemodinamic, atunci ceea ce primează este identificarea și tratarea sursei de sângerare, mai ales dacă instabilitatea se menține și după montarea binder-ului. În această situație, există două posibilități:

- sursa instabilității este o leziune extrapelvină, necesitând tratament specific, sau
 - sursa sângerării este fractura de bazin; dacă fractura este stabilă, atunci sângerarea este produsă fie dintr-o sursa arterială (și necesită angio-embolizare), fie venoasă, situație în care este indicat pelvic-packing-ul; dacă fractura este instabilă, trebuie început cu stabilizarea osoasă, la care se pot adauga metodele adiacente

V. Monitorizarea în echipă pluridisciplinară se efectuează permanent și are drept scop menținerea stabilității hemodinamice, permitând:

- a. Tratamentul definitiv al tuturor leziunilor asociate
- b. Prevenirea complicațiilor

VI. Stabilirea modalității de continuare a tratamentului după etapa acută se desfășoară întricat cu etapa precedentă și acestor două aspecte se adresează prezenta temă de cercetare

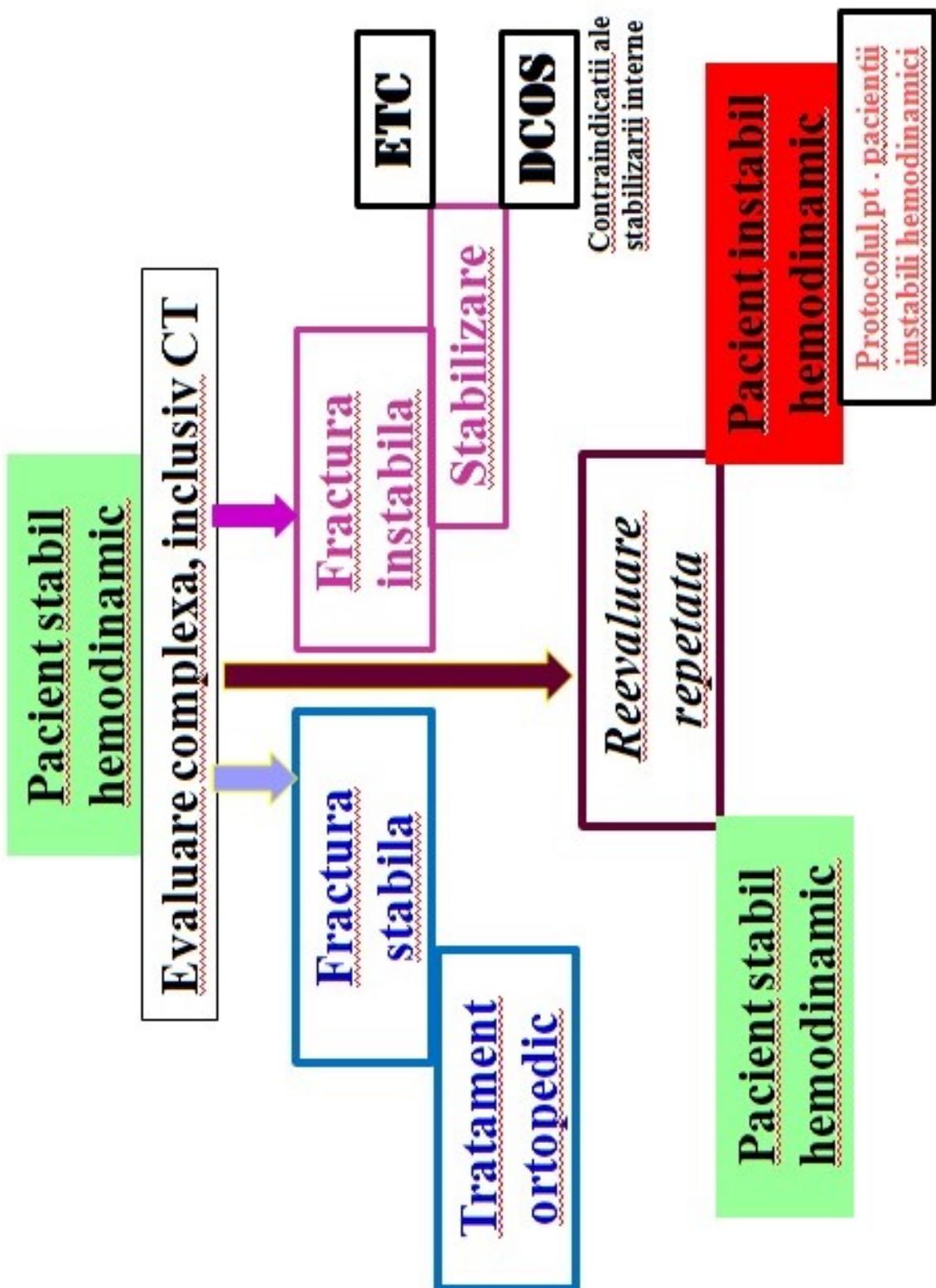


Figura 7.1 - Algoritmul de tratament al fracturilor de bazin la politraumatizații stabili hemodinamici

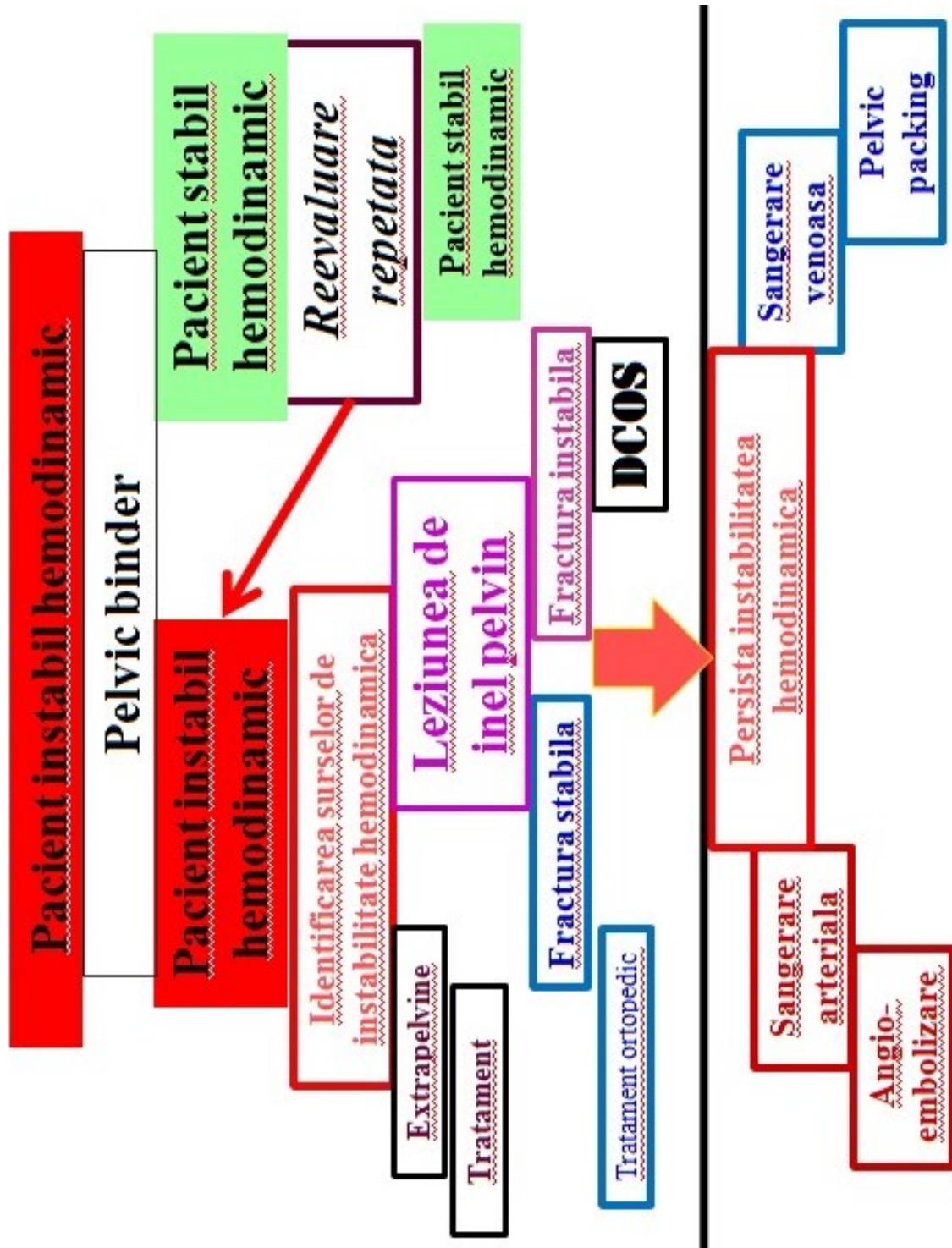


Figura 7.2 - Algoritmul de tratament al fracturilor de bazin la politraumatizații stabili hemodinamici

Colectarea datelor.

Modul de obținere al datelor a fost complex, fiind folosite ca surse de date documentele medicale ale pacienților - foile de observație clinică generală, cuprinzând:

- Consulturile de specialitate
- Analizele de laborator,
- Medicația și evoluția pacienților,
- Investigațiile imagistice ale pacienților sau alte investigații paraclinice.

Instrumentele de lucru au fost reprezentate de evaluările obiective prin examinările clinice și paraclinice, precum și la rezultatele acestora descrise sub forma de scoruri sau scale de risc sau de alte tipuri.

Analiza datelor.

Datele obținute au fost analizate diferit pentru fiecare dintre ipotezele de studiu. Astfel, datele matematice urmează a fi analizate prin metode statistice în aşa fel încât să se realizeze loturi de pacienți cu caracteristici comune, care ulterior să fie analizați după criterii comparabile.

În cadrul Studiului 2 și 3, analiza statistică a fost realizată cu ajutorul suportului tehnic oferit de programul SPSS 20 (Statistical Package for the Social Sciences), ce conține componente pentru realizarea procesului analitic, dintre care, semnificative pentru tema aleasă sunt colectarea și managementul datelor, prelucrarea lor și analiza rezultatelor.

În cadrul cercetării, pe lângă analiza descriptivă a variabilelor (medie, mediană, valoare modală, abaterea standard, minimul și maximul) a fost folosit și tabelul încrușiat și testul chi-pătrat. Pragul de semnificație statistică pentru rezultatele testului s-a considerat la $p < 0.005$. Pentru testarea corelațiilor existente între diverși parametri s-a folosit metoda ANOVA și testul Bonferroni.

7.3 Rezultate

În urma aplicării Criteriilor de includere și excludere, au fost analizați 58 pacienți cu leziuni pelvine cu impact hemodinamic sau mecanic, din cei 73 pacienți cu fracturi de inel pelvin; diferența este reprezentată de fracturi stabile mecanic la pacienți stabili hemodinamic, la care se consideră că impactul fracturii de bazin a fost minor (fractură de

ram pubian izolată, fractură fără deplasare de aripă sacrată sau aripă iliacă, etc). Din tabelul 7.1 reiese distribuția pacienților funcție de stabilitatea mecanică și hemodinamică.

	Stabil mecanic	Instabil mecanic
Stabil hemodinamic	15	12 (grup A)
Instabil hemodinamic	10 (grup B)	36(grup C)

Tabelul 7.1- Distribuția tipurilor de fracturi de bazin în lotul studiat

Distribuția pe grupe de vârstă și sexe este reprezentată în Figura 7.3

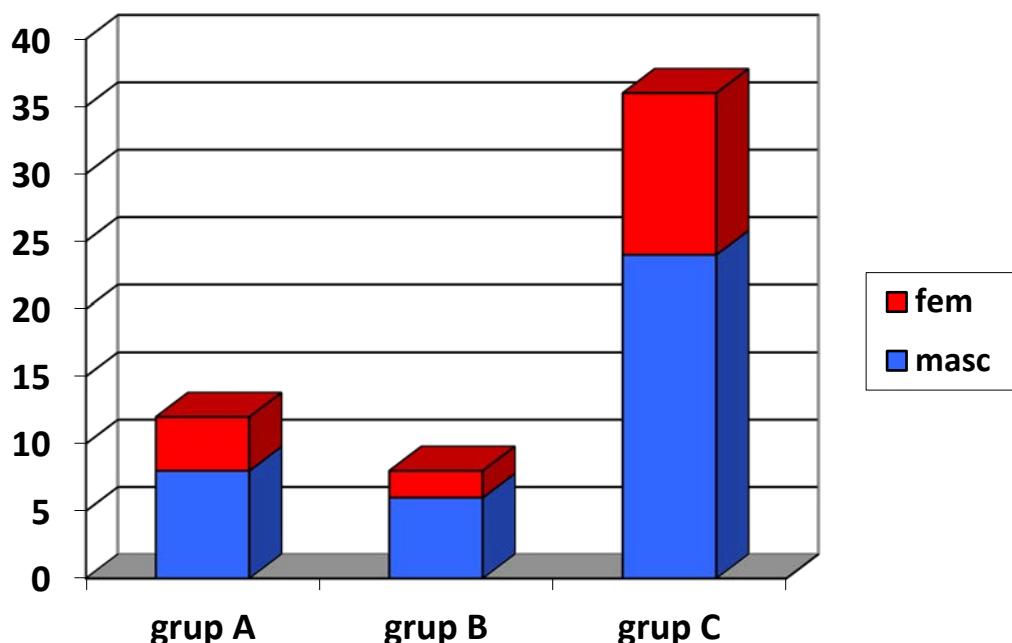


Figura 7.3- Distribuția pe sexe și grupe de vârstă în Studiu 2

Un element important este reprezentat de tipurile de asocieri lezonale extrascheletice, reprezentate în Figura 7.4

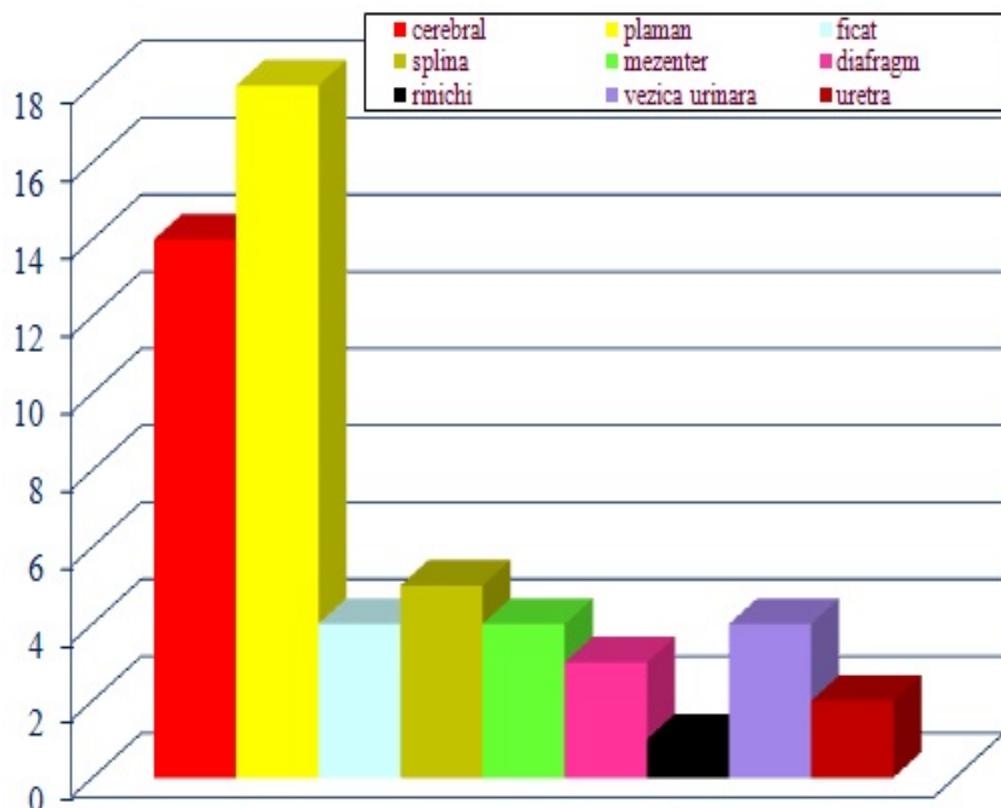


Figura 7.4- Asocieri lezionale la pacienții din Studiu 2

Din acest grafic se observă frecvența ridicată a leziunilor cerebrale și pulmonare, dar și varietatea leziunilor viscerale abdominale; acest element are semnificație clinică întrucât leziunile diferitelor organe abdominale poate realiza tablouri clinice diferite, care trebuie diagnosticate precoce în vederea unui tratament complet; astfel, leziunile cu sângeare intra-peritoneală pot produce per primam tablou clinic de abdomen acut, cu semne de iritație peritoneală, în timp ce acestea apar tardiv în evoluția unei leziuni intestinale și de mezenter; excluderea ca posibilitate diagnostică a acestor leziuni în faza inițială doar pe baza absenței semnelor de iritație peritoneală poate avea consecințe dramatice. Aceleași constatări se pot face și despre leziunile de diafragm, care, în situația în care sunt diagnosticate tardiv (deși evaluarea CT este de cele mai multe ori sugestivă) au consecințe majore asupra pacientului.

În ceea ce privește tipul de tratament, în lotul studiat, tratamentul a fost după cum urmează:

- Pacienții stabili hemodinamici, stabili mecanici- 15- tratament ortopedic
- Pacienții instabili mecanici, stabili hemodinamici- ETC în 10 cazuri, DCS în 2 cazuri datorită unor seroame tip Morell-Lavalee

- Pacienții stabili mecanic, instabil hemodinamic (10 cazuri) - în 3 situații, sursa sângeșterii era extrapelvină, și a fost tratată prin laparatomie exploratorie de către chirurgii generaliști; în 4 cazuri a fost necesar packing-ul, în 2 cazuri angiembolizarea, în 2 cazuri fiind necesare ambele proceduri

- Pacienții instabili mecanic și hemodinamic (36 cazuri) - în această situație s-a practicat o metodă de DCS- fixarea externă

Pentru a analiza gravitatea cazurilor s-au folosit scorurile traumaticice, și anume AIS pentru trauma toracică și cea abdominală (Figura 7.5 a,b) din care se constată faptul că majoritatea pacienților din lotul studiat au avut scoruri traumaticice peste 3, semnificând o gravitate crescută a leziunilor.

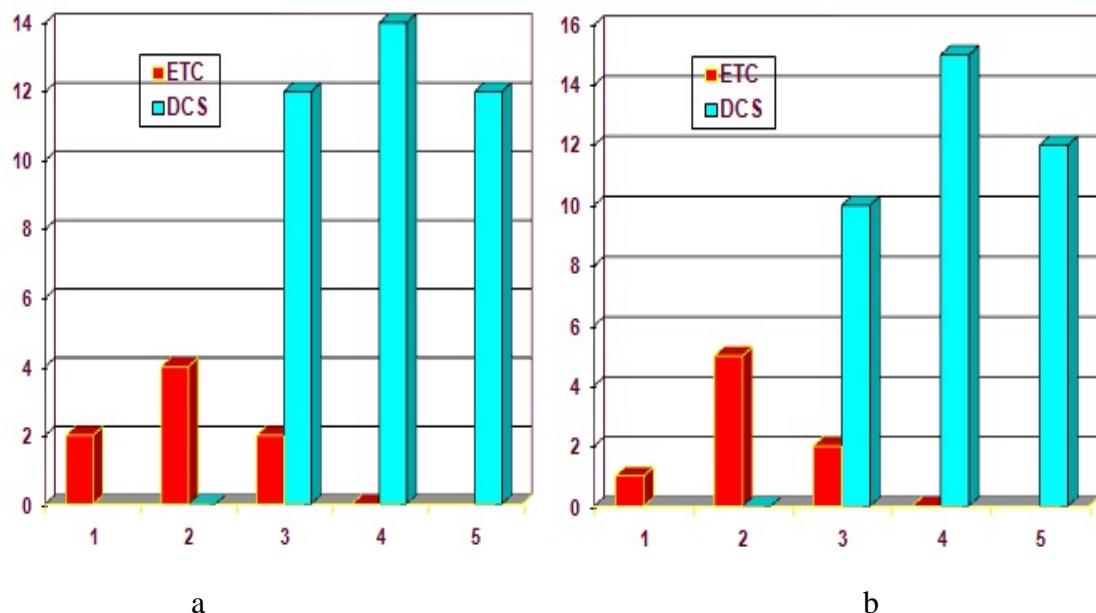


Figura 7.5- Scorul traumatic al leziunii toracice (a) și abdominale (b)

Având în vedere importanța factorului timp, un parametru studiat a fost durata de timp de la traumă la internare (Figura 7.6), comparativ cu cea de la internare la intervenția chirurgicală (Figura 7.7).

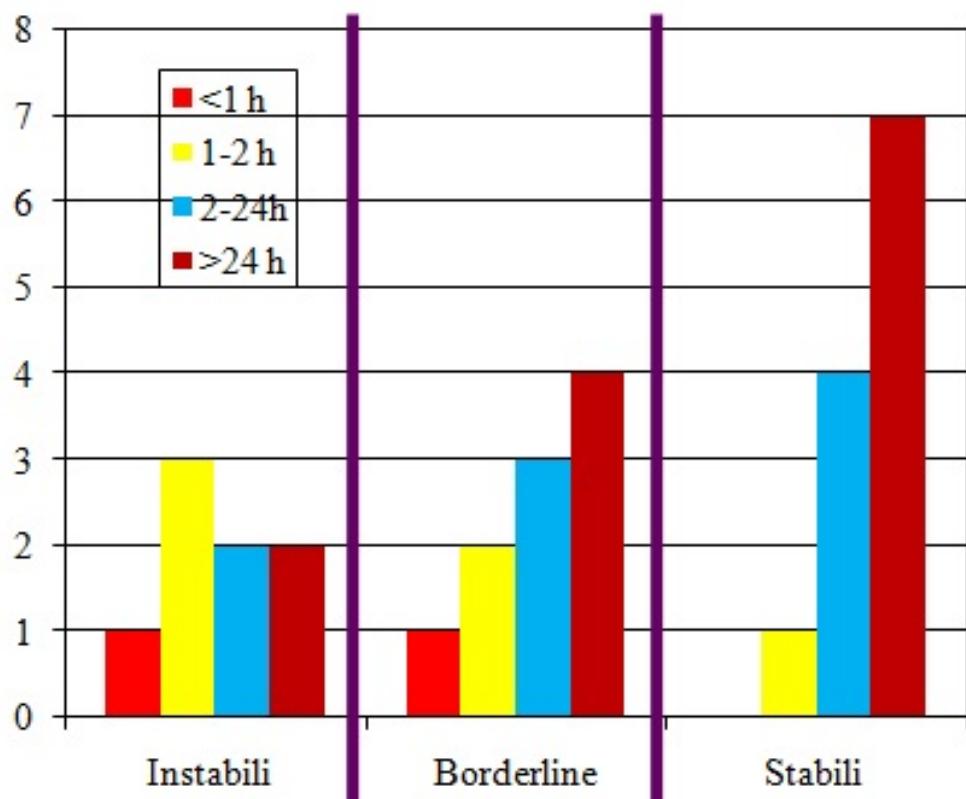


Figura 7.6 - Durata de timp de la traumă la internare

Din acest punct de vedere, se observă faptul că, în lotul studiat, majoritatea pacienților care au ajuns la spital la intervale mai mari de timp erau stabili hemodinamic, în timp ce pacienții aduși în primele ore au fost instabili sau borderline, având în vedere caracterul de Centru de Tarumă de nivel 1.

În ceea ce privește intervalul de timp scurs din momentul prezentării până în momentul intervenției chirurgicale, acesta este reprezentat în Figura 7.7, care relevă precocitatea intervenției terapeutice la pacienții instabili și borderline. Acest aspect este semnificativ pentru tema aleasă întrucât reflectă respectarea ghidurilor și protocoalelor terapeutice în cazul politraumei și subliniază faptul că studiul se referă la caracteristicile fiziopatologice ale traumei, fără a se putea discuta despre posibile interferențe negative ale întârzierii gesturilor terapeutice sau al unui caracter de „second hit” prin manopere chirurgicale executate tardiv.

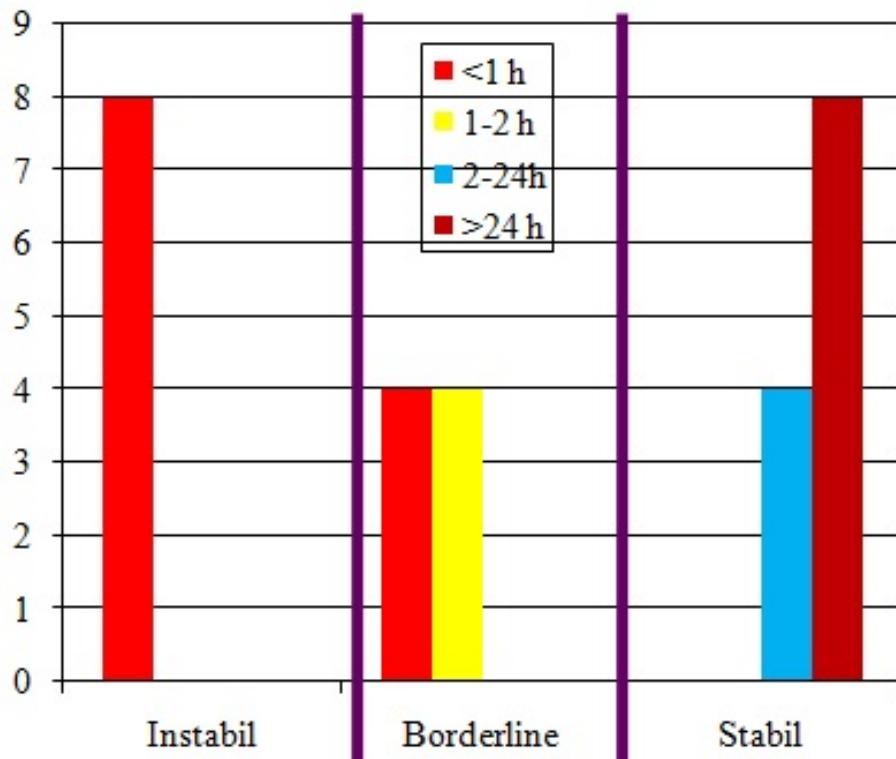


Figura 7.7 - Durata de timp de la internare la intervenția chirurgicală

Pentru verificarea ipotezelor de lucru, au fost analizate evoluțiile parametrilor biochimici funcție de evoluția pacienților, aceștia fiind structurați în 3 grupuri:

- Grupul I - Pacienți care au supraviețuit fără a dezvolta complicații
- Grupul II - Pacienți care au supraviețuit dezvoltând complicații generale (MSOF, ARDS, sepsis, complicații trombo-embolice, așa cum sunt acestea consemnate în documentele medicale ale pacienților)
- Grupul III- Pacienți care au decedat

Primul parametru studiat a fost VSH-ul, curba acestor valori pe cele trei grupuri de pacienți fiind reprezentată în Figura 7.8, în care, pentru a descrie evoluția, nu sunt prezentate modificările VSH în valoare absolută, ci în valoare relativă, față de cea medie, reprezentând practic proporția creșterii valorilor VSH. Din această figură se observă că cele 3 grupuri de pacienți au următoarea evoluție:

- La grupul I există o creștere până în ziua a 6a, apoi o scădere treptată către normal, ceea ce concordă cu durata de până la 5-6 zile a sindromului inflamator clasic descris

- În grupul II, platoul care apare între zilele 5 și 7 este urmat de o scădere lentă a valorilor, dar acestea menținându-se constant crescute pe perioada dezvoltării complicațiilor, scăderea fiind lentă începând din ziua a 14-a, valorile nerevenind la normal nici la 3 săptămâni de la traumă

- În grupul III valorile cresc constant, fără a exista vreo tendință la normalizare, ceea ce semnifică epuizarea posibilităților reacționale ale organismului

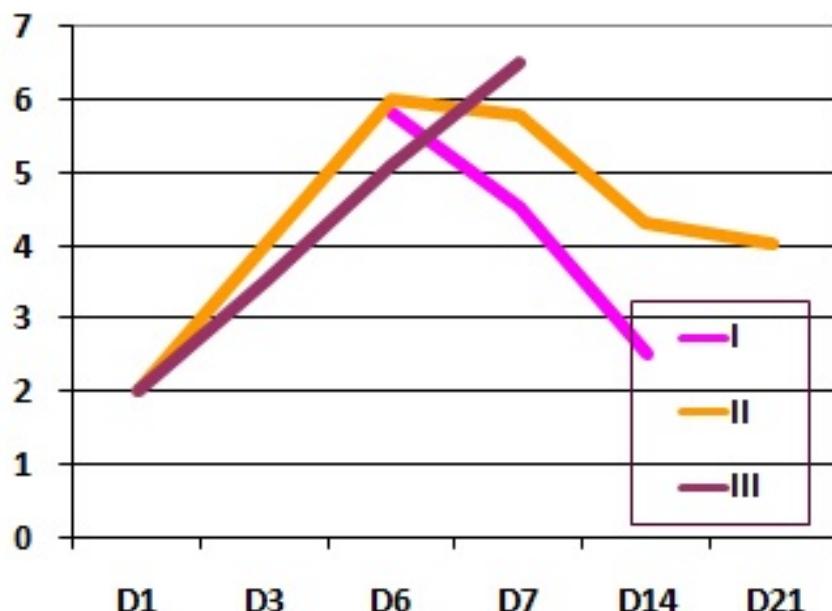


Figura 7.8- Variațiile valorilor VSH

Aceleași caractere evolutive le au și valorile Proteinei C-Reactive (Figura 7.9), dar și leucocitele (Figura 7.10), în cele 3 grupuri de pacienți, aceste valori fiind analizate în modul absolut, și nu relativ. Nu s-a identificat nici o corelație semnificativă statistică între valorile initiale sau la 24 ore ale VSH, PCR sau leucocitelor și rata ARDS < MSOF sau decesului. Comparând cele trei grafice se constată următoarele similitudini:

- Creșterea inițială a valorilor testelor inflamatorii până în ziua a 6-a, corespunzător tabloului clasic al sindromului inflamator
- Creșterea persistentă în situația dezvoltării complicațiilor letale

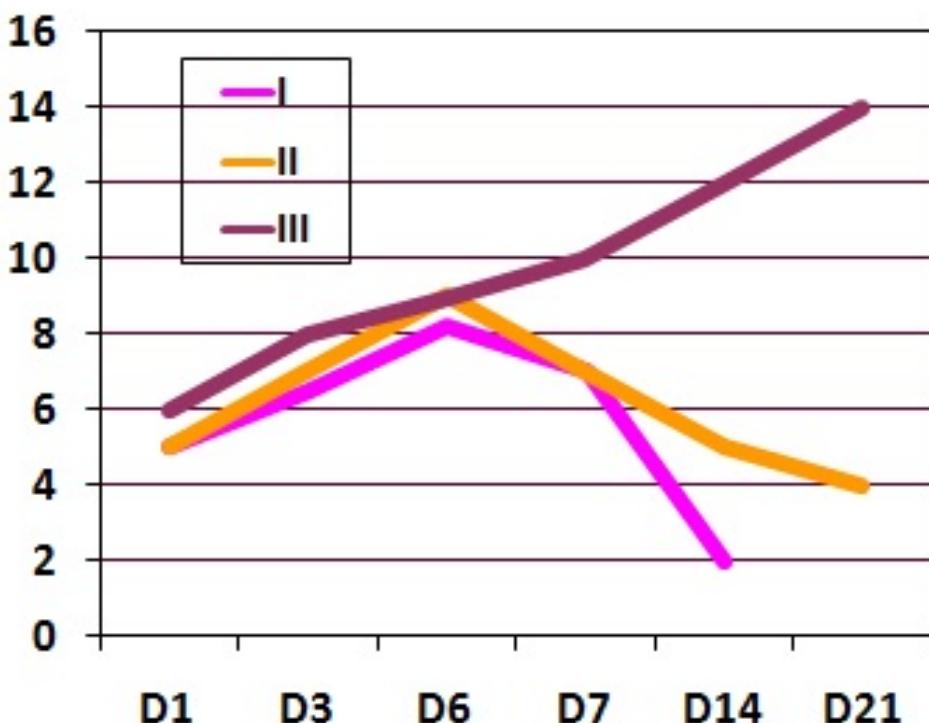


Figura 7.9- Variațiile valorilor PCR

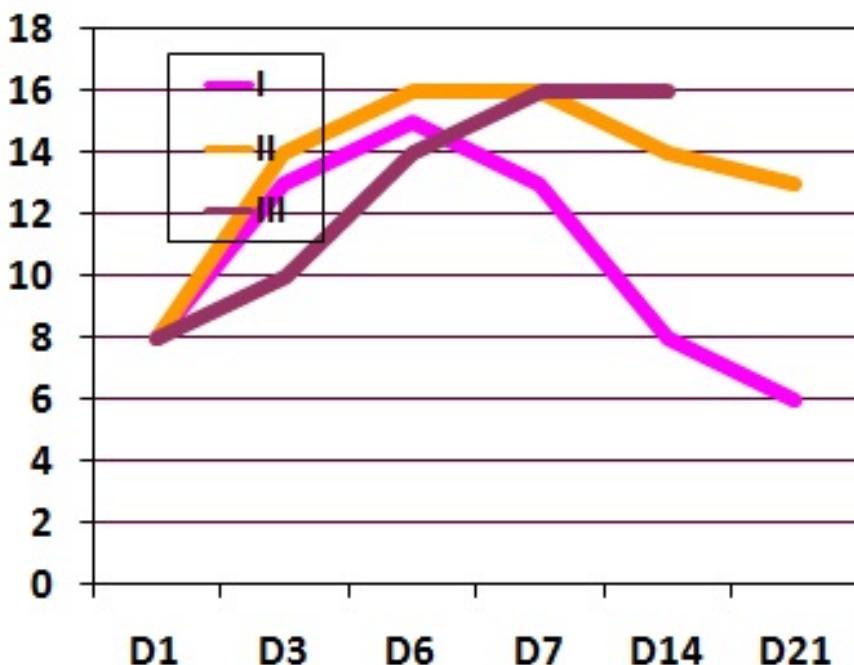


Figura 7.10 - Evoluția valorilor leucocitelor

- Platoul characteristic dezvoltării complicațiilor, care variază însă: în cazul VSH și leucocitelor, acest platou există, în timp ce în stuația PCR este vorba doar despre o curbă descendente cu pantă mai mică, adică de o scădere mai lentă

În ceea ce privește variația valorilor trombocitelor, se constată (Figura 7.11) că, în lotul studiat, a avut urmatoarele caracteristici:

- În grupul pacienților care au evoluat fiziologic, există o trombocitopenie inițială, urmată de creșterea valorilor până la normalizare
- În grupul pacienților care au supraviețuit cu complicații, deși există inițial o trombocitopenie, ulterior, valorile se normalizează, și evoluția complicațiilor este reflectată de apariția trombocitozei
- În grupul pacienților care au decedat, trombocitopenia inițială se accentuează, astfel încât coagulopatia descrisă în Partea generală se caracterizează prin epuizarea posibilităților organismului, reflectată de trombocitopenie.

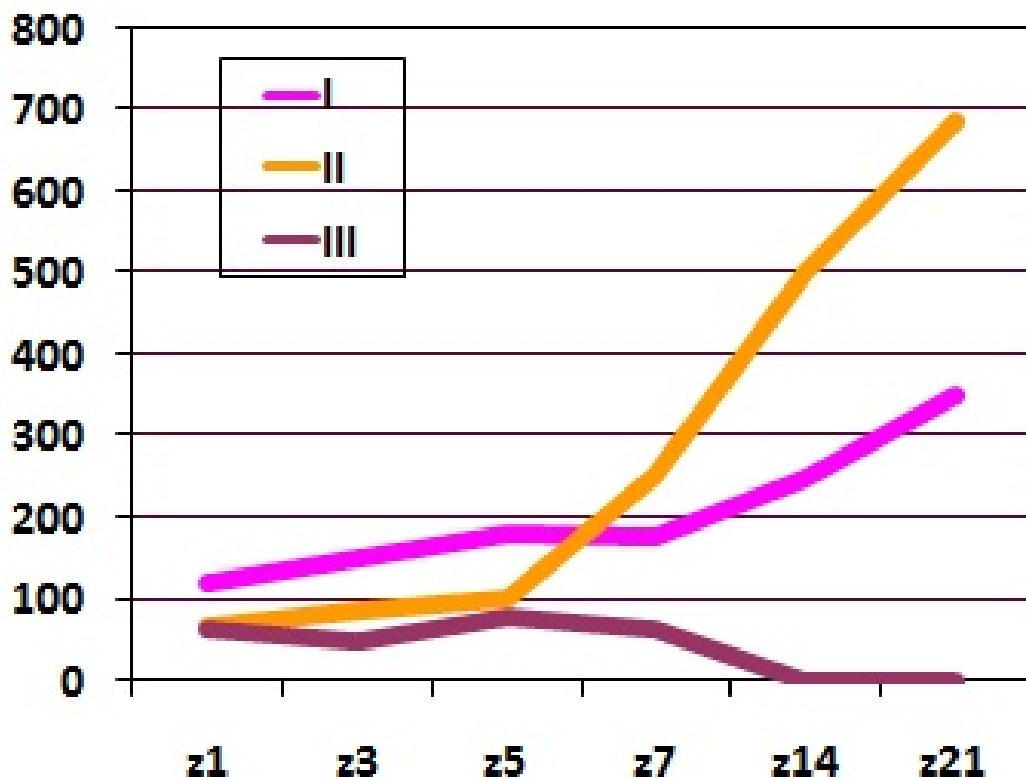


Figura 7.11- Evolutiile valorilor trombocitelor

Acest aspect se explică prin intervențiile multiple ale trombocitelor în lanțurile fiziopatologice ale politraumei: inițial, valorile trombocitelor sunt sub normal, fiind unul dintre criteriile încadrării pacienților în categoriile stabil, borderline, instabil sau *in extremis*.

Ulterior, dacă mecanismele compensatorii funcționează normal, valorile trombocitelor vor ajunge în limite fiziole, și acestea își vor exercita funcțiile normale. Dacă, însă, există o tendință la dezvoltare a complicațiilor, în special septice sau embolice, va apărea

trombocitoză întrucât persistența fenomenelor inflamatorii se caracterizează printr-un chemotactism trombocitar puternic. Există însă, și un alt mecanism patogen în politraume, care constă în trombocitopatia, care face ca, indiferent de valoarea numerică a trombocitelor, funcția acestora să fie perturbată; din aceste considerente, o viitoare direcție de cercetare este comportamentul trombocitar în politraumă, cu individualizarea acestuia pentru diferitele tipuri de complicații.

Trebuie subliniat însă faptul că mortalitatea precoce a fost totdeauna însoțită de scăderea valorilor trombocitare, imposibilitatea compensării acestei caracteristice induse de traumă semnificând epuizarea posibilităților de apărare.

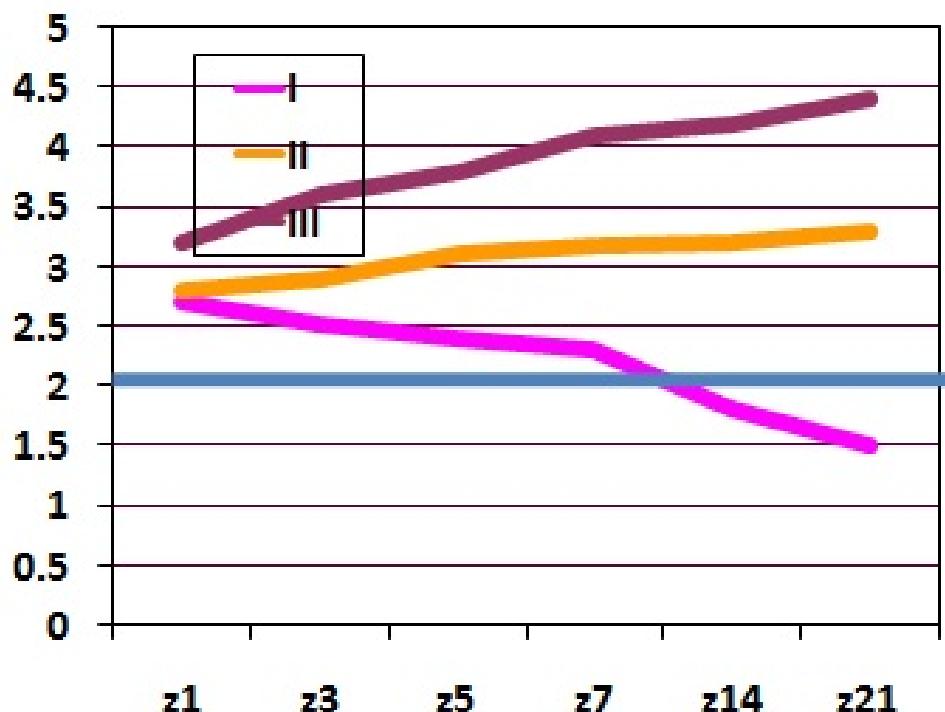


Figura 7.12- Evoluțiile valorilor lactatului

În Studiu 2 a fost de asemenea analizat lactatul seric, cu precizarea că valorile inițiale și la 24 ore au fost semnificativ corelate ($p= 0.0003$) cu mortalitatea, în sensul că au fost semnificativ statistic mai mari la pacienții care au decedat în comparație cu supraviețuitorii; a fost construită pentru lactat și curba ROC (receiver operating characteristics), iar zona AUC (Area under the Curve) a fost utilizată pentru descrierea specificității lactatului seric în predicția mortalității; astfel, AUC pentru lactat a fost de 0.83 (95% CI=0.68-0.92, cu $p=0,0002$), decelând valoarea de 3.5 mmol/L ca având o senzitivitate de 83% (95% CI=64-93) și specificitate de 75% (95%CI= 60-88%) pentru a fi corelată cu mortalitatea în Studiu 2, cu PPV de 72% (95% CI= 54-83%) și NPV de 87% (95%CI=56- 86%). Astfel, la pacienții

care au supraviețuit, valorile lactatului au fost între 2.0 și 3.4 mmol/l, cu o mediană de 2.5 mmol/L, iar la cei care au decedat, de 3.6-7.7, cu o mediană de 5.2 mmol/L.

Variatiile lactatului seric în cadrul Studiului 2 sunt descrise de Figura 7.12, observându-se net diferențierea celor trei categorii de pacienți; se observă că evoluția spre vindecare este corelată cu scăderea lactatului sub valoarea normală, în timp ce valorile constant crescute caracterizează grupurile II și III.

Un alt parametru care a fost analizat a fost IL-1, proteina de fază supra-acută, care în grupul pacienților cu evoluție necomplicată a revenit la normal (Figura 7.13) cel târziu în ziua a 4a, în timp ce la pacienții care au dezvoltat complicații fatale sau non-fatale valorile acestui parametru se mențin ridicate până dincolo de ziua a 5a.

În ceea ce privește IL-6, aceasta este o proteină de fază acută, ale cărei valori revin la normal în prima săptămână, așa cum se observă în grupul I din Figura 7.14; evoluția constant ascendentă la pacienții care au dezvoltat complicații letale și aspectul persistent, cu scădere lentă la pacienții care dezvoltă complicații neletale se observă și în cazul IL-6, la care complicațiile au fost asociate cu persistența valorilor peste normal chiar la 10 zile post-traumatic. Din punct de vedere statistic, nu s-a identificat nici o corelație semnificativă între valorile initiale ale IL-1 și IL-6 și rata apariției complicațiilor, dar s-a constatat că valoarea IL-6 în ziua a 6a este corelată statistic cu incidenta ARDS și MSOF.

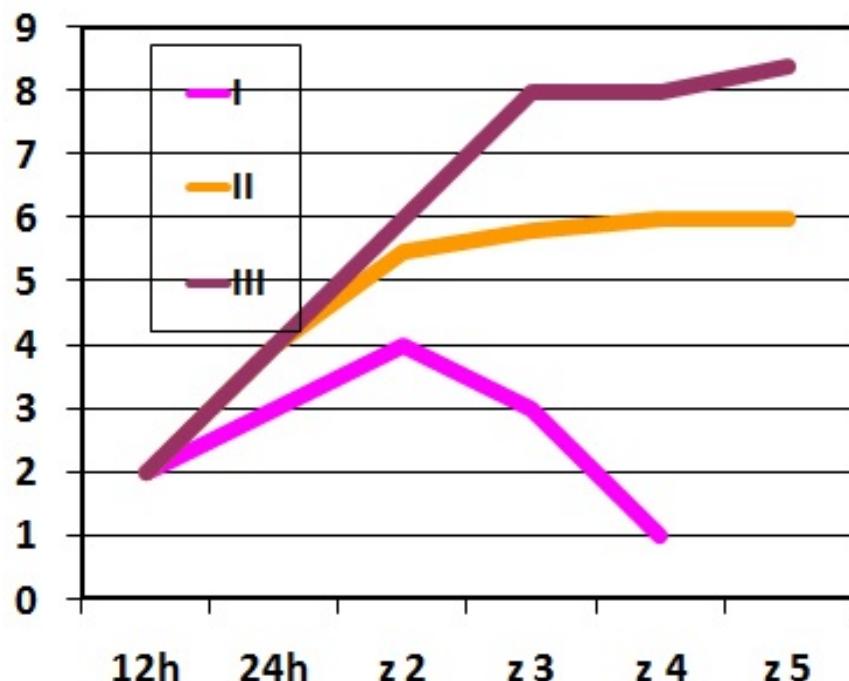


Figura 7.13- Evolutia IL-1 în Studiul 2

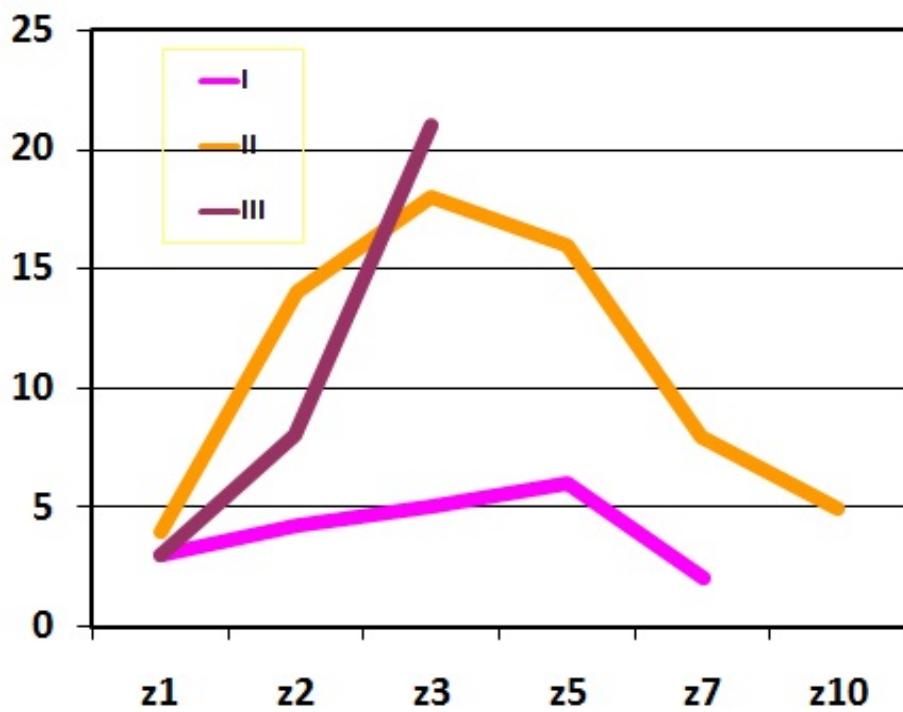


Figura 7.14- Evoluția Il-6 în Studiul 2

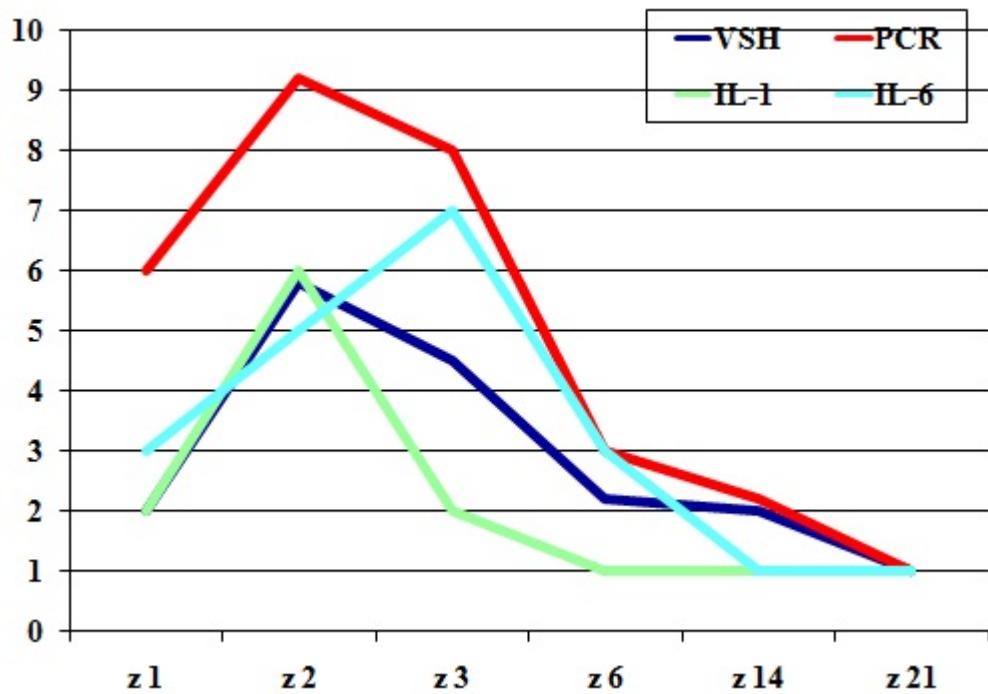


Figura 7.15- Evoluția comparativă a markerilor la pacienții care au supraviețuit fără complicații

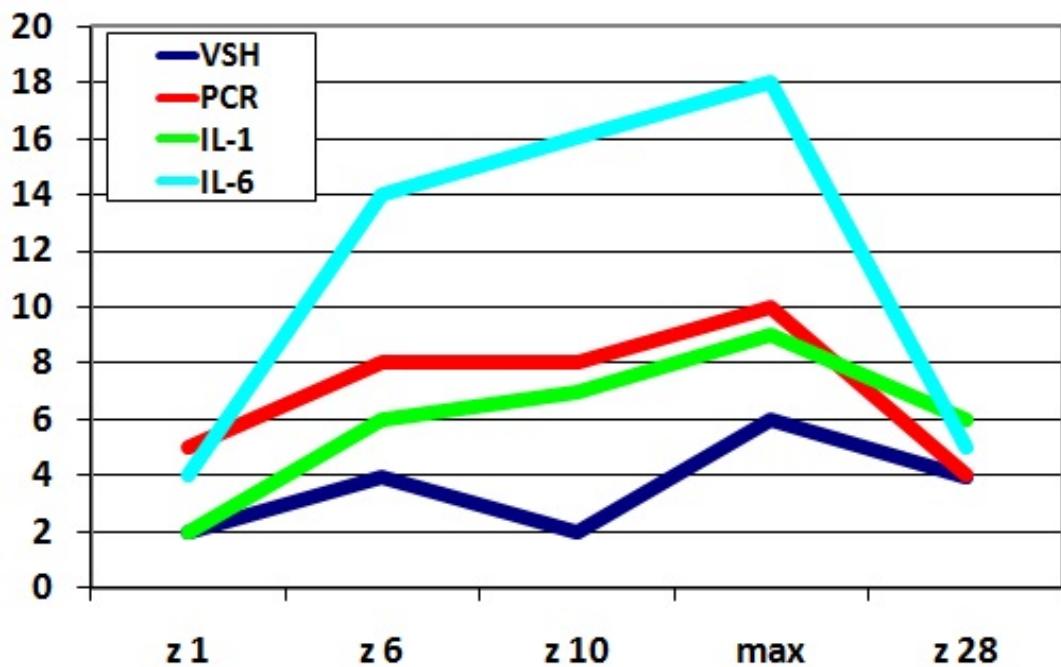


Figura 7.16- Evoluția comparativă a markerilor la pacienții care au supraviețuit cu complicații

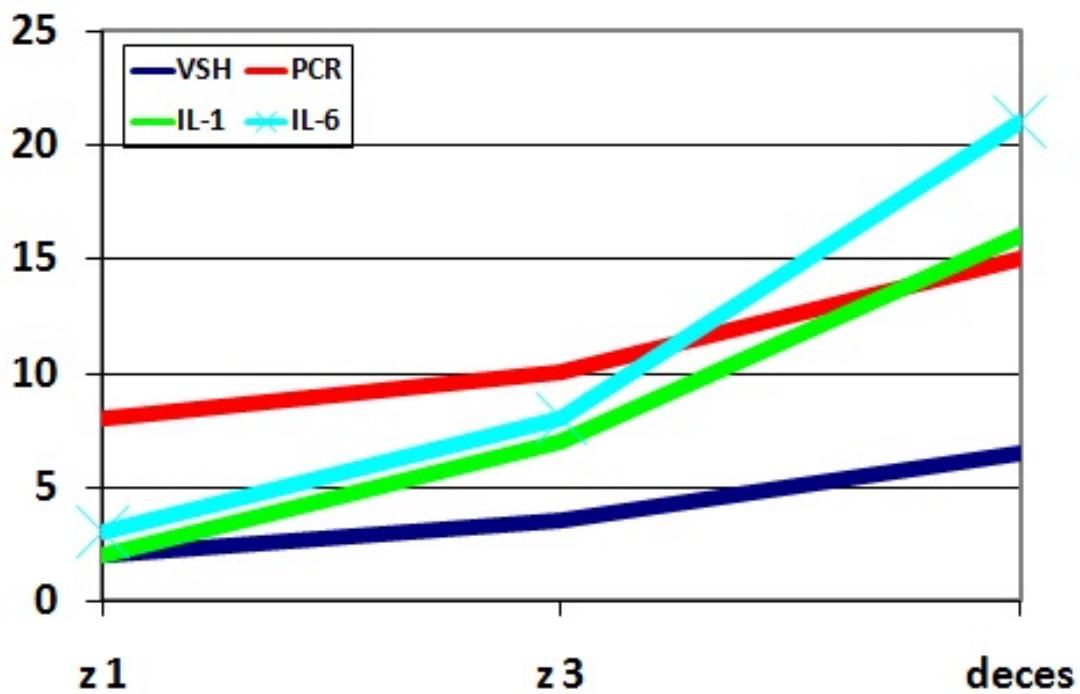


Figura 7.17- Evoluția comparativă a markerilor la pacienții care au decedat prin complicații precoce

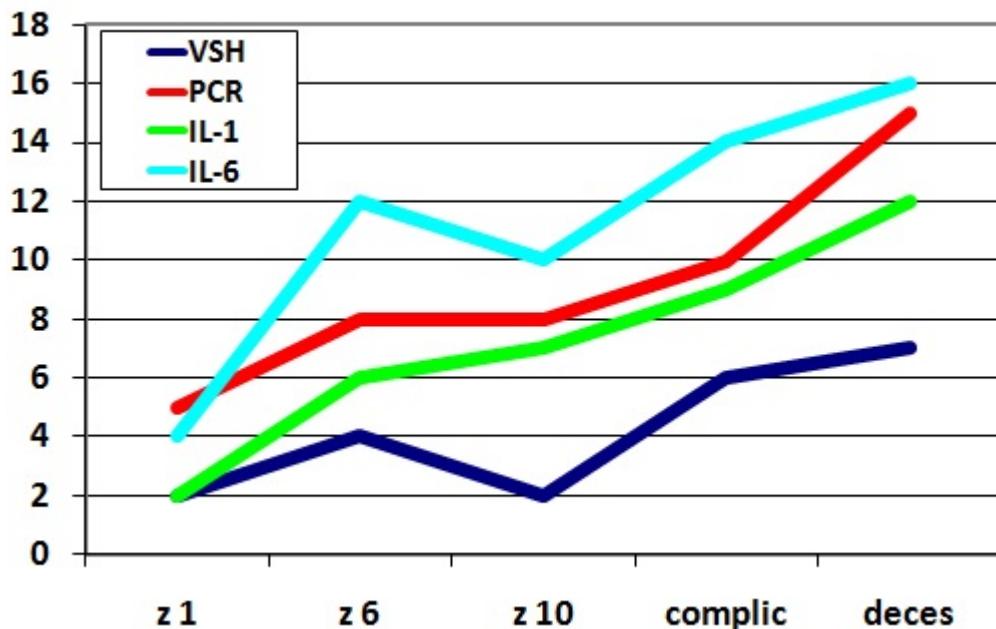


Figura 7.18- Evoluția markerilor la pacienții care au decedat după complicații secundare

Analizând parametrii de inflamație acută, în cadrul Studiului 2 am efectuat și o comparație a modului evolutiv al acestora în cadrul aceluiași grup de pacienți, pentru a studia dacă există corelații care să crească specificitatea unuia sau altuia pentru un anumit aspect al politraumei.

Din analiza acestor grafice se pot trage următoarele concluzii:

- curba IL-1 respectă caracterul de proteină de fază supra-acută; la pacienții cu evoluție favorabilă, normalizarea valorilor se face mai rapid decât la alți parametri, ceea ce poate duce la concluzia că atunci când valorile acestui marker nu au această tendință, acesta poate constitui un indiciu pentru apariția posibilelor complicații

- curba IL-6 de revenire la normal este mai lentă, datorită proprietăților acesteia; având în vedere acest aspect, acest marker poate fi folosit pentru monitorizare în faza acută, dar și post-operator, dacă este nevoie de intervenții seriate

- curbele VSH și PCR au oarecum aceeași tendințe, în lotul studiat aceastea având o pantă de scădere mai lentă

La pacienții care au dezvoltat complicații, (Figura 7.16) se constată aspectul bimodal al curbelor, cu un prim traseu descendente, care ulterior redevine ascendent datorită instalării complicațiilor sistemic; încrât studierea tipologiei complicațiilor nu intră în obiectivele prezentei cercetări, nu s-a realizat stratificarea pe aceste tipuri, dar aceasta poate constitui o direcție viitoare de cercetare, aceea de a studia predictibilitatea complicațiilor prin prisma

markerilor biochimici, pentru a putea dirija abordarea terapeutică focalizat și astfel, a crește eficiența gesturilor terapeutice.

În ceea ce privește pacienții care au decedat, aici trebuie făcută diferențierea dintre diferitele tipuri de mortalități specifice politraumei: în afară de mortalitatea imediată, prin leziuni incompatibile cu viața, al doilea vârf de mortalitate este cel datorat leziunilor viscerale cu sângerare masivă sau traumelor cerebrale grave; evoluția parametrilor biochimici pentru acest grup de pacienți este redată în Figura 7.17, care arată creșterea constantă a valorilor markerilor analizați. Dacă însă se depășește faza mortalității precoce și apar complicațiile secundare, fie datorită unui second hit, fie datorită evoluției nefavorabile a lanțurilor fiziopatologice, atunci, aşa cum se observă în Figura 7.18, curba are un aspect cu două vârfuri:

- unul inițial, corespunzător fazei de inflamație acută post-traumatică, după care există o pantă descendentă, întreruptă de apariția complicațiilor, ce duce la creșterea la o valoare mai mare decât cea corespunzătoare primului vârf. Dacă, după aceste complicații, evoluția este favorabilă (tratamentul este corect sau compatibil cu caracteristicile pacientului, iar reactivitatea acestuia este bună), atunci curba are aspectul ca în Figura 7.16. Dacă, însă, dezechilibrul între posibilitățile de apărare ale organismului, ajutate de tratament, și amploarea leziunilor generate de traumă este prea mare, curba are aspectul ca în Figura 7.18 și survine decesul

Un alt element care a fost analizat a fost rata complicațiilor în lotul studiat; pentru a putea realiza o corelație cauzală între leziunea pelvina și tipul de complicație (ne vom referi numai la complicațiile sistemicе, nu și la cele locale, care nu afectează semnificativ hemodinamica pacientului), am folosi aceeași stratificare a pacienților ca și aceea folosită la descrierea tipului de tratament și am analizat incidența ARDS, MSOF și decesului, la care am adăugat alte complicații sistemicе cu implicații hemodinamice și vitale.

	Pacienți	ARDS fără MSOF	MSOF	Alte complicații generale	DECES
Stabili Mecanic(SM)	15			1 (TEP)	
Stabili Hemodinamic (SH)					
Instabili Mecanic(IM)	12	1		2	2(1 TEP + 1 ischemie mezenterica)
Stabili Hemodinamic (SH)					
Instabili hemodinamic (IH)	10	2	4	4	2
Stabili mecanic (SM)					
Instabili Mecanic(IM)	36	3	8	6	8
Instabili Hemodinamic (IH)					

Tabelul 7.2 - Complicațiile decelate în cadrul Studiului 2

Datele prezentate în Tabelul 7.2 trebuie analizate având în vedere următoarele aspecte:

1. Nu se poate identifica o corelație directă între fractura de bazin și apariția complicațiilor sistemicе, în contextul asocierilor lezionale multiple
2. În situația pacienților instabili hemodinamic, cu fracturi pelvine stabile mecanic, apariția complicațiilor nu este legată direct de fractura de bazin, ci de leziunile cerebrale și viscerale asociate, dar nu se poate exclude cu certitudine contribuția

leziunilor pelvine la lanțurile fiziopatologice ce duc la apariția complicațiilor secundare de tip ARDS și MSOF. Deși fractura de bazin este stabilă, este dificil de cuantificat impactul sistemic alături de leziunii osoase izolate, dar leziunea pelvină a fost complicată cu leziuni vasculare generatoare de instabilitate hemodinamică (4 leziuni de plex venos, care au necesitat packing-ul și 2 leziuni aretriale care au necesitat angio-embolizare)

3. La pacienții instabili mecanic, instabili hemodinamic, se poate observa faptul că numărul pacienților care au decedat a fost egal cu celor care au dezvoltat MSOF; dar cazurile nu sunt identice; dintre pacienții cu MSOF doar 5 au decedat, celelalte decese se datorează traumei cerebrale grave

Reprezentarea grafică a acestor date este cuprinsă în Figura 7.19

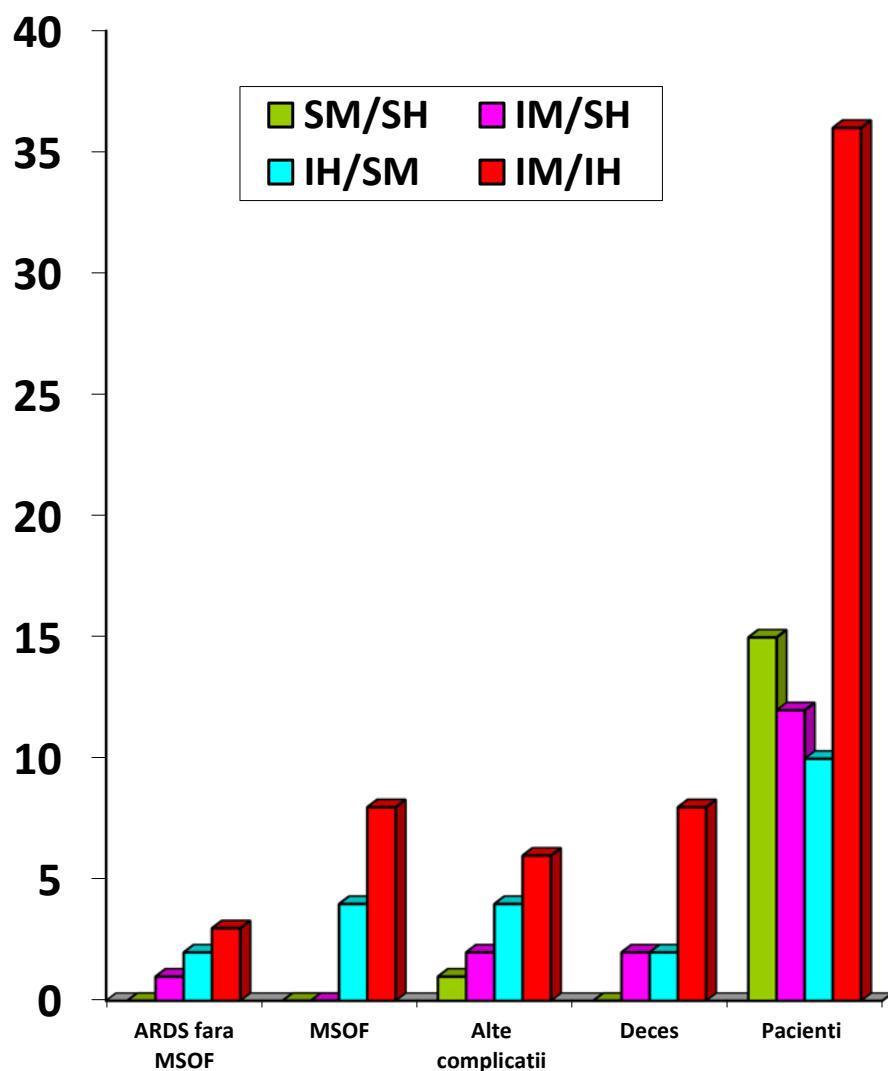


Figura 7.19- Incidența complicațiilor în cadrul Studiului 2

În ceea ce privește evoluția pacienților, în cadrul Studiului 2, având în vedere fenomenul de “second hit” a fost verificată și ipoteza potrivit căreia markerii biochimici pot fi folosiți în ghidarea tratamentului pacientului, în sensul stabilirii momentului și tipului intervenției chirurgicale; având în vedere faptul că, în acest moment, ghidurile terapeutice schitează doar în linii mari recomandarea de a nu efectua intervenții majore, care ar putea avea efect de “second hit” în perioada cuprinsă între zilele 2-6, fără a da detalii suplimentare, prezenta cercetare și-a propus să facă o analiză comparativă a pacienților și din alt punct de vedere, și anume: fără a interveni în tratamentul pacienților, a fost observată rata de apariție a complicațiilor la pacienții politraumatizați cu fracturi de bazin funcție de valoarea markerilor inflamatori; având în vedere că, aşa cum am arătat, normalizarea valorilor acestor parametri se poate realiza uneori destul de trădiv, se pune întrebarea cu privire la oportunitatea stabilizării leziunilor pelvine la un interval de timp destul de mare astfel încât reducerea definitivă este foarte dificilă și cu risc de sângeare considerabil.

Din aceste considerente a fost analizată și corelația între apariția complicațiilor generale și valoarea markerilor inflamatori în momentul efectuării stabilizării definitive a leziunii pelvine, și anume: s-a studiat incidența ARDS, MSOF și a decesului funcție de valoarea testelor în momentul în care s-a efectuat stabilizarea pelvină definitivă, constatându-se urmatoarele:

- s-a identificat o corelație semnificativa statistic ($p=0.003$) intre rata ARDS si MSOF daca stabilizarea s-a facut la valori de peste 40 mm/h a VSH (calculata conform curbei ROC)
- s-a identificat o corelație semnificativa statistic intre rata ARDS, MSOF si deces daca stabilizarea s-a facut la valori ale PCR peste 1.3 mg/dl ($p=0.004$), calculata confrom curbei ROC, specificitate 84%
- s-a identificat o corelație semnificativa statistic intre rata ARDS, NSOF si deces daca stabilizarea pelvina definitiva s-a facut la valori ale IL-6 peste 8 pg/ml ($p= 0.0025$), sepcificitate 83%

	ARDS	MSOF	Alte complicatii	Decese
VSH<40 mm/h	3	5	5	5
VSH>40 mm/h	3	7	7	7
PCR<1.3mg/dl	1	2	3	4
PCR>1.3 mg/dl	5	10	9	8
IL-6<2N	0	1	5	2
IL-6>2N	6	11	7	10

Tabelul 7.3- Incidența complicațiilor funcție de valorile testelor inflamatorii la momentul stabilizării definitive

Astfel, s-a constatat că, în lotul de 48 pacienți care au beneficiat de stabilizarea bazinului:

- la cei 10 pacienți la care s-a practicat ETC, momentul stabilizării a fost la valori sub pragul menționat anterior și nu au apărut complicații sistemicе
- la cei 38 pacienți la care s-a aplicat principiul Damage Control, s-au obținut datele din Tabelul 7.3

Pentru prezența cercetare este de interes identificarea unor corelații între capacitatea unui marker de a conduce tratamentul sau de a genera complicații, motiv pentru care au fost analizate pe rând evoluțiile complicațiilor funcție de VSH, PCR și IL-6, având în vedere că IL-6 se normalizează foarte repede și nu poate fi folosită la distanță.

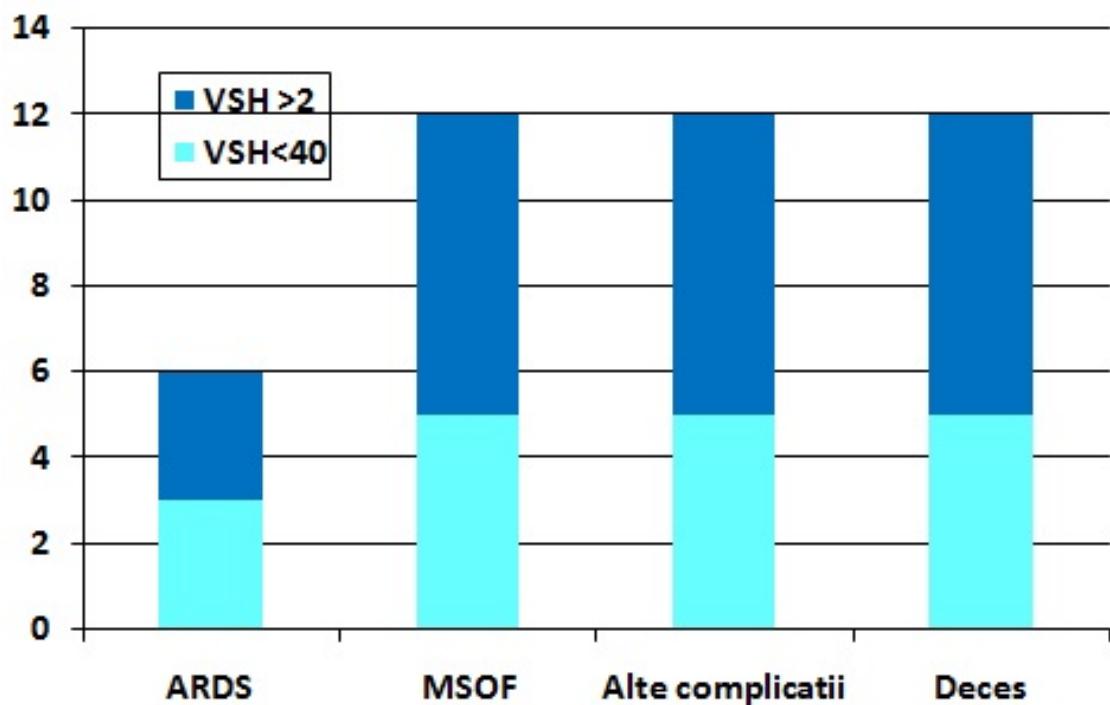


Figura 7.20- Incidența complicațiilor funcție de VSH

Astfel, în figurile următoare (7.20-7.22) sunt prezentate complicațiile funcție de valoarea reper a VSH, PCR și IL-6, datele fiind centralizate în Figura 7.23

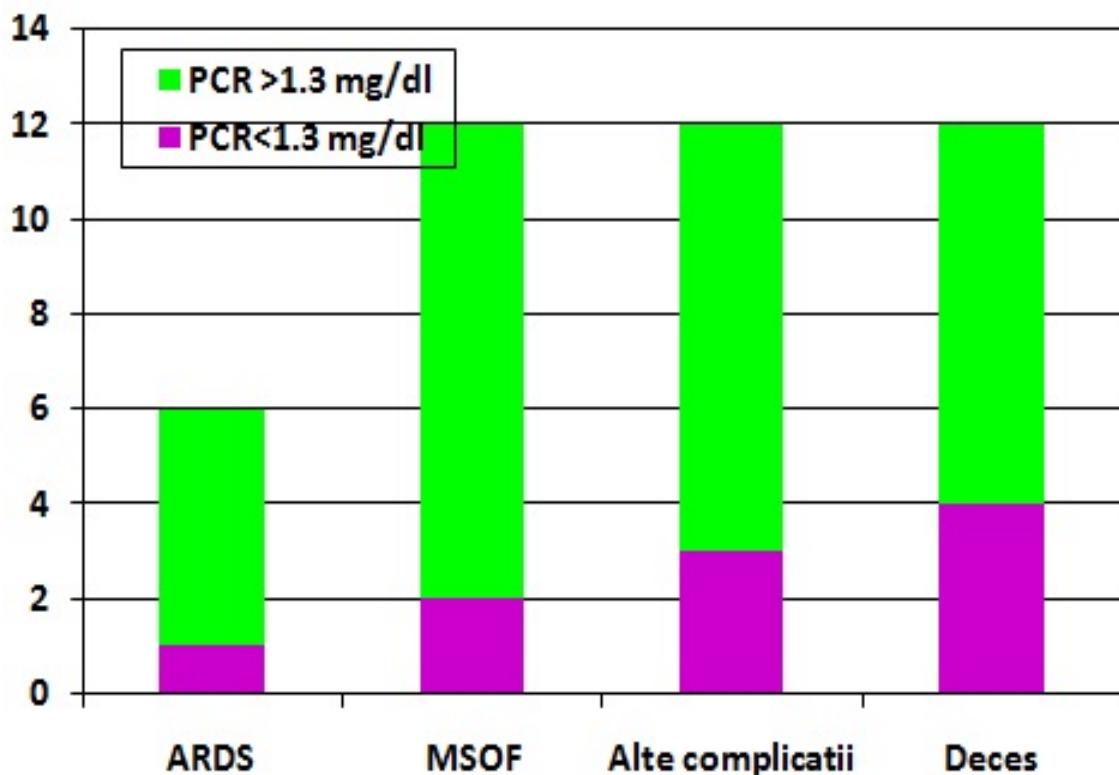


Figura 7.21- Incidența complicațiilor funcție de PCR

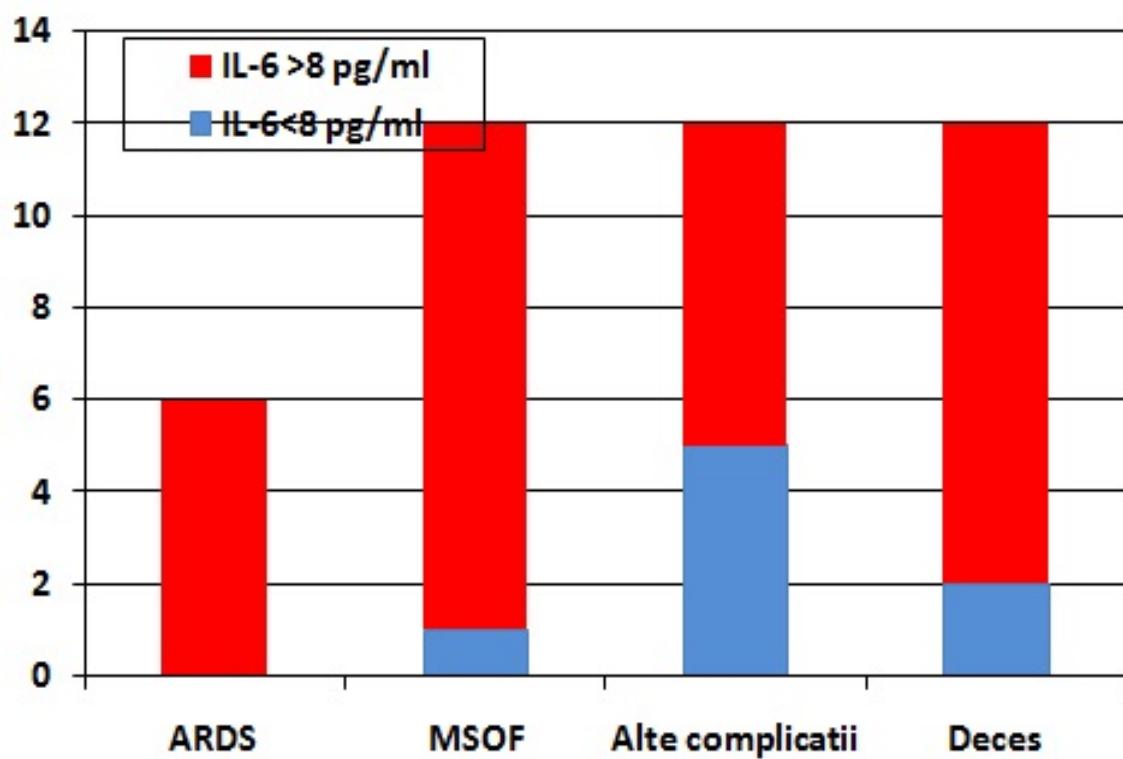


Figura 7.22- Incidența complicațiilor funcție de IL-6

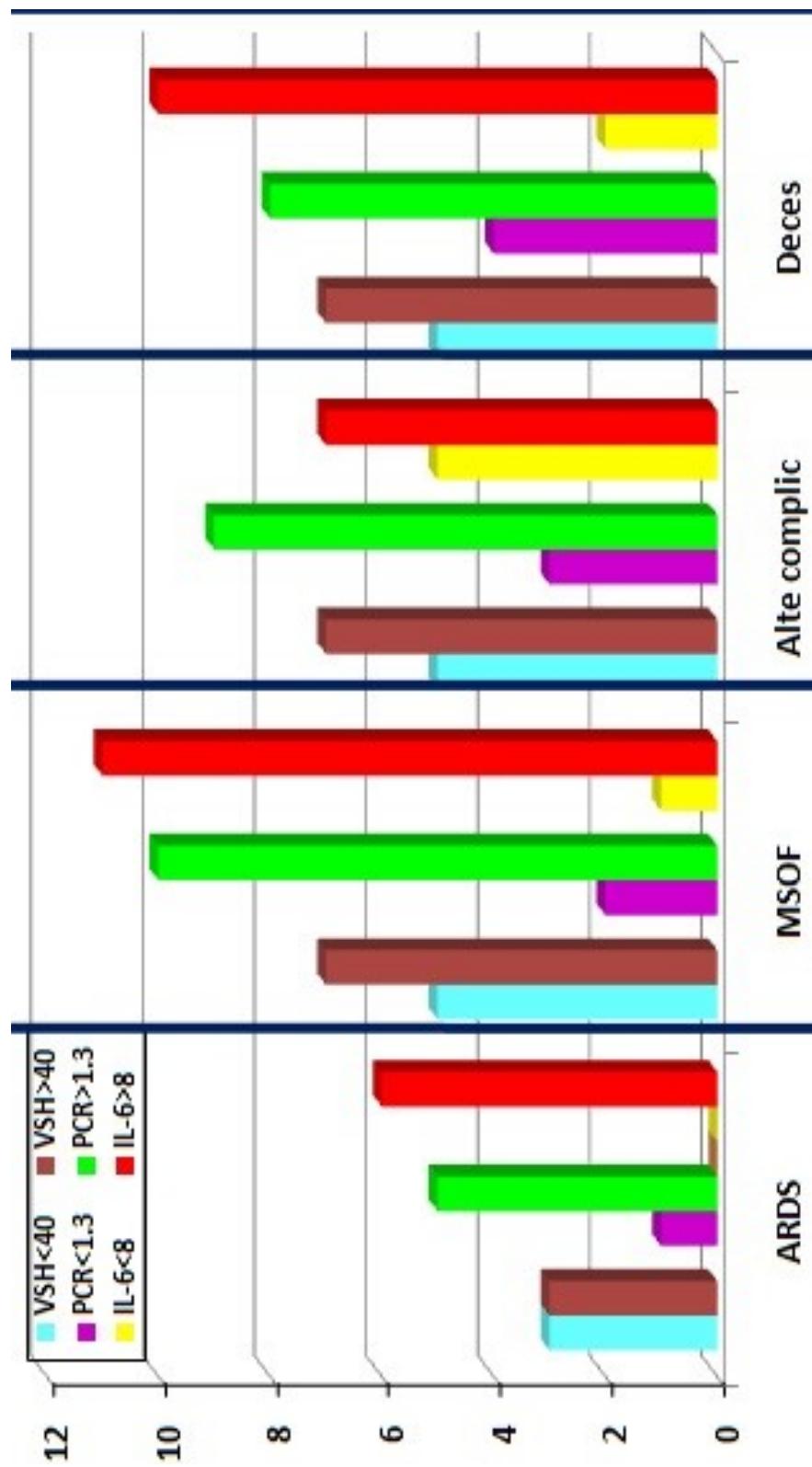


Figura 7.23- Corelațiile comparative între markerii inflamatori (VSH, PCR și IL-6) și complicațiile apărute la pacienții din Studiul 2

7.4 Discuții

Din punct de vedere al impactului sistemic, fractura de bazin la politraumă intră în categoria leziunilor care necesită tratament imediat după efectuarea gesturilor terapeutice tip “life saving”. Problemele relevante de prezentul studiu se referă în primul rând la modalitățile în care evoluția pacienților își găsește reflectare în evoluția markerilor biochimici și modul în care aceștia pot fi folosiți pentru ghidarea tratamentului. Un prim element este reprezentat de evoluția relativ unitară a markerilor funcție de evoluția pacienților: fie că a fost vorba despre leucocite, trombocite, VSH, PCR, lactat sau interleukine, valorile acestora s-au comportat diferit structurând lotul de studiu în 3 subgrupuri: pacienții care au evoluat favorabil, cei care au dezvoltat complicații, dar au supraviețuit și cei care au decedat. Acest aspect este concordant cu fiziopatologia politraumei, dominată de o reacție sistemică inițială care, fie se remite după primele 6 zile, fie se prelungește peste această perioadă, fie depășește total posibilitățile de apărare ale organismului și survine decesul.

Acste elemente au fost prezентate în Studiul 2 și sub aspectul invers, al specificității unora dintre markerii biochimici pentru diferențele tipuri evolutive sau de complicații, aspecte care se coreleză cu proprietățile markerilor și acțiunile lor fiziologice; astfel, IL-1 nu poate fi corelată cu mortalitatea tardivă, datorită farmacocineticii sale, în timp ce cinetica IL-6 are aceaste proprietăți; de asemenea, corelația lactatului seric cu mortalitatea precoce poate fi privită ca o reflectare a faptului că fenomenele patologice din cursul politraumei sunt generatoare de acidoză ce depășește posibilitățile celulare de compensare.

Limitări potențiale.

Dintre elementele care pot reprezenta limitări potențiale ale Studiului 2 reținem: prezentul studiu a fost realizat pe baza documentelor medicale ale pacienților, fără a avea mențiuni cu privire la ISS, parametru ce nu a făcut parte din evaluarea curentă a pacientilor; în al doilea rand, prezentul studiu nu a realizat decat o analiză globală a complicațiilor, fără a stabili o legătură de cauzalitate între un anumit marker și un anumit tip de complicații. Limitarea principală este legată, însă, de fiziopatologia politraumei, și anume de multitudinea factorilor care pot influența evoluția acestor pacienți, chiar și în afara fracturii de bazin.

7.5 Concluzii

Din analiza acestor date s-au formulat următoarele concluzii:

În această etapă, din studiul 1 se pot trage următoarele concluzii:

1. Profilul biochimic al politraumatizaților cu fracturi de bazin este determinat de balanța între SIRS și CARS, motiv pentru care markerii inflamatori reprezintă elemente esențiale pentru evaluarea pacienților
2. Modalitatea evolutivă a markerilor inflamatori este sugestivă pentru evoluția pacienților; scăderea în primele 5-6 zile la valorile normale indică o evoluție favorabilă, în timp ce persistența valorilor ridicate indică cu mare probabilitate apariția unor complicații
3. Cea mai mare specificitate pentru complicațiile precoce o are IL-6, care, în lotul studiat, a revenit la normal după câteva zile în situația evoluției favorabile, în timp ce platoul sau creșterea secundară a valorilor acesteia a semnificat prelungirea sindromului inflamator dincolo de cele 6 zile specifice politraumei necomplicate
4. Cea mai mare specificitate pentru a prognostica evoluția nefavorabilă la distanță și decesul prin ARDS și MSOF o au PCR și IL-6, care pot fi monitorizați pentru a concentra atenția echipei pluridisciplinare în sensul unei reevaluări obligatorii a tuturor verigilor fiziopatologice dacă acești markeri nu se normalizează
5. În lotul studiat nu s-a depistat o corelație semnificativă statistic între valoarea initială a VSH, PCR, leucocitelor, trombocitelor, IL-1 și IL-6 și apariția complicațiilor inclusiv letale
6. În lotul studiat s-a identificat o corelație semnificativă statistic între valorile PCR și incidența complicațiilor post intervenții majore de stabilizare definitivă, ceea ce sugerează ca posibilă recomandare terapeutică efectuarea acestor stabilizări după ce PCR a scăzut sub o valoare de 1.3 mg/dl
7. În lotul studiat s-a identificat o corelație semnificativă statistic între evoluția pacientului și valorile IL-6 în sensul scăderii semnificative a incidenței complicațiilor dacă stabilizarea definitivă se efectuează la valori ale IL-6 sub 8 pg/ml
8. Corelat cu aceste aspecte, PCR și IL-6 pot fi folosiți în ghidarea tratamentului politraumei; în lotul studiat, creșterea incidenței complicațiilor la pacienții la care stabilizarea definitivă s-a efectuat înainte ca valorile acestor markeri să scadă sub o valoare limită sugerează că, pentru a preveni complicațiile, este de recomandat temporizarea stabilizării definitive până la scăderea valorilor acestor markeri sub aceasta valoare, pentru a genera fenomenul de "second hit". Această concluzie este deosebit de importantă și reprezintă contribuția personală majoră a

prezentei cercetări doctorale întrucât arată faptul că markerii biochimici pot constitui indicatori terapeutici la politrauma cu fractura de diafiza femurală pentru efectuarea stabilizării definitive în asa fel încât să scadă riscul complicațiilor generale pentru pacient. Sunt necesare studii prospective pe loturi mai mari pentru a stabili cu certitudine valoarea limită, și care să impună introducerea în ghidurile terapeutice a acestei corelații.

8. Studiu 3 - Descrierea profilului biochimic al pacienților politraumatizați cu fracturi de diafiză femurală pentru identificarea unor markeri biochimici ce pot avea semnificație terapeutică

8.1 Ipoteza de lucru și obiectivele specifice

Obiectivul acestui studiu este de a identifica acei markeri ce pot fi inclusi în algoritmul terapeutic al fracturilor de femur la politraumatisme, și care pot indica

- momentul în care pacientul politraumatizat cu fractură de diafiză femurală este apt pentru o anumită etapă de tratament și
- tipul de tratament la care beneficiile sunt mai mari decât risurile

Acet studiu a fost efectuat în scopul de a verifica ipotezele de studiu pe grupul particular al fracturilor de femur:

I 1. Ipoteza potrivit căreia există parametri biochimici care pot fi *corelați cu evoluția* pacientului politraumatizat

I 2. Ipotezaa potrivit căreia există parametri biochimici care pot fi folosiți pentru a *conduce tratamentul* politraumatizatului

8.2 Material și metodă

Material și metodă - Lotul de studiu a fost reprezentat de politraumatizații cu fracturi de diafiză femurală tratați în Clinica de Ortopedie - Traumatologie a Spitalului Clinic de Urgență București în perioada 01.11.2014-01.11.2017; a fost efectuat un studiu prospectiv de tip transversal, observațional, criteriile de includere în studiu fiind reprezentate de:

- Pacienți cu vârstă de peste 18 ani, internați în perioada descrisă,
- Diagnostic de internare de politraumatism
- Fractură de diafiză femurală asociată (închisă sau deschisă tip I sau II - acest criteriu a fost precizat din următoarele considerente: alterantivele de fixare a fracturii de femur la politraume sunt: ETC (fixarea internă) sau fixatorul extern (Damage Control), care vor fi comparate; în schimb, în situația fracturii de diafiză femurală deschisă tip III, tipul de fixare este limitat la fixarea externă de coexistența leziunilor de părți moi; aşadar este independentă de statusul pacientului; aceste aspecte fac imposibilă verificarea ipotezelor de lucru pe acești pacienți.
- Perioada de follow-up 6 luni de la traumatism; pacienți complianti, care s-au prezentat la controale conform recomandărilor

- Pacienți cu documente medicale relevante pentru prezentul studiu complete

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- Fracturi izolate de femur sau în asociere lezionale, dar care nu au fost diagnosticate drept politraumatisme,

- Fracturi de femur dar cu alte localizări decât cea diafizără (fracturile de col femural, de masiv trochanterian, subtrochanteriene, supra și intercondiliene)

- Fracturi diafizare de femur deschise tip III, din considerentele menționate anterior

- Pacienți la care nu este precizat cu certitudine lanțul de diagnostic și tratament, în aşa fel încât nu se poate face o analiză certă și completă a protocoalelor de diagnostic și tratament

- Pacienți cu date medicale incomplete

- Pacienți necomplianți la recomandările la externare

Pe baza acestor criterii, din totalul pacienților politraumatizați au fost identificați 128 pacienți politraumatizați cu fracturi de diafiză femurală care întrunesc toate criteriile de includere și care au fost analizați din punctul de vedere al următoarelor criterii:

- Demografice- vârstă, sex

- Stabilitatea inițială (stabil, borderline, instabil, in extremis)

- Scoruri traumaticice: AIS

- Tipul de tratament inițial al fracturii (ETC sau DCS)

- Durata de timp de la stabilizarea inițială la cea definitivă

- Profilul biochimic incluzând : leucocitele, trombocitele,

- VSH

- Lactatul seric

- Proteina C Reactivă

- IL-1

- IL-6

Aceste constante urmează să fie evaluate la diferite intervale de timp, în dinamică, pentru a stabili existența unor markeri semnificativi pentru evoluția acestor pacienți și definitivarea unor algoritmi de tratament.

- Complicațiile sistemice - ARDS, MSOF, deces

Analiza datelor va avea drept scop identificarea de corelații între markerii serologici și evoluția pacienților, descrisă ca evoluție fiziologică sau complicată (complicații sistemice, inclusiv cele letale)

La fel ca în cazul Studiilor 1 și 2, acest studiu este unul observațional, neexistând interferențe cu protocolul de tratament stabilit de echipa pluridisciplinară care îngrijește pacienții.

Datele au fost colectate din documentele medicale ale pacienților, și anume:

- Foaia de observație clinică generală
- Analizele de laborator,
- Consulturile de specialitate,
- Medicația și evoluția pacienților,
- Înveestigațiile imagistice ale pacienților sau alte investigații paraclinice.

Din documentele medicale ale pacienților a reieșit faptul că protocolul aplicat lotului de studiu a constat în:

VII. Evaluarea pluridisciplinară la internare, clinică și paraclinică și încadrarea pacientului în categoria politraumatizat

VIII. Evaluarea stabilității hemodinamice simultan cu identificarea surselor prezumtive de instabilitate hemodinamică; un pacient este etichetat ca fiind stabil, borderline sau instabil conform criteriilor descrise în Partea generală. La fel ca și în studiul 1 și 2, pacienții de tip borderline vor fi asimilați celor instabili, întrucât, din datele pacienților, reiese ca acesta a fost protocolul aplicat pentru acești pacienți.

IX. Efectuarea măsurilor de tip "life saving"

X. Tratamentul fracturii de femur în echipă pluridisciplinară urmărind stabilitatea hemodinamică a pacientului:

a. Dacă pacientul este stabil s-a practicat stabilizarea centromedulară cu tije nealezate

b. Dacă pacientul a fost declarat instabil sau borderline, s-a practicat stabilizarea cu fixator extern, după principiul DCS; în lotul studiat nu au existat pacienți în extremis;

XI. Monitorizarea a fost efectuată în echipă pluridisciplinară, în conformitate cu documentele medicale ale pacienților și a vizat menținerea stabilității hemodinamice în vederea:

a. Tratamentului definitiv al leziunilor

b. Prevenirea complicațiilor

XII. Stabilirea modalității de continuare a tratamentului după etapa acută se desfăsoară întricat cu etapa precedentă și acestor două aspecte se adresează prezenta temă

de cercetare; la pacienții la care s-a practicat inițial stabilizarea cu fixator extern, această etapă este deosebit de importantă întrucât condiționează recuperarea pacientului; spre deosebire de fractura de bazin unde, în unele situații, fixatorul extern a fost metoda de fixare definitivă, și acest fapt este posibil datorită particularităților inelului pelvin, consolidarea fracturii de diafiză femurală pe fixator extern este o situație absolut exceptională, fractura de diafiză femurală necesitând, pentru vindecare, o stabilizare centromedulară

8.3 Rezultate

În urma aplicării criteriilor de includere și de excludere, au fost analizați 128 pacienți politraumatizați cu fracturi de diafiză femurală; din punct de vedere hemodinamic, statusul acestora a fost:

- Stabili hemodinamic - 76 pacienți, la care, aşa cum reiese din documentele lor medicale, s-a practicat stabilizarea cu tijă centromedulară nealezată (grupul ETC)
- Borderline și instabili hemodinamic - 52, la care s-a practicat stabilizarea în urgență cu fixator extern (grupul DCS)

Distribuția pe grupe de vârstă și sexe a acestor pacienți este reprezentată în Figura 8.1, din care reiese aceeași caracteristică relevată de Studiile 1 și 2, a incidenței crescute a acestor leziuni la pacienți tineri, de sex masculin.

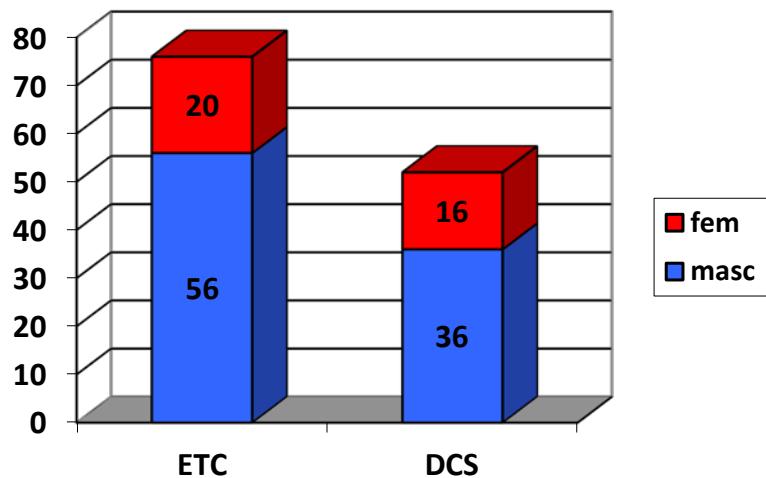


Figura 8.1- Distribuția funcție de stabilitatea hemodinamică, pe sexe și grupe de vârstă în Studiul 3

Un element important, mai ales din punct de vedere al complicațiilor posibile, este reprezentat de tipurile de asocieri lezonale, reprezentate în Figura II.5.26

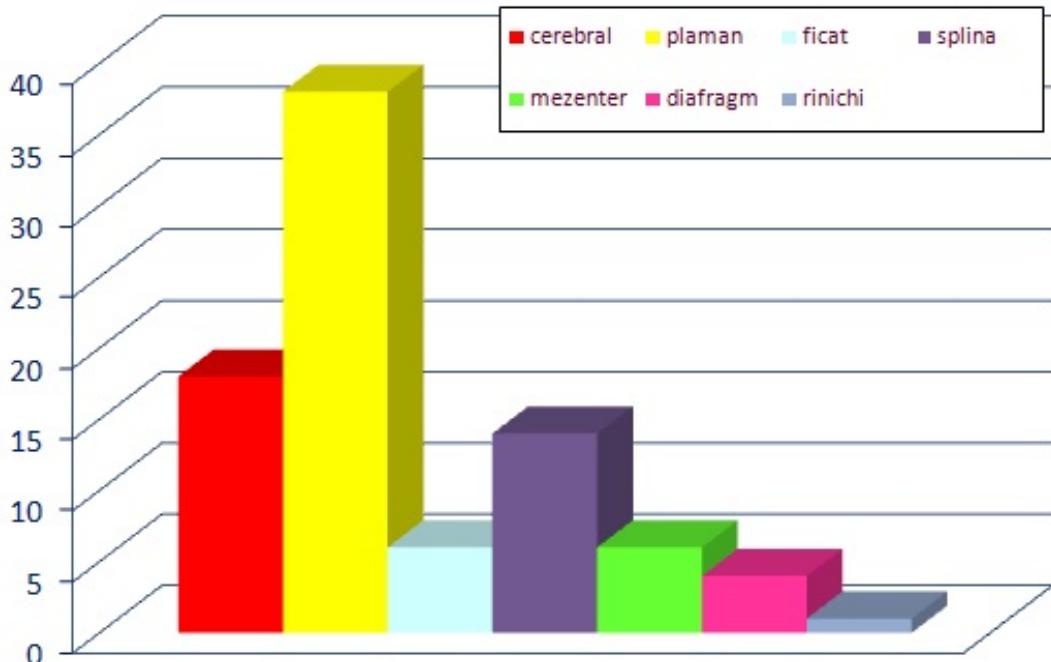


Figura 8.2- Asocieri lezonale la pacienții din Studiul 3

Din acest grafic se observă frecvența ridicată a leziunilor extrascheletice la politraumatizări cu fracturi diafizare femurale, explicabile prin energia mare a agentului traumatic necesară pentru a produce astfel de fracturi, ceea ce generează și lezuni asociate grave. Este de remarcat, față de asocierile lezonale în fracturile de bazin, frecvența crescută a leziunilor pulmonare, element ce are o semnificație deosebită din punct de vedere al tratamentului: interacțiunile fiziopatologice ale fracturii de femur cu circulația și funcția pulmonară sunt binecunoscute, însăși fractura de femur generând modificări ale functionalității pulmonare, modificări care, așa cum s-a arătat în Partea generală, pot fi accentuate, în sensul negativ, de osteosinteza centromedulară, și în special de alezaj.

Din acest punct de vedere, utilizarea tijelor nealezate la pacienții cu traume pulmonare este recomandabilă, mai ales luând în considerare faptul că semnele de contuzie pulmonară nu sunt decelabile imediat post-traumatic, ci se dezvoltă după primele zile. În această situație, există riscul de a considera indemn un plămân care a suferit un traumatism inițial sever, dar încă nu s-au dezvoltat simptomele de contuzie pulmonară, și de a utiliza o tijă, în special alezată (înănd cont de faptul că asigură o mai bună stabilitate mecanică la pacienții tineri, cu corticală groasă, cum sunt majoritatea politraumatizaților), circumstanță care va agrava leziunile inițiale și va precipita instalarea ARDS.

Pentru a analiza gravitatea cazurilor s-au folosit, pe baza datelor din documentele medicale ale pacienților, scorurile traumaticе, și anume AIS pentru trauma toracică și cea abdominală (Figura 8.3 a,b) din care se constată faptul că majoritatea pacienților din lotul

DCS au avut scoruri traumatice peste 3, semnificând o gravitate crescută a leziunilor la acești pacienți față de cei din lotul ETC, care au avut mai ales scoruri de 1 și 2.

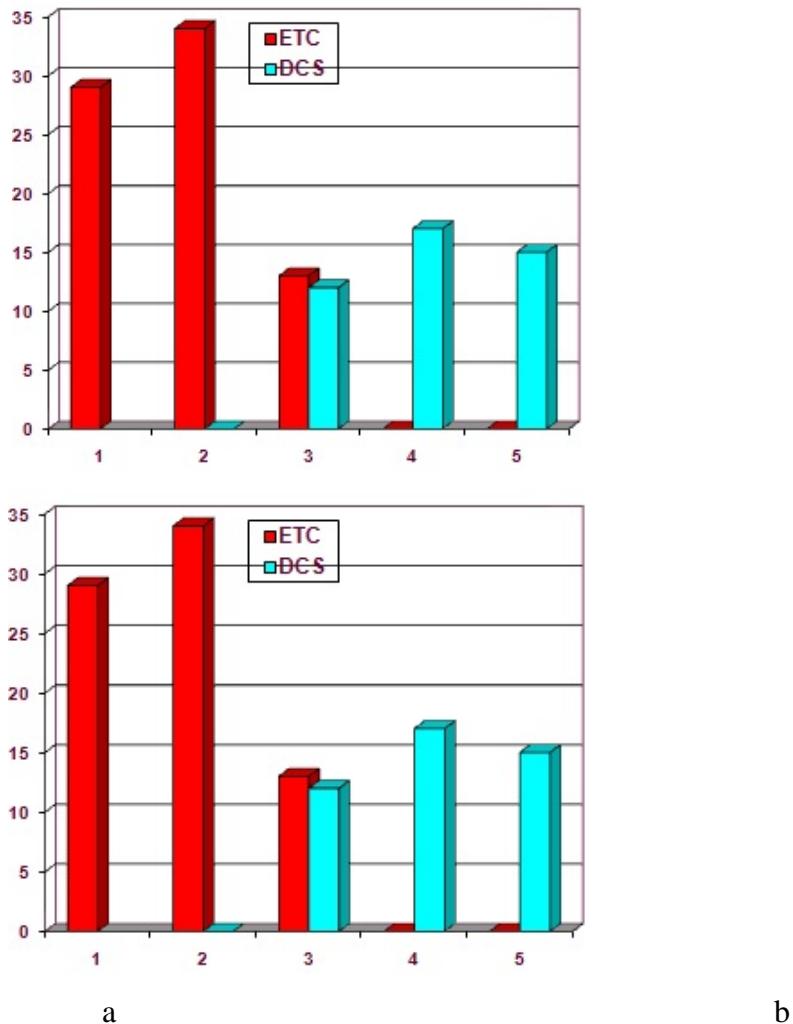


Figura 8.3- Scorul trraumatic al leziunii toracice (a) și abdominale (b)

Având în vedere importanța factorului timp, un parametru studiat a fost durata de timp de la traumă la internare (Figura 8.4), comparativ cu cea de la internare la intervenția chirurgicală (Figura 8.5)

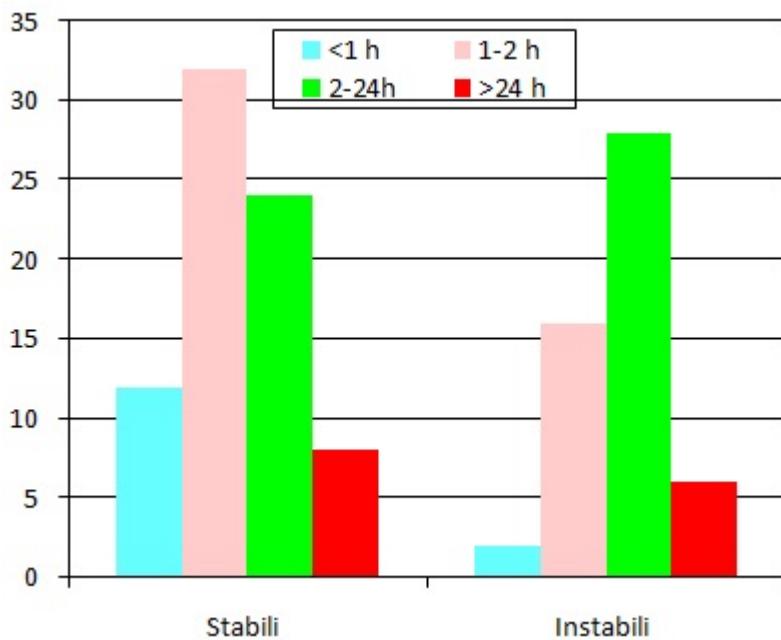


Figura.8.4- Durata de timp de la traumă la internare

Din acest punct de vedere, se observă faptul că, în lotul studiat, majoritatea pacienților care au ajuns la spital la intervale mai mari de timp erau stabili hemodinamic; cu toate acestea, au existat și pacienți instabili hemodinamic aduși în Spitalul Clinic de Urgență după mai mult de 24 ore (așa cum va fi prezentat și prin intermediul unui caz clinic), situație în care intervenția terapeutică este cu atât mai dificilă cu cât în acest interval de timp s-au dezvoltat deja toate verigile fiziopatologice specifice politraumei, inclusiv SIRS.

În ceea ce privește intervalul de timp între momentul prezentării și momentul intervenției chirurgicale, acesta este reprezentat în Figura 8.5, care evidențiază, la fel ca și în Studiu 2, faptul că stabilizarea fracturii de diafiză femurală este abordată într-un centru de Trauma de Nivel 1 ca o măsură de resuscitare, fiind efectuată imediat după masurile de tip „life saving”. Astfel, indiferent de tipul de pacient, intervenția s-a efectuat în primele 24 ore, intervalul de timp de la internare până la stabilizare, fie că s-a practicat tip ETC sau DCS fiind cel datorat efectuării evaluărilor pre-operatorii și analizelor de laborator. Acest aspect este important pentru prezenta cercetare întrucât, respectând ghidurile și protocoalele în vigoare, se poate pleca de la premisa că eventualele complicații se datorează exclusiv traumatismului, întrucât stimulii nociceptivi și hemoragici declanșați de fractura de femur au fost opriți să își mai exercite acțiunea.

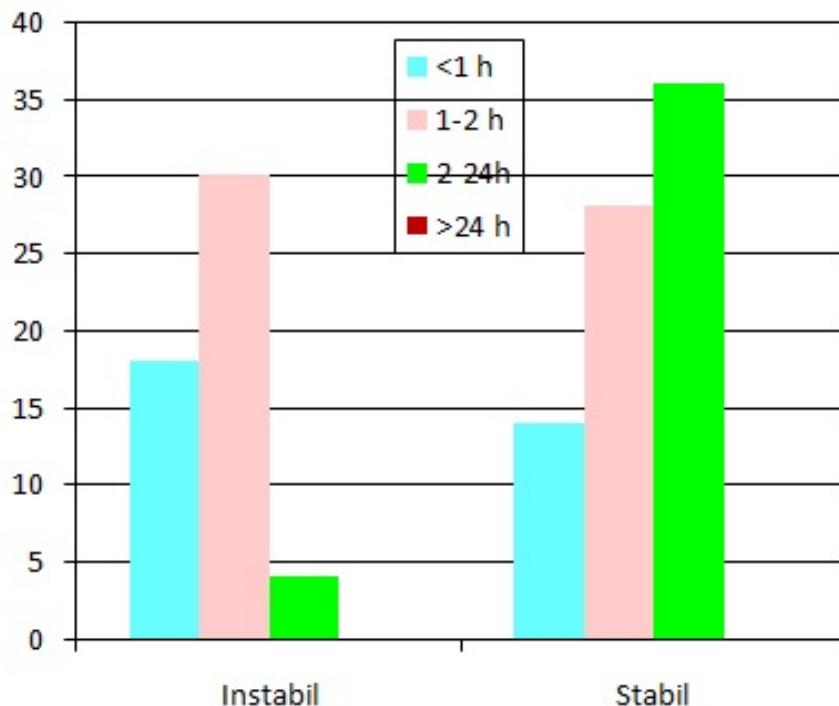


Figura 8.5- Durata de timp de la internare la operație

La fel ca și în Studiu 2, pentru verificarea ipotezelor de lucru, au fost analizate următoarele corelații:

- Evoluțiile parametrilor biochimici funcție de evoluția pacienților
- Evoluțiile comparative ale parametrilor biochimici în cadrul aceleiași categorii de pacienți, și
 - Relația între evoluția parametrilor biochimici și momentul tratamentului definitiv, la pacienții instabili hemodinamic la care s-a practicat inițial stabilizarea cu fixator extern

În ceea ce privește evoluția parametrilor biochimici funcție de evoluția pacienților, aceștia au fost structurați în 3 grupuri, la fel ca în Studiu 2:

- Grupul I- pacienți care au supraviețuit fără a dezvolta complicații
- Grupul II- pacienți care au supraviețuit dezvoltând complicații generale (MSOF, ARDS, sepsis, complicații trombo-embolice, așa cum sunt acestea consemnate în documentele medicale ale pacienților)
- Grupul III- pacienți care au decedat

La fel ca și în Studiu 2, primul parametru studiat a fost VSH-ul, evoluția sa în cele trei grupuri de pacienți anterior descrise fiind reprezentată în Figura 8.6 (valoare relativă, față de cea medie. Din această figură se observă aspecte similare cu Studiu 2, și anume:

- Curba este inițial ascendentă până în ziua a 6a, în grupul I, urmând apoi scăderea progresivă cu revenirea la normal

- În grupul II, creșterea continuă până în ziua a 7a, dar scăderea ulterioară este cu o pantă lentă, și nici în ziua 21 valorile nu au ajuns la normal, datorită dezvoltării complicațiilor

- În grupul III, al pacienților care au decedat, există o creștere constantă, decesul survenind în plină fază de inflamație acută, chiar dacă mai târziu decât cele 5 zile descrise clasic. Analiza statistică nu a evidențiat însă o corelație semnificativă statistic între valoarea inițială și cea la 24 ore a VSH-ului și mortalitate ($p=0.34$) sau incidența complicațiilor ($p=0.15$), fapt ce poate fi explicat prin multitudinea factorilor ce influențează VSH-ul, dar și prin importanța gesturilor terapeutice în modularea evoluției pacienților

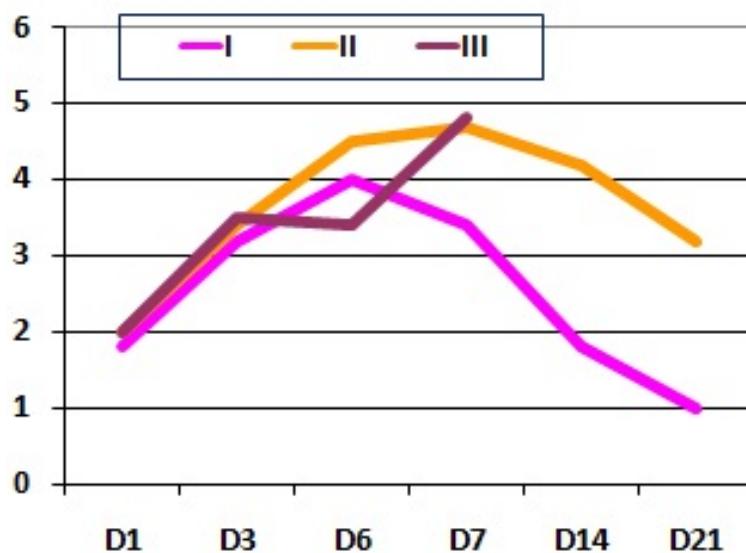


Figura 8.6- Variațiile valorilor VSH

Curba leucocitelor (Figura 8.7) arată o evoluție diferită de cea a VSH și PCR, în sensul că leucocitele au o tendință descendenta chiar la pacienții care dezvoltă complicații, iar la pacienții din grupul III, cei care au decedat, evoluția nu este concordantă cu evoluția pacienților. Din punct de vedere statistic, nu a fost identificată nici o corelație între valoarea inițială și cea la 24 ore a leucocitelor cu mortalitatea sau incidența complicațiilor.

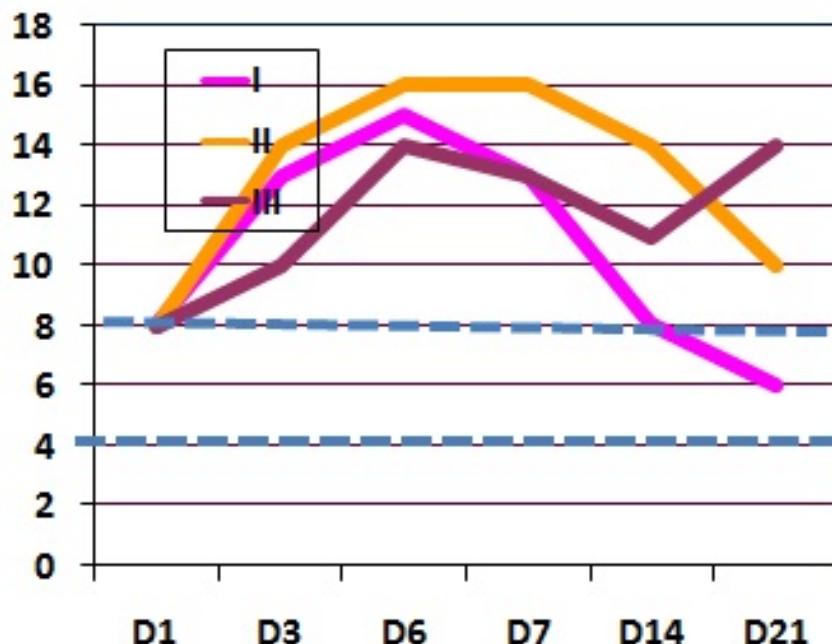


Figura 8.7- Variațiile valorilor leucocitelor în Studiu 3

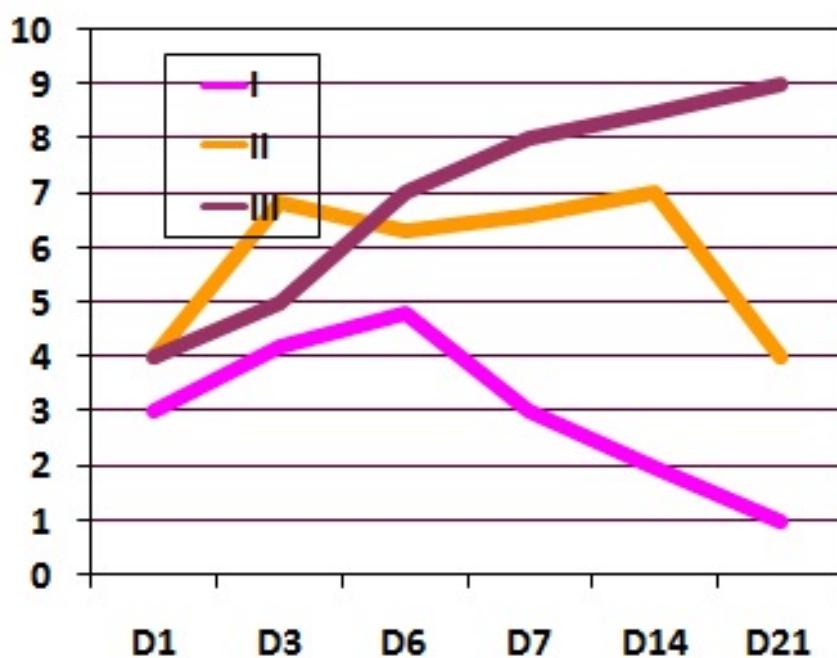


Figura 8.8- Evoluția valorilor PCR în Studiu 3

Din aceste puncte de vedere se poate emite ipoteza că evoluția leucocitelor nu este un parametru optim în sensul că o creștere a valorii leucocitelor poate indica apariția unor complicații, dar scăderea valorii acestora nu indică neapărat o evoluție favorabilă.

În ceea ce privește evoluția valorilor PCR (Figura 8.8), aceasta descrie mult mai fidel evoluția pacienților în cele 3 grupuri de pacienți, aceste valori fiind analizate în modul absolut, și nu relativ.

Comparând cele trei grafice se constată o serie de elemente comune, dar și o serie de particularități:

- Corespunzător tabloului clasic al sindromului inflamator, se constată o creștere a valorilor testelor inflamatorii până în ziua a 6a

- Creșterea persistentă în situația dezvoltării complicațiilor letale a PCR, dar cu variații în ceea ce privește leucocitele, unde a existat o scădere inițială

- În ceea ce privește pacienții care au dezvoltat complicații, acești parametri au prezentat o evoluție oarecum similară, cu excepția PCR, care a prezentat o scădere inițială, în ziua a 6 a, urmată de o creștere, cu al doilea vârf în momentul apariției complicațiilor; analiza statistică a evidențiat faptul că 85% din pacienții care au dezvoltat complicații aveau valori crescute ale PCR în ziua a 10a, fără ca această valoare să fie semnificativă statistic ($p=0.12$) și 92% în ziua a 14a, această valoare având însă semnificație statistică ($p=0.0012$)

Un alt parametru care a fost analizat a fost reprezentat de variațiile trombocitelor, având în vedere că acesta este unul dintre elementele importante în încadrarea pacientului într-o anumită grupă teapeutică, și deci, în alegerea metodei de stabilizare. În Figura 8.9 sunt reprezentate cele 3 grupe de pacienți analizate, cu curba corespunzatoare a numărului de trombocite, constatându-se următoarele:

- spre deosebire de studiul 2, în cadrul acestui lot, nu a existat o corelație semnificativă între valoarea trombocitelor la internare și la 24 ore cu apariția complicațiilor ($p=0.02$), dar a existat o corelație semnificativă între valoarea trombocitelor în ziua a 14 a și apariția complicațiilor

- analiza statistică a evidențiat faptul că valoarea inițială a trombocitelor nu este corelată cu mortalitatea ($p=0.24$), fapt ce poate fi explicat prin fenomenele fiziopatologice caracteristice coagulopatiei post-traumatice

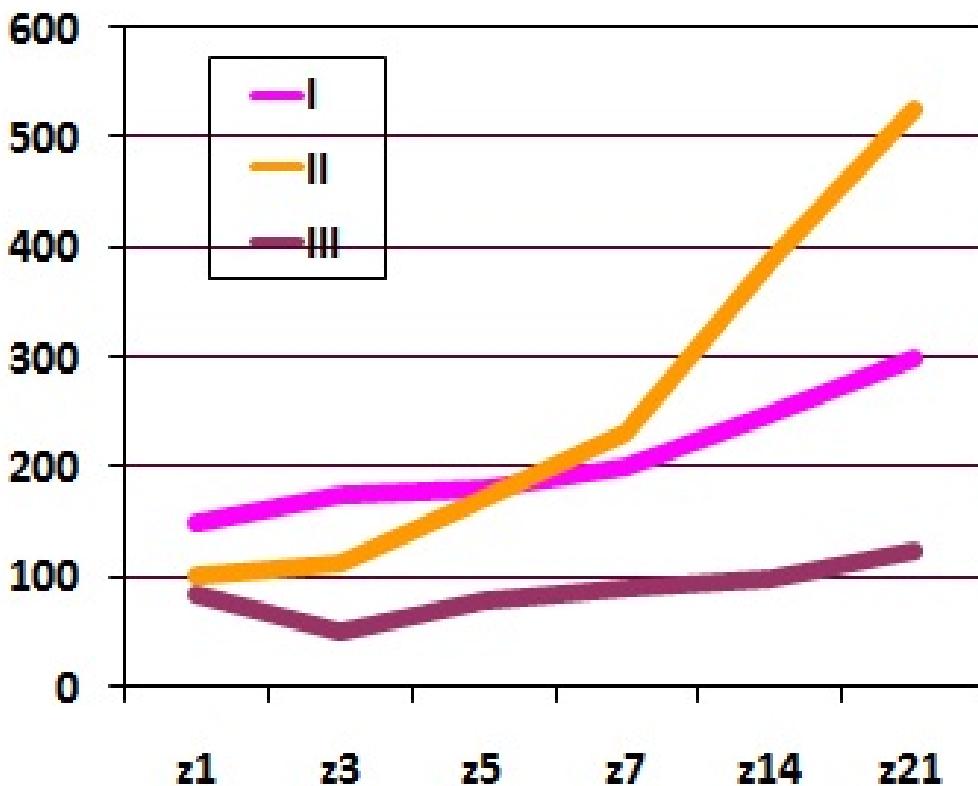


Figura 8.9 – Evoluția trombocitelor la pacienții din Studiu 3

În ceea ce privește lactatul seric (Figura 8.10), atât valorile inițiale, cât și cele la 24 ore, la fel ca în Studiu 2, sunt corelate statistic ($p=0.001$) cu mortalitatea; în ceea ce privește datele oferite de ROC și AUC, s-a constatat că AUC pentru lactat a fost de 0.84 (95% CI=0.66-0.94, cu $p=0.0003$), decelând valoarea de 3.4 mmol/L ca având o sensitivitate de 84% (95% CI=0.65-0.94) și specificitate de 74% (95%CI= 0.62-0.88%) pentru a fi corelată cu mortalitatea în Studiu 3, cu PPV de 74% (95% CI=55-82%) și NPV de 81% (95%CI=52-85%). Astfel, la pacienții care au supraviețuit, valorile lactatului au fost între 2.0 și 3.3 mmol/l, cu o mediană de 2.4 mmol/L, iar la cei care au decedat, de 3.5-7.8, cu o mediană de 5.3 mmol/L.

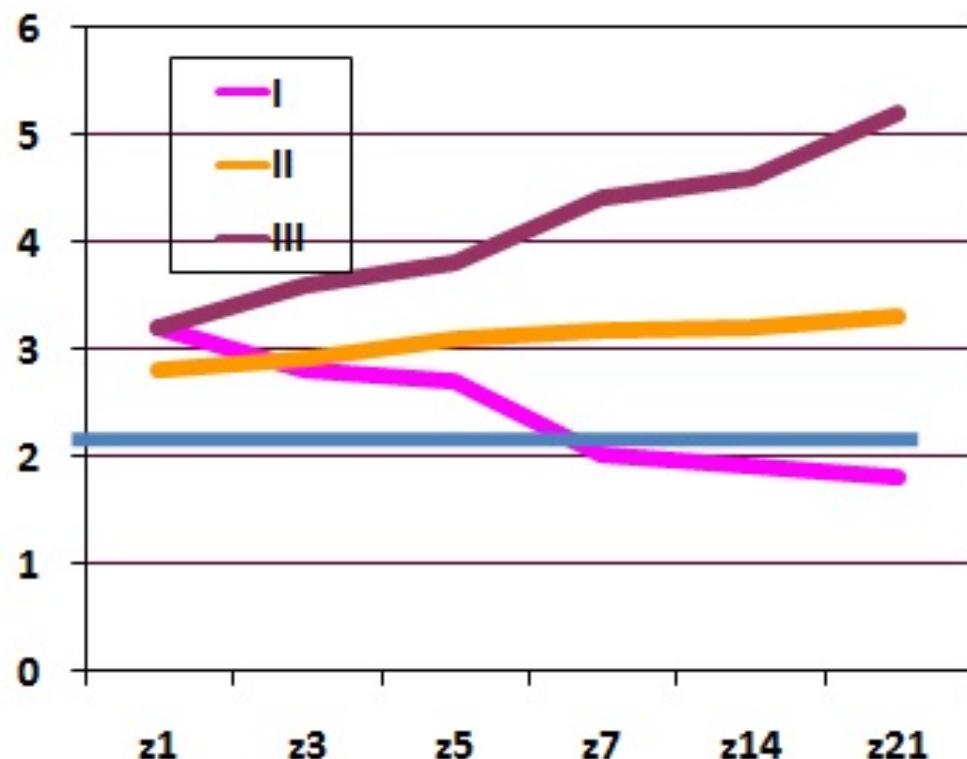


Figura 8.10 – Evoluția lactatului la pacienții din Studiu 3

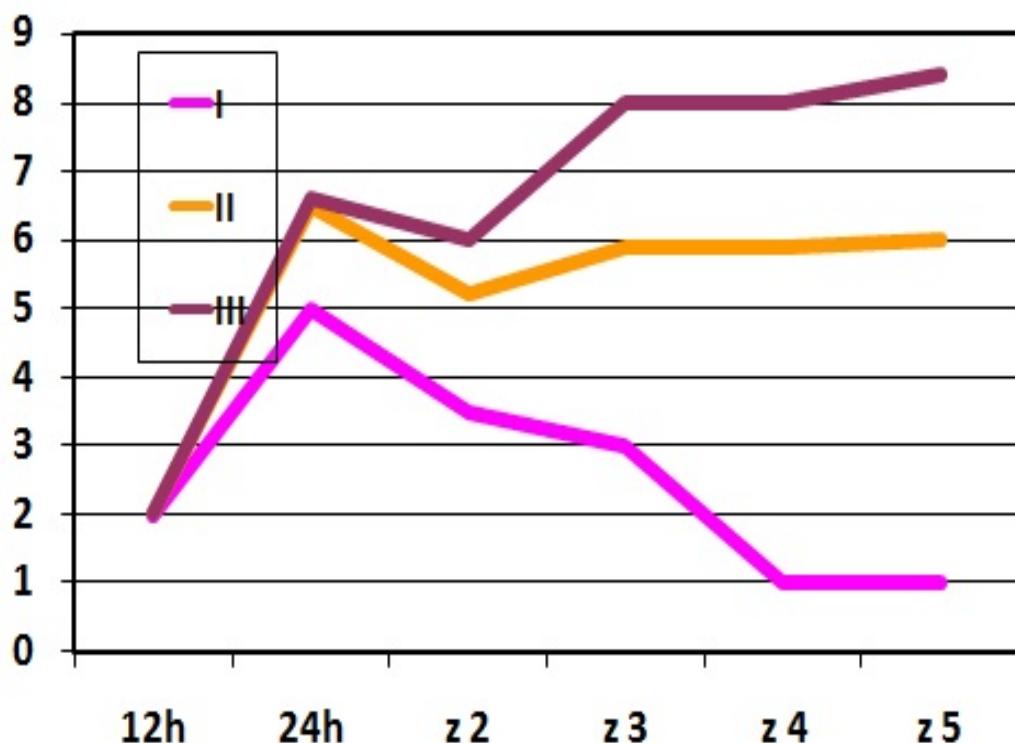


Figura 8.11- Variațiile valorilor IL-1 la politreaumatizații cu fracturi de femur

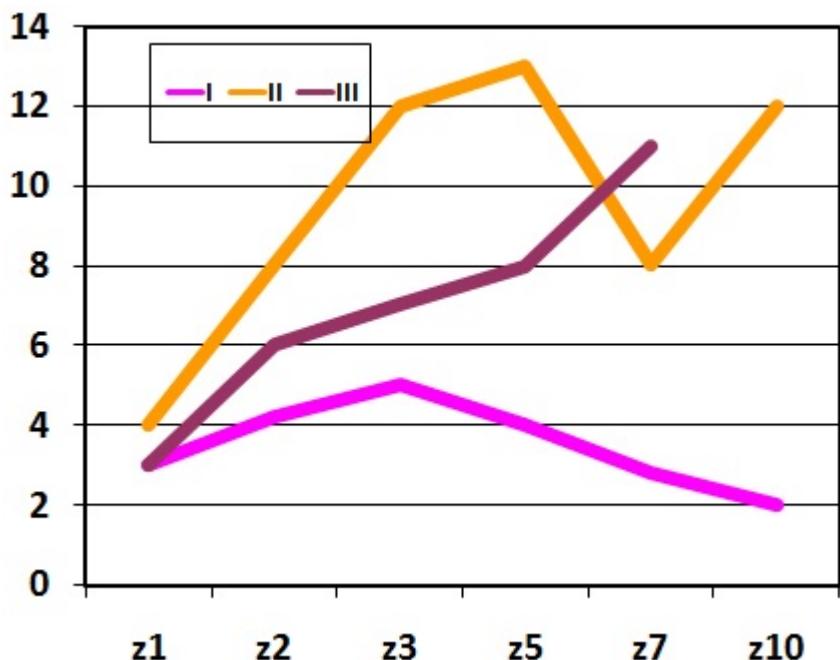


Figura 8.12- Evoluția valorilor IL-6 în Studiu 3

Un alt parametru care a fost analizat a fost IL-1, proteina de fază supra-acută, care în grupul pacienților cu evoluție necomplicată a revenit la normal (Figura 8.11) cel târziu în ziua a 4a, în timp ce la pacienții care au dezvoltat complicații fatale sau non-fatale valorile acestui parametru se mențin ridicate până dincolo de ziua a 5a; valoarea IL-1 din ziua a 2 a este corelată statistic cu apariția unei complicații la acești pacienți.

În ceea ce privește IL-6, aceasta este o proteină de fază acută, ale cărei valori revin la normal în prima săptămână, aşa cum se observă în grupul I din Figura 8.12; evoluția constant ascendentă la pacienții care au dezvoltat complicații letale și aspectul persistent, cu scădere lentă la pacienții care dezvoltă complicații neletale se observă și în cazul IL-6, la care complicațiile au fost asociate cu persistența valorilor peste normal chiar la 10 zile post-traumatic, printr-o corelație semnificativă statistic ($p=0.0002$) între valoarea IL-6 în ziua a 6a și apariția unei complicații letale sau neletale.

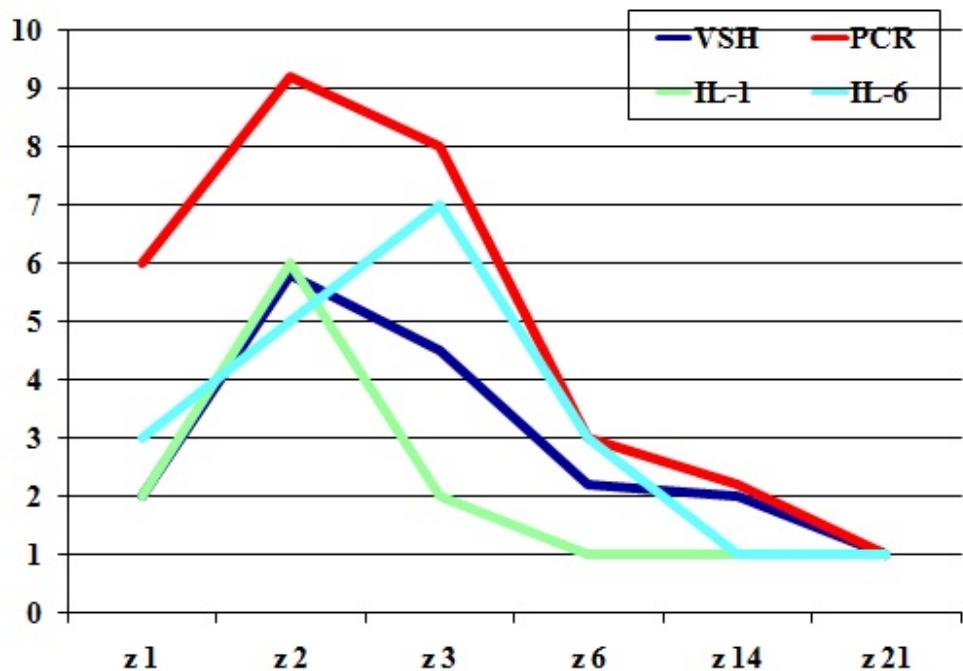


Figura 8.11- Evoluția comparativă a markerilor la pacienții care au supraviețuit fără complicații

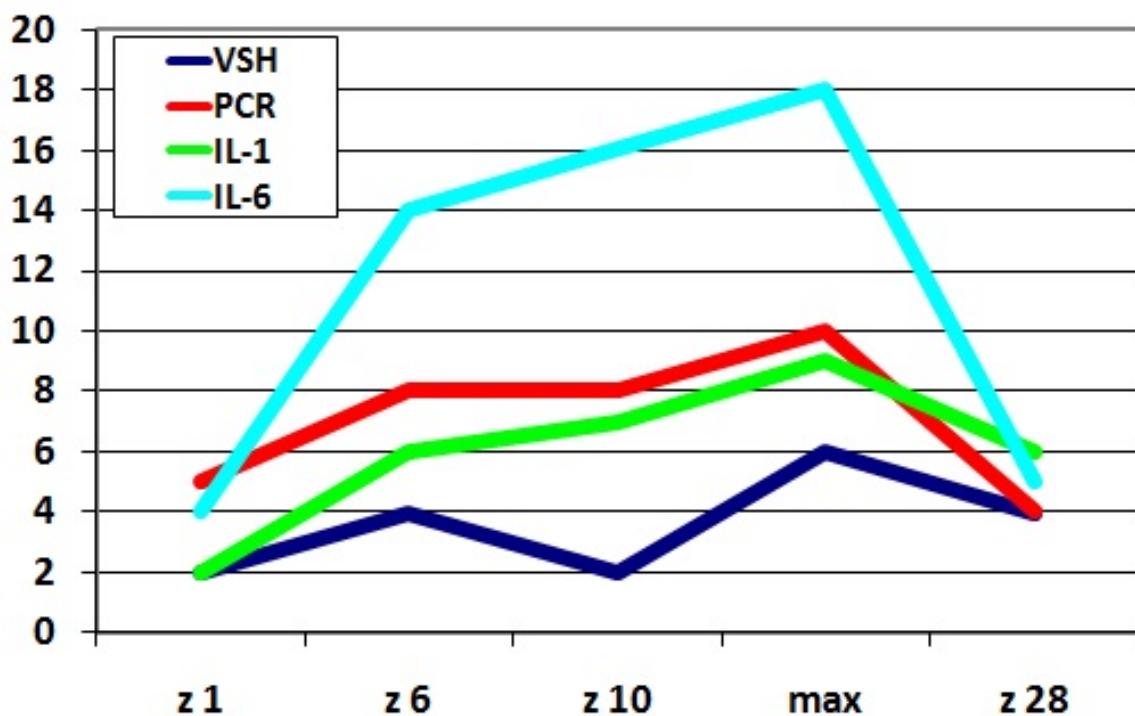


Figura 8.12- Evoluția comparativă a markerilor la pacienții care au supraviețuit cu complicații

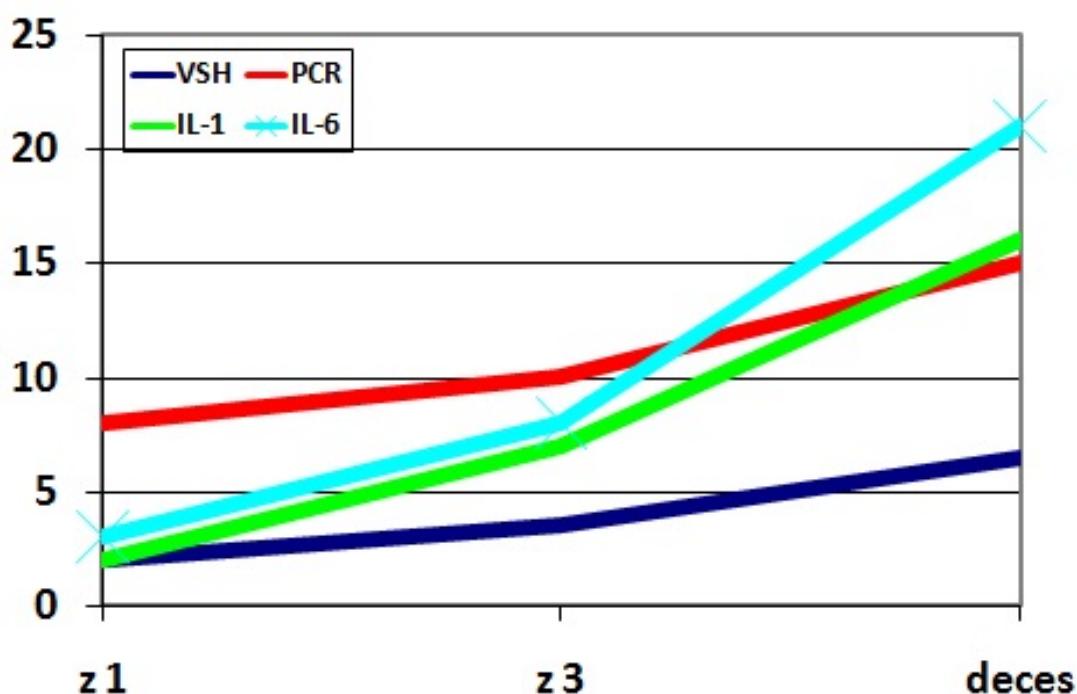


Figura 8.13- Evoluția comparativă a markerilor la pacienții care au decedat prin complicații precoce

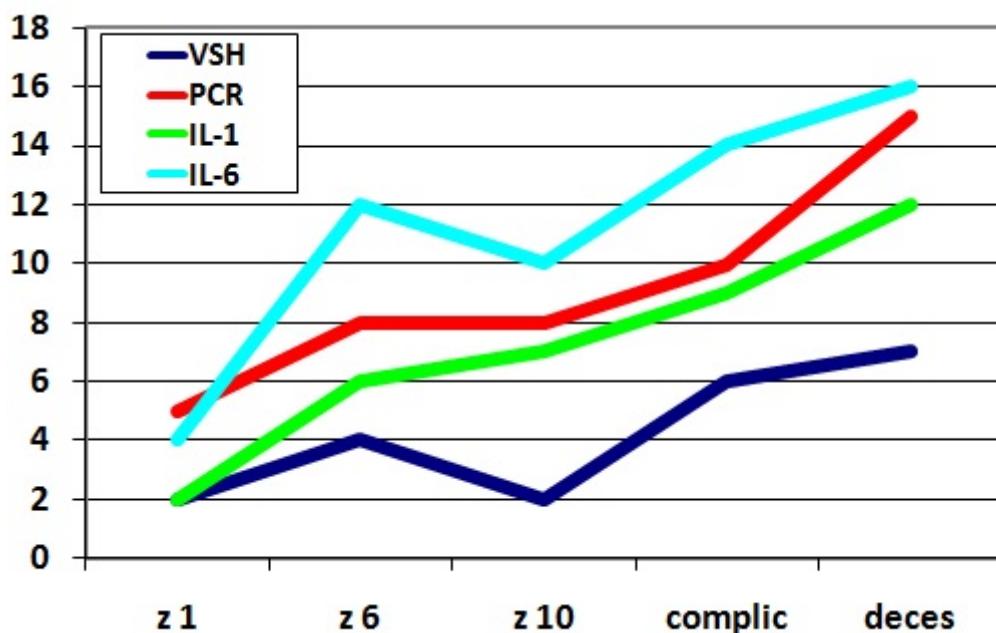


Figura 8.14- Evoluția markerilor la pacienții care au decedat după complicații secundare
În ceea ce privește realizarea unei comparații între curbele evoluției ale diferenților markeri, Figurile 8.11-8.14 evidențiază următoarele:

- parametrii inflamatori studiați evoluează descendent și oarecum concordant până în ziua a 6-a, dacă evoluția pacienților este favorabilă

- în situația apariției complicațiilor, curbele au, la diferite nivele, același aspect, bimodal; aceasta sugerează faptul că apariția complicațiilor este legată de obicei de un "second hit", întrucât scăderea inițială a valorilor testelor inflamatorii, urmată de o creștere secundară se explică prin acțiunea inițială a mecanismelor compensatorii, urmată de o intervenție secundară a unui factor nociv.

- în situația decesului precoce, explicația fiziopatologică fiind surmontarea mecanismelor de apărare de către cele inflamatorii, evoluția markerilor este constant ascendentă

- în situația decesului tardiv, aspectul este tot bimodal, dar a doua parte a curbei este constant ascendentă, semnificând epuizarea mijloacelor de apărare ale organismului

Analiza complicațiilor în Studiu 3 a relevat o incidență de:

- 10.9 % a ARDS (14/128 pacienți)

- 7.8% a MSOF (10/128 pacienți),

- 10.3% alte complicații (în special TEP și abdominale) (13/128 pacienți)

-7.8% deces (10/128 pacienți)

De importanță pentru prezenta temă de cercetare este însă analiza pe cele două tipuri de tratamente, determinate de starea inițială a pacienților, cu alte cuvinte incidența complicațiilor la pacienții inițial stabili hemodinamic (la care s-a practicat ETC) și la cei instabili (la care s-a practicat DCS), analiză ce este prezentată în Tabelul 8.1

Analizând, însă, incidența complicațiilor pe fiecare grup de pacienți se constată că:

- incidența ARDS a fost de 7.9% în grupul ETC și de 15.3% în grupul DCS, semnificativă statistic

- Incidența MSOF a fost de 5.2% în grupul ETC și de 11.5% în grupul DCS, diferență considerată semnificativă statistic

- incidența complicațiilor sistemic (TEP, abdominale) a fost de 5.2% în grupul ETC și 17.3% în grupul DCS, de asemenea semnificativă statistic

- incidența decesului a fost de 3.2% în grupul ETC și 11.5% în grupul DCS, semnificativă statistic

	ARDS	MSOF	alte	Total supravietuitori cu evolutie complicata	Deces
ETC	6	4	2 TEP 2 abdominale	8	4
DCS	8	6	3 TEP 6 abdominale	10	6

Tabelul 8.1- Complicațiile decelate în cadrul Studiului 3

Figura 8.15 reprezintă grafic cele prezentate anterior, și având în vedere incidența și gravitatea acestor complicații, un obiectiv al Studiului 3 s-a referit la studierea unei posibile corelații între valorile unora dintre testelete biochimice în momentul tratamentului definitiv și incidența complicațiilor, în scopul de a verifica una dintre ipotezele de lucru, potrivit căreia există markeri biochimici care pot fi utilizați în ghidarea tratamentului pacientului politraumatizat cu fractură de diafiză femurală.

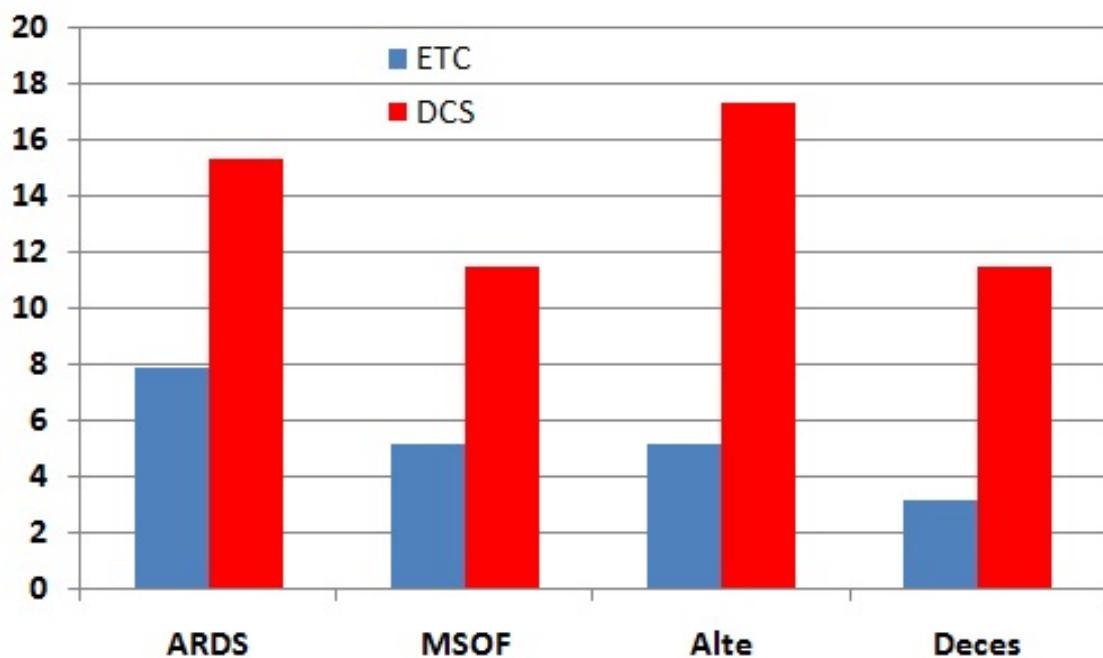


Figura 8.15- Incidența complicațiilor la pacienții politreaumatați cu fracturi de femur stabili (ETC) și instabili (DCS) hemodinamic

Datele prezentate în Tabelul 8.1 și Figura 8.15 trebuie analizate având în vedere faptul că nu se poate identifica o corelație fiziopatologică directă între fractura de diafiză femurală și apariția complicațiilor sistemice, în contextul asocierilor lezonale multiple; fiecare dintre leziuni produce propriul său impact sistemic și tratamentul fiecărei dintre acestea, la fel, astfel încât analiza complicațiilor ne poate oferi doar o imagine a severității acestor leziuni.

Referindu-ne la ipotezele de lucru propuse pentru pezenta cercetare doctorală, în cadrul Studiului 3, a fost verificată și posibilitatea existenței unor markeri biochimici care să fie utilizati în conducerea tratamentului acestor pacienți. Astfel, având în vedere fenomenul de "second hit" au fost analizate din punct de vedere statistic potențiale corelații între valorile markerilor biochimici în momentul stabilizării definitive a fracturii de femur la pacienții inițial instabili și incidența complicațiilor, fără a se interveni în tratamentul indicat de medicul curant.

S-a efectuat analiza statistică a următorilor parametri:

- Leucocitelor
- Trombocitelor
- Lactatul
- VSH
- PCR

- IL-6, din punct de vedere al unei potențiale corelații statistice între valoarea lor în momentul stabilizării definitive și apariția ARDS, MSOF și decesului, constatăndu-se următoarele:

-în momentul stabilizării definitive, valorile leucocitelor erau între 5000/mm³- 14.000/mm³, cu o mediană de 7600 mm³; în aceste circumstanțe, nu s-a putut identifica o corelație semnificativă statistic între valoarea leucocitelor în momentul intervenției și incidența ARDS, MSOF și a decesului

-atunci când s-a practicat stabilizarea definitivă, valorile trombocitelor variau între 125000/mm³- 625.000/ mm³, cu o medie de 425000/ mm³; în aceste circumstanțe, nu s-a putut identifica o corelație semnificativă statistic între valoarea trombocitelor în momentul intervenției și incidența ARDS, MSOF și a decesului

- în momentul stabilizării definitive, valorile VSH-ului în lotul studiat erau între 8-64 mm/h , cu o mediană de 28 mm/h; în lotul studiat, nu s-a putut identifica o corelație semnificativă statistic între valorile VSH și evoluția pacienților

- în momentul stabilizării definitive, valoarea PCR era (raportat la valoarea maximă normală= 0.5 mg/dL³) între 0.5 și 4 mg/dL³, cu o medie de 1.8 și o mediana de 0.8 mg/dL³; în acest caz s-a identificat o corelație semnificativă statistic ($p=0.002$) cu incidența MSOF și a decesului, fără a fi corelate statistic cu incidența ARDS; s-a calculat AUC ca fiind 0.82 (95% CI=0.686-0.92, cu $p=0.0002$), decelând valoarea de 1.4 mg/dL³ ca având o sensitivitate de 82% și specificitate de 72% (95%CI= 0.62-0.88%) pentru a fi corelată cu MSOF și decesul (Figura 8.16)

- valoarea lactatului în momentul stabilizării definitive a fost între 1.6 și 2.8 mmol/l (cu valoare maximă normală de 2 mmol/l); în cadrul Studiului 3 nu a fost identificată o corelație semnificativă statistic între valoarea lactatului în momentul osteosintezei definitive și evoluția pacienților

- valoarea IL-6 (normal <5 pg/ml) în momentul stabilizării definitive a fost între 3.3-12 pg/ml cu o medie de 8 pg/ml și o mediană de 5 pg/ml; în acest caz s-a identificat o corelație semnificativă statistic ($p= 0.003$) cu incidența MSOF, ARDS și decesului, decelând valoarea de 7 pg/ml ca având o sensitivitate de 81% și o specificitate de 74% (Figura 8.17)

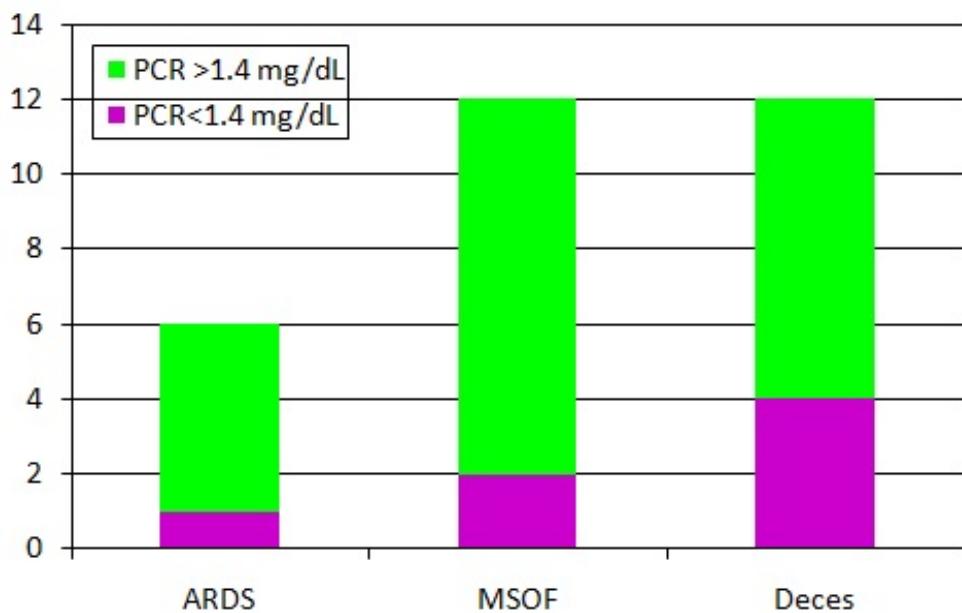


Figura 8.16- Corelația între valoarea PCR în momentul stabilizării definitive și apariția complicațiilor

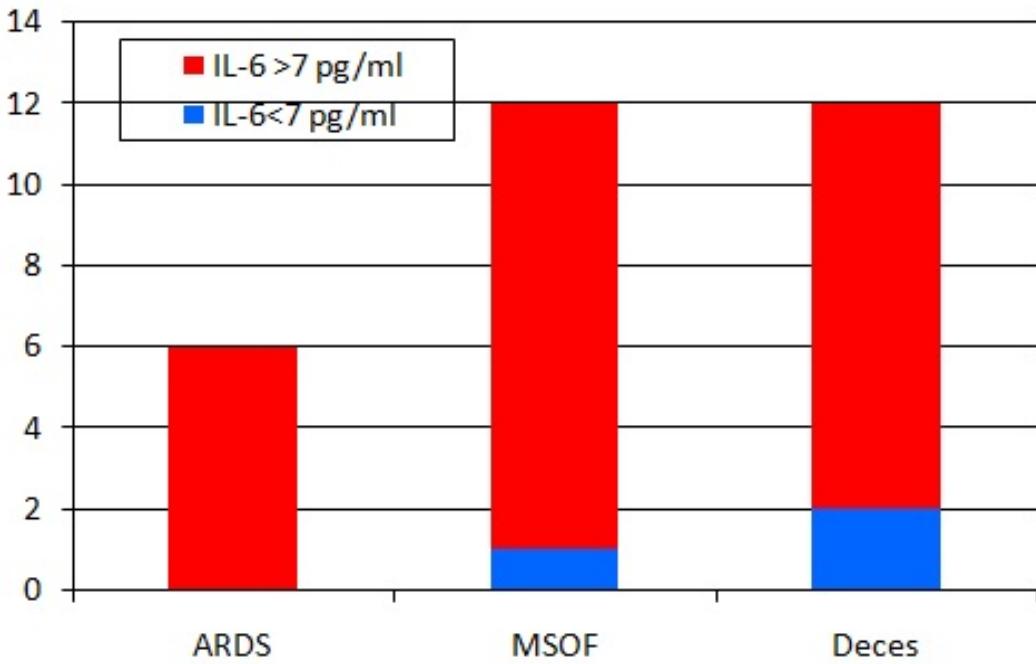


Figura 8.17- Corelația între valoarea IL-6 în momentul stabilizării definitive și apariția complicațiilor

8.4 Discuții

Așa cum s-a arătat în partea generală, asocierea lezională a fracturii de diafiză femurală la pacienții politreaumatizați este frecventă și survine la traumele cu energie înaltă; fractura de diafiză femurală are un impact major asupra homeostaziei, reprezentând o perturbare severă care trebuie rapid corectată, motiv pentru care stabilizarea fracturilor de diafiză femurală este inclusă în categoria intervențiilor “de urgență”, ce trebuesc practiceate imediat după efectuarea măsurilor cu caracter vital, fiind considerată o măsură de resuscitare.

Acst studiu a avut drept obiectiv identificarea markerilor biochimici care să reflecte evoluția acestor pacienți, dar și a celor care pot fi utilizati drept criterii terapeutice. În ceea ce privește valoarea markerilor biochimici privind evoluția pacienților, prezentul studiu confirmă faptul că profilul biochimic al politreaumatizaților cu fracturi de femur este determinat de balanța între SIRS și CARS, motiv pentru care markerii inflamatori reprezintă elemente esențiale pentru evaluarea pacienților. Un aspect care necesită a fi discutat este corelația evoluției cu valoarea inițială a markerilor; aceasta trebuie evaluată sub rezerva faptului că evoluția pacientului este influențată de severitatea traumatismului inițial, dar și de intervenția terapeutică și de statusul pacientului anterior traumatismului; din aceste considerente, chiar și pentru markerii la care s-au identificat corelații semnificative statistic, acestea trebuie interpretate în contextul în care, din momentul producerii traumei nu mai

poate interveni nici un element nociv, de tip “second hit”, lucru care este dificil de realizat în practica curentă; sub această rezervă, concluziile precedentului studiu au valoarea de a semnala importanța traumei inițiale, dar și de a atrage atenția asupra necesității unor studii viitoare amănunțite privind multitudinea de factori care guvernează fiziopatologia și tratamentul politraumei.

Dintre elementele care pot reprezenta limitări potențiale ale Studiului 3 cea mai importantă se referă la faptul că prezentul studiu a realizat o analiză globală a complicațiilor, fără a stabili o legătură de cauzalitate între un anumit marker și un anumit tip de complicații; de asemenea, ca și în cazul Studiului 2, studiul se referă la profilul biochimic, necesitând a fi completat cu elemente privind celelalte fenomene fiziopatologice caracteristice politraumei, în special cele legate de coagulopatie (funcție trombocitară, etc); de asemenea, o altă limitare este legată de faptul că în cadrul prezentului studiu au fost analizați markeri biochimici care să reflecte evoluția post traumatism, fără a se analiza și comportamentul biochimic după fiecare dintre complicații sau după procedurile terapeutice; opinăm că acestea reprezintă direcții viitoare de cercetare care să completeze cunoștințele existente și să ducă la scăderea mortalității și morbidității în cazul politraumatismelor.

8.5 Concluzii

În această etapă, din studiul 3 se pot trage următoarele concluzii:

9. Modalitatea evolutivă a markerilor inflamatori reflectă evoluția pacienților; scăderea în primele 5-6 zile la valorile normale indică o evoluție favorabilă, în timp ce persistența valorilor ridicate indică cu mare probabilitate apariția unor complicații

10. În lotul studiat s-a identificat o corelație semnificativă statistic între starea generală a pacienților la internare și incidența complicațiilor; astfel, pacienții stabili hemodinamici, la care s-a practicat ETC au avut semnificativ statistic mai puține complicații decât cei instabili (incluzând borderline) la care s-a folosit DCS

11. În lotul din Studiul 3, valoarea lactatului la internare și la 24 ore a fost corelată semnificativ statistic cu mortalitatea, fiind singulul parametru a cărui valoare inițială are acest comportament; trebuie subliniat, însă, faptul că această corelație se menține și la 24 ore, ceea ce înseamnă că ea reflectă și impactul tratamentului, care, la acești pacienți trebuie efectuat în primele 24 ore; astfel, se poate interpreta faptul că, dacă tratamentul din primele 24 ore nu a rezultat în scăderea valorilor lactatului (fie din cauză că a fost insuficient, fie pentru că trauma inițială a fost prea gravă, fie pentru că pacientul este areactiv, tarat) atunci

se poate presupune că fenomenele patologice depășesc posibilitățile de compensare și evoluția va fi nefastă

12. În lotul studiat în cadrul Studiului 3 au fost identificate câteva corelații semnificative statistic pentru incidența complicațiilor, și anume: valoarea IL-1 în ziua a 2a, a IL-6 în ziua a 6a și a PCR și trombocitelor din ziua 14 pentru complicații; aceste elemente concordă cu caracteristicile fiecărui dintre acești markeri, în sensul că prezența unor valori crescute în afara intervalului în care acești markeri cresc post-traumatic poate sugera apariția unor complicații. Cea mai mare specificitate pentru complicațiile precoce o are IL-6, care, în lotul studiat, a revenit la normal după câteva zile în situația evoluției favorabile, în timp ce platoul sau creșterea secundară a valorilor acesteia a semnificat prelungirea sindromului inflamator dincolo de cele 6 zile specifice politraumei necomplicate

13. Având în vedere faptul că variațiile markerilor biochimici la politraumă nu identifică punctual anumite complicații, în cadrul Studiului 3 au fost evaluate corelațiile specifice; astfel, analizând valoarea markerilor în momentul stabilizării definitive a fracturilor, în cadrul Studiului 3 au fost identificate două corelații semnificative statistic între incidența complicațiilor și valorile PCr și ale IL-6, în sensul că: dacă intervenția chirurgicală se practică înainte ca valoarea PCR să scadă sub 1.4 mg/dL^3 și înainte ca IL-6 să scadă sub 7 pg/ml , în lotul studiat incidența complicațiilor a crescut semnificativ. Această concluzie este deosebit de importantă și reprezintă contribuția personală majoră a prezentei cercetări doctorale întrucât arată faptul că markerii biochimici pot constitui indicatori terapeutici la politraumă pentru efectuarea stabilizării definitive în intervalele de siguranță pentru pacient

9. CAZURI CLINICE DEMONSTRATIVE

Caz 1. Markeri biochimici utilizați la pacient politraumatizat cu fractură de femur și fractură instabilă de bazin

Pacient (masc, 45 ani), adus la Spitalul Clinic de Urgență consecutiv unui accident rutier, la care, la examenul clinic se constată (în conformitate cu stadializarea folosită pentru încadrarea pacientului într-o categorie terapeutică):

- TA s = 70 mm Hg, AV = 120/min, pacient palid, tahicardic, tegumente și mucoase uscate, (încadrat în «instabil» conform criteriului "șoc")
- Traumă abdominală, cu hipogastru dureros (fără lichid în peritoneo-ecografic), cu semne de instabilitate laterală a pelvisului
- Semne clinice de strivire a membrului inferior stâng, cu fractură de femur și gambă (Figura 9.1a) și decolare întinsă
- Echimoză în zona perineală și inghinală stângă (Figura 9.1 b), cu sângeare la meatul urinar

Evaluarea imagistică (radiografie, CT) evidențiază o leziune de vezică urinară, fractură de sacru, disjuncție sacro-iliacă stângă, disjuncție pubiană (Figura 9.2)



Figura 9.1- Strivire a coapsei și gambei stângi cu fracturi deschise multiple(a) ; echimoza perineala (b)

În vederea încadrării în categoria de politraumatism este necesar calculul ISS, care presupune stabilirea AIS pentru fiecare dintre leziunile din zone diferite ale corpului:

- Leziunea viscerală - sângearea la meatul urinar indică o leziune de vezică urinară sau de uretră; în această situație se tentă cateterismul vezico-uretral, care se reușește cu dificultate; se efectuează o cistografie retrogradă care evidențiază

extravazarea substanței de contrast din vezică (Figura 9.2a,b), probabil zona de impact cu fragmentul pubian deplasat fiind cea lezată; din aceste considerente, se decide montarea unei cistostome, iar la punționarea vezicii urinare pentru efectuarea cistostomiei se constată evacuarea de sânge (Figura 9.2.c), motiv pentru care se montează o cistostomie provizorie ; din aceste considerente, pentru leziunea viscerală, scorul AIS este 3

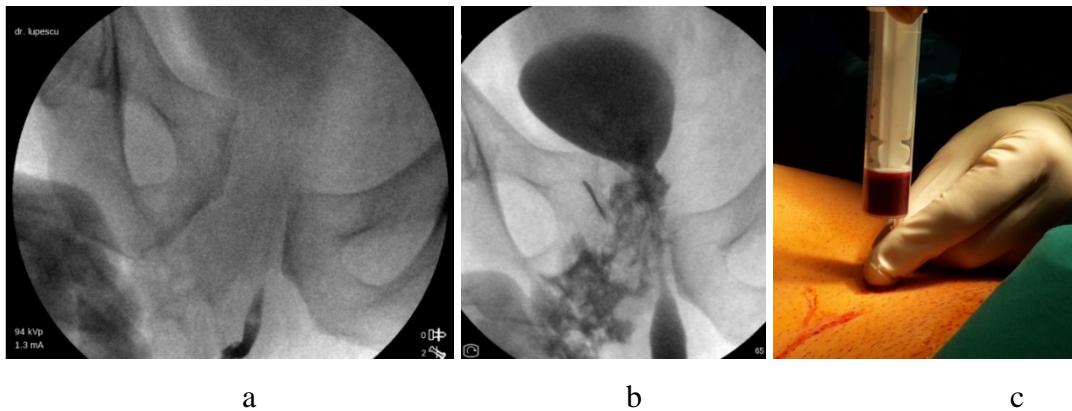


Figura 9.2 – Cistogramă retrogradă (a,b) și punționarea vezicii (c) confirmă leziunea

- Leziunea scheletică constă în asocierea unei fracturi complexe de bazin (Figura 9.3 a,b) cu strivire de membru inferior stâng și fracturi cominutive de femur și gambă deschise, ceea ce impune un AIS de 4, în aceste condiții ISS depășind valoarea de 16, considerată pragul pentru definiția politraumei

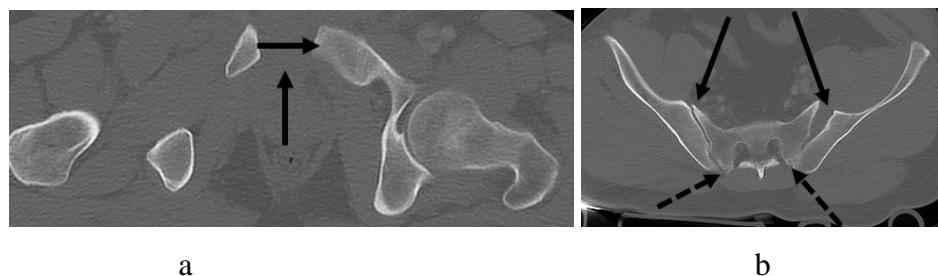


Figura 9.3 - Aspectul CT al disjuncției pubiene (a) și sacro-iliace (b)

În urma acestor evaluări se stabilește următorul diagnostic de internare:

ACCIDENT RUTIER. POLITRAUMATISM. TRAUMATISM CRANIO-CEREBRAL MINOR NIVEL 1. FRACTURĂ COMPLEXĂ DE BAZIN. DISJUNCȚIE PUBIANĂ. DISJUNCȚIE SACRO-ILIACĂ STÂNGĂ. RUPTURĂ URETRA. FRACTURĂ FEMUR ȘI GAMBA STÂNGĂ DESCHISĂ TIP III B

În conformitate cu stadializarea politraumei, pacientul este considerat instabil hemodinamic, scopul principal fiind, în aceste situații, în primul rând supraviețuirea pacientului.

În urgență se recoltează set complet de analize de laborator, trebuind subliniată leucocitoza >30.000/mmc cu neutrofilie, ce indică severitatea răspunsului inflamator post-traumatic. Având în vedere faptul că, pe toată durata investigațiilor paraclinice, pacientul a prezentat momente de instabilitate hemodinamică, chiar dacă acestea s-au compensat prin tratament, pacientul nu a fost declarat stabil, și, luând în considerare impactul sistemic al fracturii pelvine și a strivirii de la nivelul membrului inferior stâng, s-a pus indicație de tratament chirurgical în urgență pentru leziunile traumaticice.

În ceea ce privește modalitatea de rezolvare a leziunilor osoase, existau două opțiuni:

- Stabilizarea definitivă per primam, tip Early Total Care ETC, sau
- Protocolul de Damage Control DCS, care presupune alegerea metodei de stabilizare cu impactul cel mai mic asupra organismului traumatizat deja, evitând situația în care tratamentul chirurgical ar putea reprezenta astfel un “second hit”

Această decizie a fost luată de către echipa pluridisciplinară, consultarea ortopedului cu urologul și mai ales cu medicul anestezist. Se optează astfel pentru:

- Reducerea fracturii de bazin și stabilizarea cu fixator extern (Figura 9.4);



Figura 9.4 - Reducerea fracturii de bazin

- Debridarea chirurgicală a leziunilor prin strivire și stabilizarea femurului (Fig. 9.5 a) și gambei cu fixator extern (Fig.9.5b)

Atât în ceea ce privește bazinul, cât și femurul și gamba, trebuie subliniat faptul că în această situație scopul primar al operației nu a fost reducerea anatomică, ci întreruperea lanțurilor vicioase care au efect patogen sistemic, și anume: sângerarea și stimulii nociceptivi; având în vedere sângerarea masivă într-o fractură de femur, gambă și bazin, se aplică principiul conform căruia la astfel de pacienți, stabilizarea osoasă este o măsură

resuscitativă; în special în fractura de bazin, care, în acest caz a avut la bază un mecanism de forfecare, cu mărirea volumului bazinei, stabilizarea a fost motivată de realizarea hemostazei prin diminuarea volumului bazinei și oprirea sângerării din plexurile venoase și fragmentele osoase, permisând astfel supraviețuirea pacientului

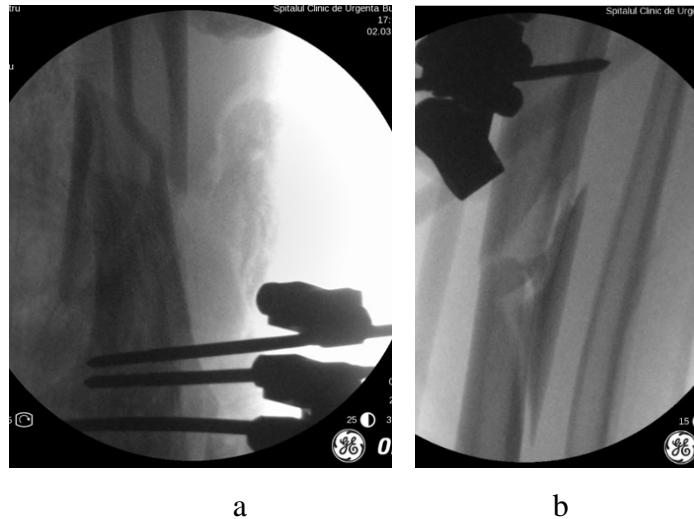


Fig.9.5 Stabilizarea leziunilor osoase conform parametrilor pacientului (DCS)

Acest caz ilustrează valoarea markerilor biochimici la pacienții politraumatizați printr-un aspect particular, și anume mecanismul de strivire; acest pacient a suferit un traumatism de energie înaltă care, pe lângă leziunea osoasă a produs și leziuni extensive de părți moi, acestea având un impact sistemic redutabil (Figura 9.6), dezechilibrul indus de traumatismul inițial fiind accentuat și de verigile fiziopatologice prin care acționează strivirea.



Figura 9.6- Strivirea accentuează dezechilibrul produs de trauma inițială

Din punct de vedere al termenilor folosiți, se descriu:

- Mecanismul de strivire, prin care grupe musculare scheletice sunt traumatizate de un agent cu energie mare, uneori prinse între acesta și o suprafață dură; consecutiv acestui fenomen, toate structurile acestei regiuni vor suferi leziuni complexe, care pot fi, în mare, descrise în următoarele categorii:
 - o Leziuni imediate, constând în necroza imediată post-traumatică - toate structurile sunt dezorganizate, musculatura este evident distrusă, de culoare brună sau echimotică, necontractila, nesângerandă; vasele sunt fie întrerupte, fie trombozate, toate aceste leziuni putând fi decelate la evaluarea macroscopică practicată pre și intra-operator
 - o Leziuni indirekte, care sunt tot consecința traumatismului inițial, dar care au caracter evolutiv; fără a produce necroză traumatică imediată, se produc alterări ale structurilor intra-celulare musculare, care evoluează, precum și modificări la nivelul microcirculației, care pot agrava hipoxia inițială, ceea ce accentuează suferința musculară; totalitatea fenomenelor de liză musculară, descrise sub numele de rabdomioliza
- Sindromul de strivire, ce reprezintă consecințele sistemice ale rabdomiolizei; liza muscularii, fie ea primară post-traumatică sau la distanță prin modificări succesive la nivelul microcirculației, are impact asupra funcționării globale a organismului ; având în vedere că, la politraumatizați, există un sindrom inflamator, SIRS, efectele rabdomiolizei pot avea rolul de «second hit», motiv pentru care acestea vor fi descrise doar din perspectiva influenței fiziopatologice asupra dezechilibrelor în contextul politraumei.

În cazul în care rabdomioliza este elementul patogenic esențial, se folosesc pentru monitorizare, enzimele de liză musculară- CK și LDH. În acest caz, evoluția CK a fost paralelă cu evoluția pacientului, aşa cum se observă în graficul din Figura 9.7, dovedind faptul că o componentă importantă în contextul acestui politraumatism a fost reprezentată de leziunea musculară; persistența CK crescut semnificativ faptul că leziunile musculare au fost doar parțial rezolvate de tratamentul inițial, ridicând în discuție aspectul dacă reluarea chirurgicală nu ar fi putut ameliora acest aspect; acest pacient a fost ales pentru a fi discutat întrucât reprezintă un exemplu de situație în care utilizarea mai judicioasă a markerilor

biochimici nu numai ca indicatori de monitorizare, dar și ca parametri de ghidare a tratamentului ar fi putut diminua riscul apariției complicațiilor ulterioare.

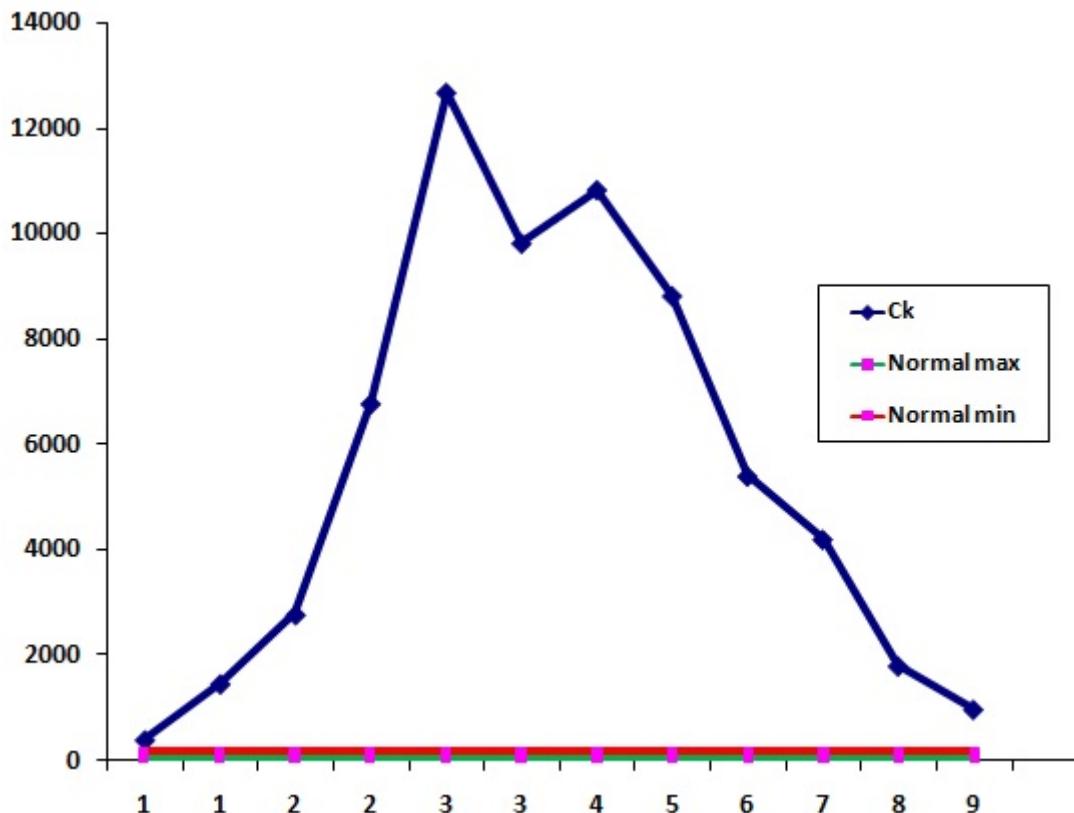


Figura 9.7 Evoluția CK (Cazul 1)

Așa cum este reprezentat în acest grafic, strivirea acționează prin mecanisme multiple - atât prin mecanism direct, cu liza celulară decelabilă macroscopic, explicând creșterea CK imediat după traumatism și în primele 24-48 ore, dar și la distanță; scăderea valorilor nu este aşadar imediată, deoarece leziunile miofibrilelor sunt progresive, dependente de impactul traumei inițiale asupra microcirculației; mai mult decât atât, în acest caz, după tratamentul inițial tip Damage Control, datorită modificării schemei de tratament, s-a constatat din nou o creștere a acestei enzime; după reluarea tratamentului chirurgical, evoluția a fost lent favorabilă, dar fără a se atinge valorile normale; având în vedere că valorile normale sunt de maximum 120 U/l , și că valoarea CK a ajuns, în acest caz, la peste 10000, se poate afirma că strivirea a contribuit într-o manieră nefavorabilă la evoluția dificilă a acestui pacient.

Un alt element specific politraumei este reprezentat de coagulopatia post-traumatică, și, în acest caz, din punct de vedere biochimic, nu se poate descrie un marker specific care să monitorizeze starea microcirculației, dar variația numărului trombocitelor poate fi corelată cu extinderea fenomenului trombotic (Tabelul 9.1).

Data	Hb	Leu	Neu x10 ³	PLT	INR	APTT	PT	VSH	Fibrinogen	PCR	CK
02.03.2016	14.2	31.840	24.12	316.000	0.92	25.9	11.1	-	-	-	395
02.03.2016 ora 20:00	9.3	13.700	11.9	137.000	1.06	24.9	12.8	2	126	-	1.459 CK MB 30
03.03.2016	8.1	10.500	8.6	106.000	1.21	29.1	14.7	-	160	-	2772
04.03.2016	6.3	6.300	4.5	68.000	1.22	28.2	14.8	-	389	-	6775
04.03.2016 ora 18:30	7.8	6.700	4.6	70.000	1.15	27.4	13.9	-	468	-	12.576
05.03.2016	9.6	7.400	4.7	114.000	1.06	27.7	12.8	-	-	-	9.838 CK MB 70
06.03.2016	10.2	8.700	6.4	103.000	1.04	28.6	12.6	-	659	-	10.831
07.03.2016	8.1	9.900	7.1	385.000	-	-	-	-	750	-	227CK MB 3
08.03.2016	9.8	8.500	5.7	148.000	1.06	28	12.8	-	-	-	-
09.03.2016	9.7	10.300	6.4	215.000	1.03	29.1	12.5	-	679	-	-
10.03.2016	9.5	9.400	5.8	272.000	1.02	29.7	12.4	-	-	-	-
11.03.2016	9	12.600	8.6	404.000	1.02	29.3	12.3	-	-	-	975

Tabelul 9.1- Evolutia markerilor biochimici (cazul 1)

În cele ce urmează, vor fi discutate o serie de aspecte privind importanța diferenților markeri biochimici în supravegherea și tratamentul acestui pacient, cu referiri la complicațiile apărute.

a. Evolutia hemoglobinei – este reprezentată în Figura 9.8 ; având în vedere că s-au administrat transfuzii repetitive, se poate presupune că valorile constante scăzute ale Hb (față de valoarea minimă reprezentată) dovedesc severitatea traumatismului inițial

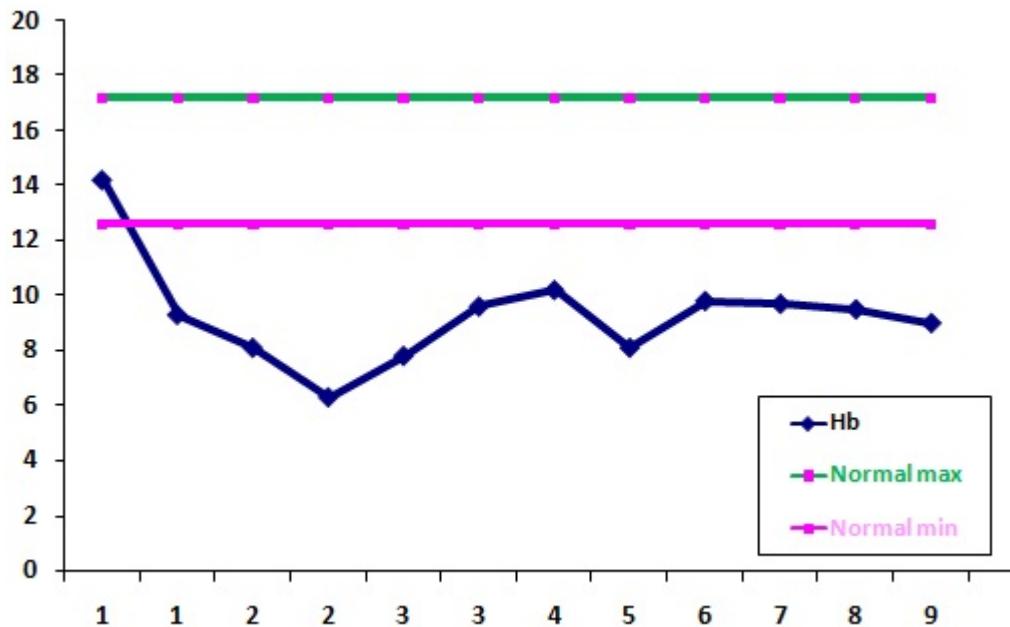


Figura 9.8- Valorile Hb în evoluție la pacientul politraumatizat (cazul 1)

b. Evoluția testelor inflamatorii

Variația valorilor leucocitelor este reprezentată în Figura 9.9 , din care se observă o creștere inițială corespunzătoare SIRS, după care urmează o scădere, cu mici fluctuații în jurul maximului normal; această situație sugerează faptul că valoarea leucocitelor are o importanță majoră în monitorizarea acestor pacienți, dar că nu este singura sugestivă pentru profilaxia complicațiilor (înținând cont de evoluția ulterioară a acestui pacient)

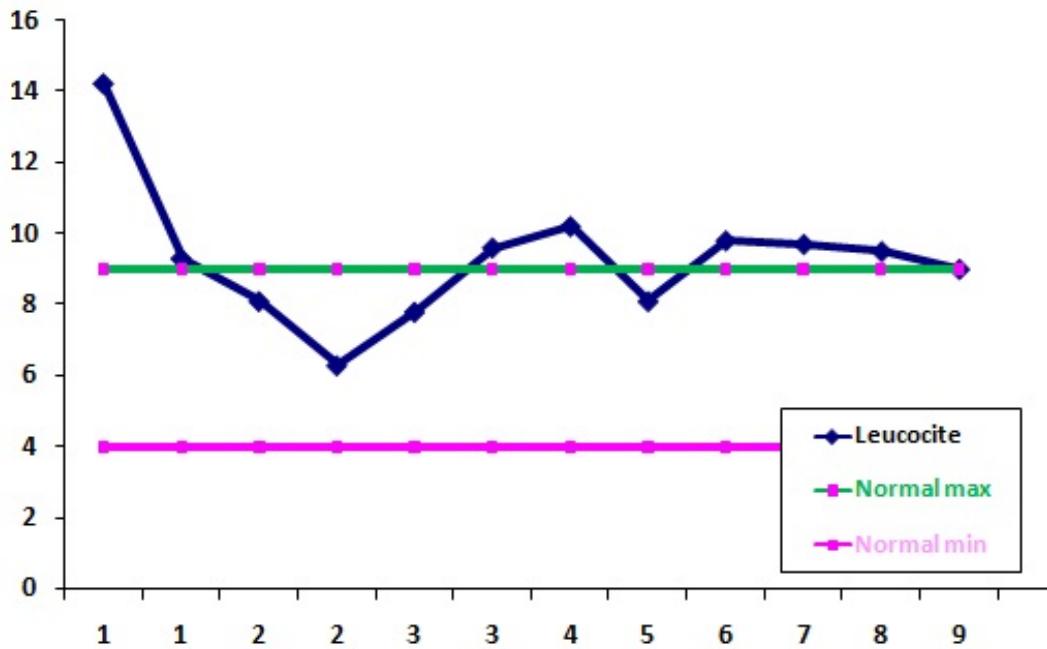


Figura 9.9 - Evoluția leucocitelor

c. Evoluția trombocitelor

Valorile scăzute ale trombocitelor în primele zile post-traumatic ridică probleme privind indicația și modalitatea de execuție practică a *tratamentului anti-trombotic*;

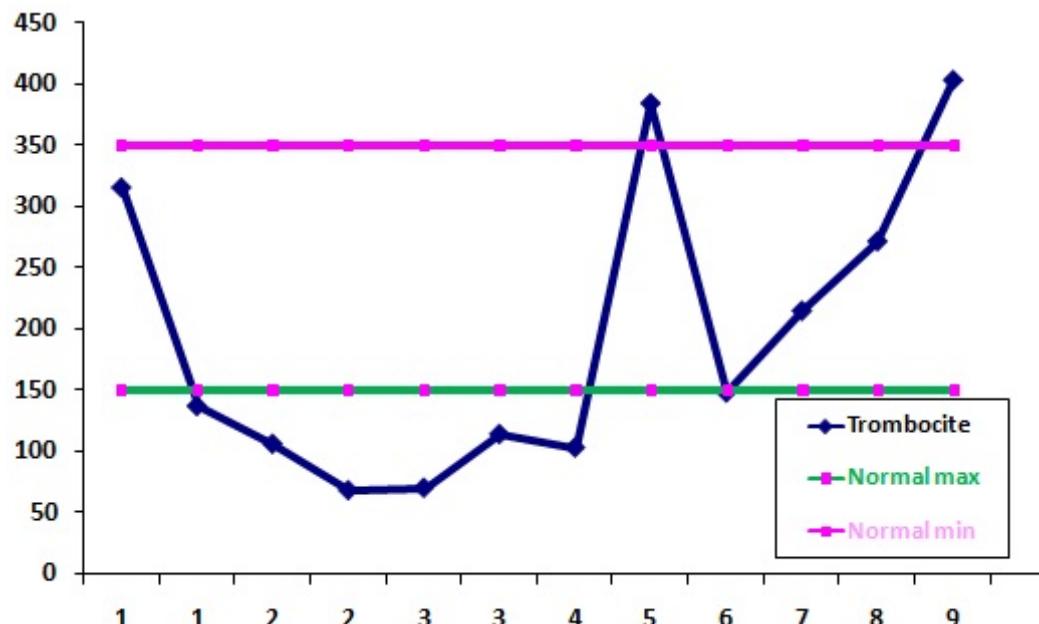


Figura 9.10- Evoluția trombocitelor

Astfel, există două aspecte contrare- pe de o parte, trombocitopenia, pe de altă parte, coagulopatia post-traumatică ce include aspecte privind nu numai numărul, dar și funcționalitatea trombocitelor; din acest punct de vedere, la acest pacient, indicația de trombo-profilaxie a inclus evaluarea acestor aspecte pentru a stabili dacă se administrează tratament în acest sens ; argumentele anti-administrare au fost reprezentate de:

- Trombocitopenia persistentă
- Riscul crescut de sângerare la nivelul veziciei și membrului inferior stâng

Argumentele pro- administrare au fost reprezentate de riscul crescut de complicații trombo-embolice având în vedere:

- Cantitățile masive de tromboplastină tisulară
- Imobilizarea la pat
- Fracturile asociate (bazin+femur)
- Valorile testelor de coagulare, oarecum discordante față de valorile trombocitelor, dovedind faptul că nu există o disfuncție majoră în sensul sângerării; aşadar, parametrii paraclinici sunt cei care, în aceasta situație au fost utilizați pentru luarea unei decizii, în sensul administrației tratamentului trombo-profilactic medicamentos

În ceea ce privește tipul de tratament anti-trombotic medicamentos, în general există următoarele alternative:

- Heparina Nefracționată (UFH= UnFractioned Heparine)
- Heparinele cu Masă Moleculară Mică (LMWH = Low Molecular Weight Heparins), care pot fi didactic împărțite în LMWH cu raport anti Xa/ anti IIa mare- Enoxaparina (Clexane) (4.75:1), și Nadroparina (Fraxiparine)(4:1), (Fraxiparina) și cele cu raport ant Xa/anti II mai mic (2:1)(Dalteparina, Clivarine,Tinzaparina, etc)

În ceea ce privește *tratamentul local*, traumatismele prin strivire reprezintă o urgență chirurgicală, presupunând:

- Evaluarea vitalității tisulare și stabilirea indicației de tratament, conform scorurilor în vigoare; dacă se optează ca vitalitatea tisulară a fost afectată într-o măsura mai mare decât posibilitățile de reacție ale organului, se indică amputația; dacă se apreciază că există suficient țesut viabil, atunci se indică tratament conservator, conform scorului MESS
 - o Abordul focarelor de fractură și stabilizarea acestora
 - o Excizia zonelor tisulare necrozate și lavajul abundant, și

- Hemostaza riguroasă, toate aceste fiind urmate de repetitive relaări chirurgicale, datorită particularităăilor evolutive ale strivirii

Odată prezентate aceste aspecte, se poate analiza evoluăia acestui pacient și din punct de vedere al corelaăiei dintre markerii biochimici și apariăia complicaăilor: la cca 2 săptămâni post-traumatic s-a practicat osteosinteza gambei, și la cca 4 săptămâni, osteosinteza femurului, fără ca sindromul inflamator să se fi remis în totalitate; neexistând precizări în literatura de specialitate care să contraindice efectuarea acestor intervenăii în aceste situaăii, s-a optat pentru această variantă; evoluăia post-operatorie imediată a fost favorabilă, dar, la distanăă au apărut o fistulă vezicală (la cca 6 săptămâni post-traumatic) și o tromboză venoasă profundă pe membrul inferior stâng, circumstanăe care sunt de natură să pună un semn de întrebare asupra oportunităăii trecerii la tratamentul definitiv în circumstanăele arătate anterior.

Discuăii

În ceea ce privește particularitatea acestui caz, prin prisma importanăei markerilor biochimici, trebuie subliniată necesitatea incluzării în tabloul fiziopatologic a fenomenelor specifice strivirii, motiv pentru care markeri speciali au fost folosiți drept parametri obiectivi de monitorizare.

Mioglobina, proteină globulară (153 aa), conține HEM (grupare cu fier), fiind astfel pigmentul transportor de oxigen al muăchiului. În condiăii de acidoză, la pH sub 5.6 se descompune în globină și feri-hematină (care reprezintă, probabil, componentă toxică) și precipită, având dublu efect nociv asupra rinichiului: produșii de descompunere au efect toxic direct și mecanic secundar, întrucât produșii de precipitare obstruează tubii renali (efect mecanic) [77]

Mecanismul prin care rabdomioliza are efect sistemic este reprezentat de substanăele eliberate în circulaăia sistemică, fie drept consecinăăa dezorganizării fibrilelor musculare, cu ruptura membranei celulare, fie ca urmare a afectării doar funcăionale a acesteia- hipoxia modifică permeabilitatea membranară, ca urmare a afectării pompelor membranare, astfel încăt compoñenăii preponderent extracelulari intră în celulă (în special sodiu, care atrage apă, cu producerea edemului celular, care agravează disfuncăiile), iar cei intracelulari sunt deversaăi extracelulari, rezultănd în special:

- hiperpotasemie, cu efecte asupra cordului (tulburări de ritm)
- apariăia mioglobinei circulante

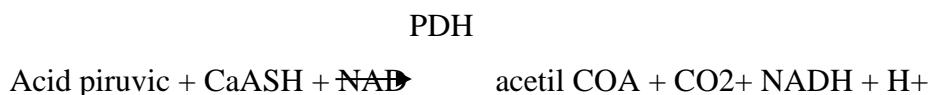
Efectele mioglobinei se mențin încă dintrucât hipoxia perturbă și mecanismele de excreție (membrana filtrantă glomerulară)

Iată, aşadar, că, pe lângă leziunile traumaticе inițiale, apar elemente de natură să accentueze, dacă nu sunt contracarate la timp, modificările post-traumaticе inițiale, și că, mai mult decât atât, există markeri biochimici care pot ajuta la depistarea acestor situații și prevenirea consecințelor acestora.

Ca urmare a hipoxiei, metabolismul fibrelor musculare se modifică fundamental, de la glicoliza aerobă la cea anaerobă, fapt reflectat de o serie de markeri biochimici rezultați din următoarea reacție



În prezența oxigenului, deci în aerobioză, echilibrul reacției este deplasat la stânga, cu raportul piruvat/ lactat de 10/ 1; acidul piruvic asigură cuplarea glicolizei cu ciclul Krebs:



Piruvat dehidrogenază, (PDH) este un complex enzimatic ce are drept coenzimă TPP (Tiamin pirofosfat), și care declanșează ciclul Krebs prin formarea de acetil COA.

În hipoxie, în schimb, se deplasează echilibrul la dreapta, se activează LDH-ul și crește proporția de acid lactic. Lactatul astfel produs nu poate substitui piruvatul în reacția prezentată anterior, ci ionizează și eliberează protoni care modifică spre acid pH-ul tisular.[77-79]

Din cele prezentate până aici, reiese valoarea unuia dintre markerii biochimici ai lizei musculare, și anume LDH; la aceasta se adaugă CK, creatinkinaza, a cărei funcție, dar și semnificație în monitorizarea acestor pacienți, este prezentată în Figura 9.11

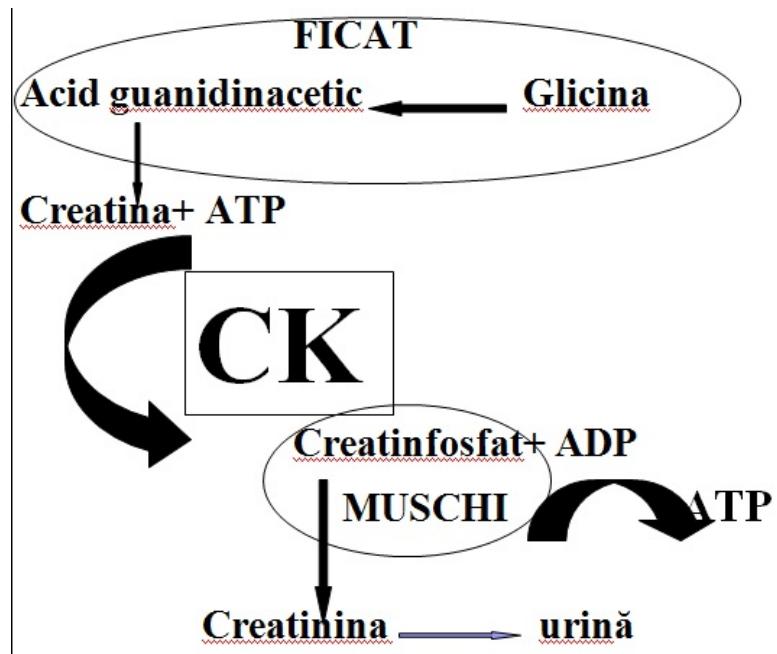


Figura 9.11- Semnificația CK, marker biochimic în traumatismele musculo-scheletale

Acet caz ilustreaza de asemenea si perturbarile echilibrului fluido-coagulant , de etiologie mixta in acest caz: la tulburările de coagulare specifice politraumei, descrise sub numele de coagulopatie post-traumatică, se adaugă în aceste cazuri și tulburările din microcirculație, care parcurg diferite etape ce se soldează cu constituirea triadei Virchow, întrucât:

- Se produce staza în teritoriul capilar, deci *scăderea vitezei de circulație a sângei*
- Crește permeabilitatea capilară consecutiv hipoxiei, producând plasmexodie și ulterior *creșterea vâscozității sângei*
- Se produce o stare de *hipercoagulabilitate locală*, în primul rând datorită unei descărcări masive de tromboplastină tisulară, atât prin necroza tisulară directă, cât și prin activarea enzimelor lizozomale, cu distrucție celulară masivă

Concluzii

Din acest caz reiese importanța unor markeri biochimici la politraumatizatii cu fracturi și striviri, și anume

- a. În sânge –

- HLG
- CK (Creatin-kinaza sau Creatin-fosfo-kinaza=CPK); la o valoare de peste 1000 U/L se stabilește diagnosticul de sindrom de strivire, această enzimă fiind un indicator (alături de LDH) al afectării musculare, cu condiția să se excludă o creștere concomitentă a CKMB (care este corelat cu leziunile miocardice); În același timp, variațiile CK sunt un marker al evoluției pacientului; scăderea CK cu 30% zilnic semnifică eficiența tratamentului; În cazul acestui pacient, aşa cum se observă în Fig.9.7, există o perioada inițială în care tratamentul are eficacitate limitată, valorile CK fiind în continuare mari; de asemenea, lactic dehidrogenaza (LDH), are valoare de monitorizare și prognostic în astfel de cazuri
- Ionograma serică - în primul rând hiperkalemia poate avea potențial letal datorită tulburărilor de ritm; și valorile calciului pot varia - scăderea poate fi consecința “blocării“ acestuia în spațiul muscular, dar fără a se recomanda administrarea calciului; fosfați pot fi inclusi în această categorie, chiar dacă nu se dozează de rutină
- Creatinina serică, atunci când crește, este un semnal de alarmă pentru Insuficiența Renală Acută (IRA), iar nivelul seric inițial crescut semnificativ al creatininei fiind un factor de prognostic prost.
- Anhidraza carbonică III, aldolaza, precum și serum glutamic-oxaloacetic transaminaza (SGOT) pot prezenta variații și pot fi utile în monitorizare
- Monitorizarea testelor de coagulare (PT, APTT, numărătoarea trombocitelor) este, de asemenea importantă, deoarece tromboplastina eliberată din mușchiul lezat poate iniția Coagularea Intravasculară Diseminată (CID)
- Testele inflamatorii: reprezintă un indicator indirect al răsunetului sistemic al traumei; persistența unor teste inflamatorii modificate, reprezintă un semn de alarmă în ceea ce privește evoluția pacientului

b.Componentele urinare pot fi de asemenea utilizate ca markeri biochimici: - volumul urinar (oliguria este un semn care marchează instalarea sindromului de strivire), densitatea urinară, mioglobinuria, compoziția urinii/ 24 ore

Acet caz demonstrează, pe langă severitatea și persistența modificărilor fiziopatologice post-traumatice, riscul modificării evoluției la un pacient politraumatizat, având în vedere factorii multipli care pot interveni; astfel, chiar în situația în care, aplicândse principii de Damage Control, pacientul supraviețuiește, este deosebit de dificilă realizarea unei codificări a spațializării intervențiilor chirurgicale, riscul de apariție a complicațiilor rămânând major pâna la remiterea totală a fenomenelor la nivel molecular și celular. Depășirea resurselor reacționale ale organismului poate duce la apariția de complicații redutabile, locale și generale, motiv pentru care markerii biochimici pot fi folosiți drept elemente obiective care să permită monitorizarea pacientului și conducerea tratamentului.

Caz 2- Markeri biochimici utilizați la pacient politraumatizat cu fracturi de femur și sindrom inflamator prelungit

Pacient în vîrstă de 23 de ani, victima unui accident rutier, internat inițial la Spitalul Județean Pitești, cu multiple leziuni: toraco-abdomino-pelvine și ale membrelor inferioare; datorită rupturii traumaticice de aortă, cu potențial letal imediat, pacientul este inițial trimis la Institutul de Boli Cardiovasculare "C.C. Iliescu", unde s-a practicat: Cura chirurgicală a rupturii traumaticice de aortă descendenta toracică prin interpoziția unei proteze Intergard nr. 22 și evacuare hemothorax stâng, interpoziție trunchi brahio-cefalic prin interpoziția unei grefe Goretex nr. 8. Leziunile scheletale au fost imobilizate în atelă gipsată femuro-podală bilaterală și binder. La 24 ore după intervenția pentru leziunile vasculare, pacientul este transferat intubat la Spitalul Clinic de Urgență pentru tratamentul celorlalte leziuni traumaticе; evaluările imagistice ale aparatului locomotor evidențiază:

- fractură cominutivă diafiză femurală bilaterală, deschisă pe stânga
- fractură complexă de bazin tip C cu instabilitate rotațională și verticală; disjuncție pubiană și sacro-iliacă

La 5 minute de la prezentare, se produce stop cardiac prin Tachicardie Ventriculară, ulterior disociație electro-mecanică, care este resuscitat; starea pacientului se menține extrem de gravă, repetă stopul cardio-respirator, care este din nou resuscitat; evaluarea clinică primară arată:

- instabilitate circulatorie
- insuficiență renală acută (creatinina 2.89mg/dl)
- drenaj pleural sanguinolent
- leziune pelvină instabilă
- strivire coapsă bilaterală cu fracturi de femur

Din punct de vedere al încadrării într-o categorie de politraumatism, starea pacientului poate fi descrisă prin următorii parametri:

- TAS sub 70 mmHg
- acidoză severă (lactat=14 mmol/l)
- $\text{Pao}_2/\text{Fio}_2=67$
- deficitul de baze (BE)= - 17
- trombocitopenie extremă($74.000/\text{mm}^3$ la internare, apoi $64000/\text{mm}^3$ la câteva ore)
- scor de traumă toracică=4

- scor de traumă de membre (inclusiv pelvis)=4, motiv pentru care pacientul este considerat *in extremis*, și este internat direct în STI cu stare generală extrem de gravă (fără a se mai efectua alte investigații imagistice); se instituie tratament complex de reechilibrare hidroelectrolitică și acidobazică, profilaxia ulcerului de stres, anticoagulant sistemic, vasopresor, analgosedare, antibioterapie cu spectru larg, diuretici de ansă și depletiv cerebral. Se cupleză tuburile pleurale cu aspirație activă și separat tuburile mediastinale și se montează cateter venos central femural pentru substituție renală. Simultan cu reechilibrarea pacientului se efectuează și evaluarea secundară, inclusiv evaluările imagistice minime.

În același timp, starea pacientului reflectă existența SIRS, întrucât erau respectate criteriile de diagnostic ale acestuia:

- tachicardie (AR= 97/min) a (criteriul fiind >90 bătăi/min),
- leucocitoza $21900/\text{mm}^3$

Tahipneea nu se poate afirma, dat fiind faptul că pacientul este intubat, dar pe parcursul primelor 12 ore de la internare survin repede episoade de desaturare și instabilitate, apoi, la 24 ore, starea pacientului este descrisă astfel:

- TAS între 70-90 mmHg
- acidoză- acid lactic= 3.39mmol/l
- trombocitopenie severă $67.000/\text{mm}^3$
- BE= -5.4mmol/l
- $\text{Pao}_2/\text{Fio}_2 = 152$
- creatinina 2.59mg/dl (Tabel 9.2), ceea ce corespunde profilului de pacient *instabil* din punct de vedere al clasei de pacient politraumatizat

În același timp, se constată următoarele:

- Valorile CK au crescut progresiv -12128 U/l la internare, apoi 18207 U/l la 4 ore, apoi 43178 U/l la 24 ore (cu maximum 170 U/L valoare normală)
- Valorile CKMB au fost crescute de la internare (150 U/l), apoi au continuat să crească (616 U/l) la 24 ore, dar valoarea impresionantă a CK nu poate fi pusă pe baza creșterii CKMB

Având în vedere că s-au efectuat măsurile de resuscitare și starea pacientului s-a modificat, de la *in extremis* la instabil, se consideră necesară trecerea la efectuarea gesturilor terapeutice adresate leziunilor scheletice, care necesită intervenție de urgență întrucât acestea pun în continuare în pericol viața pacientului; din acest punct de vedere, inițial, starea

pacientului era atât de gravă încât se punea întrebarea dacă acesta urma să supraviețuiască sau nu, și în nici un caz dacă putea suporta o intervenție chirurgicală; ulterior, se opinează că starea pacientului s-a ameliorat fără să dispară pericolul vital, și în această situație persistența focarelor de fractură nestabilizate (fracturi de bazin și de femur) constituie prin ele însesele potențiale „second hit” uri.

Din aceste considerente se indică stabilizarea chirurgicală în urgență a focarelor de fractură, dar se ridică problema alegerii metodei de stabilizare, având la dispoziție două posibilități:

1. Early Total Care, care ar presupune:

- reducerea cu focar deschis a disjuncției pubiene și stabilizarea cu placă și șuruburi
- osteosinteza centromedulară a ambelor femure și cura chirurgicală a strivirii, sau



Figura 9.12- Aspect clinic după prima etapă de Damage Control

2. Damage Control, care ar presupune:

- reducerea cu focar închis, prin manevre externe, a leziunii pelvine și stabilizarea cu fixator extern și
- fixarea externă a ambelor femure și cura chirurgicală a sindromului de strivire

Considerând intervențiile din prima categorie ca având un impact sistemic la fel de mare ca și traumatismul însuși, acestea pot deveni declanșatoare ale unor sindroame inflamatorii de tip „second hit”, motiv pentru care s-a optat pentru a doua metodă, de Damage Control, și s-a practicat:

- reducere ortopedică disjuncție sacroiliacă și pubiană și stabilizare cu fixator extern (6 fișe + 6 bare + 10 bacuri + 3 conectori bară-bară).

- tratamentul strivirii de coapsă dreaptă - debridare chirurgicală, eschilectomie economică și stabilizare sub control RxTV fractura cominutivă 1/3 medie femur drept cu fixator extern biplan (6 fise + 12 bacuri + 2 bare).

- tratamentul strivirii de coapsă stângă - debridare chirurgicală, eschilectomie economică și stabilizare sub control RxTV fractura cominutivă deschisă diafiză femur stâng cu fixator extern biplan (6 fise + 12 bacuri + 2 bare), aspectul pacientului fiind prezentat în Figura 9.12

Cu privire la semnificația markerilor biochimici pentru această primă etapă terapeutică, pot fi făcute următoarele comentarii:

- Valorile foarte mari ale enzimelor de liză musculară (CK, LDH) au indicat necesitatea tratamentului chirurgical al sindromului de strivire, indus de rabdomioliza traumatică, fiind aşadar deosebit de importante în stabilirea algoritmului terapeutic; din aceste considerente, s-a efectuat stabilizarea mini-invazivă a femurului cu fixator extern, urmată de fasciotomia minimă a ambelor coapse, constând în efectuarea unor incizii de degajare minime, pentru diminuarea presiunii intra-compartmentale generate de musculatura strivită; în acest moment al intervenției a trebuit urmată o linie de echilibru între tulburările de coagulare în contextul politraumei, și mai ales trombocitemia, mai ales având în vedere faptul că pacientul era heparinizat consecutiv leziunii vasculare inițiale (leziunea de aortă), atitudinea terapeutică fiind aşadar fundamental influențată de parametrii biochimici

- Impactul intervenției chirurgicale poate fi evaluat ca favorabil, întrucât:

○ Leucocitoza a diminuat post-operator la aproape jumătate față de valoarea pre-operatorie (13.300 față de 26.000/mm³), semnificând faptul că intervenția a fost optim efectuată deoarece nu a accentuat SIRS pre-existent

○ Valoarea INR a scăzut, normalizându-se a doua zi post-operator, ceea ce dovedește faptul că, în pofida săngerării intra-operatorii (datorată inciziilor pentru abordarea strivirii, și nu modalității de stabilizare), operația a avut un efect sistemic benefic

○ Afectarea hepatică (secundară în primul rând efectelor sistemice ale rabdomiolizei post-traumatice) a diminuat, cu scăderea valorilor GOT și GPT

Post-operator, se continuă tratamentul sistemic de susținere, în următoarele 24 ore evoluția fiind favorabilă, cu scăderea valorii leucocitelor, menținerea constantă a valorii hemoglobinei, scăderea enzimelor de liză musculară. Ulterior, însă, pe data de 05.09.2016 se constată dublarea valorii leucocitelor, la 26400, în contextul sindromului febril, ceea ce este interpretat ca existența unui factor care a acționat ca un trigger al inflamației sistemice; datorită acestui aspect se efectuează evaluare pluridisciplinară pentru depistarea cauzei și aceasta se realizează tot pe baza parametrilor biochimici, care arată că:

- Funcția renală nu este responsabilă de acest aspect (creatinina în scădere-2.27mg/dl)
- Afectarea hepatică este în curs de ameliorare (GOT a scăzut la 311 U/l, GPT la 978 U/l)

- Nu a apărut o tulburare de coagulare sistemică (deși trombocitele sunt în continuare scăzute, INR este în limite normale iar APTT este în scădere, spre valoarea normală

Din aceste motive, se decide să continua debridarea chirurgicală, întrucât se apreciază că:

- Starea pacientului este ameliorată față de momentul intervenției inițiale, cu risc mai mic de sângerare față de momentul fasciotomiei minime inițiale
- Fracturile sunt stabilizate, deci nu mai constituie surse de sângerare, dar
- Există probabil leziuni musculare care întrețin inflamația sistemică, și care, nefratacate, vor agrava statusul pacientului

Iată, aşadar, faptul că markerii biochimici au atras atenția asupra apariției unei potențiale complicații în evoluția pacientului (accentuarea SIRS), și, în același timp, au sugerat cauza (prin excluderea altor leziuni). S-a reluat debridarea chirurgicală, de această dată, cu deschiderea lojelor musculare ale coapsei, unde s-a decelat edem global, cu numeroase zone musculare sfacelate, care au fost excizate, cu hemostază atentă și toaletă chimică repetată. După această intervenție, statusul pacientului necesită monitorizare din multiple puncte de vedere, corespunzător principalelor tipuri de potențiale complicații, și anume:

- Complicații respiratorii- pneumonie, ARDS, având în vedere leziunea toracică inițială, cu hemotorax bilateral
- Accentuarea SIRS prin fenomenul de „second hit” prin dezechilibrarea unuia dintre organele afectate inițial sau ulterior, prin verigile fiziopatologice specifice politraumei

- Complicații septice și tulburări ale vindecării leziunilor membrelor inferioare
- Complicații trombe-embolice, datorită statusului pro-trombotic indus de: leziunea toracică inițială, leziunile scheletice multiple, descărcarea masivă de tromboplastină tisulară din țesuturile strivite
- Complicații toxice sistemice- insuficiență hepato-renală consecutivă rabdomiolizei, în contextul sindromului de strivire

Din aceste considerente, s-a continuat monitorizarea clinică interdisciplinară și paraclinică complexă, evoluția principalilor parametri fiind reprezentată în Tabelul 9.2 (a) și (b), și s-a adaptat tratamentul, tot prin aplicarea principiului de „Damage Control” la evoluția pacientului; astfel,

- În ceea ce privește leziunea pulmonară, aceasta a evoluat favorabil, astfel încât la 6 zile de la internare pacientul a fost detubat, menținându-se drenajele pleurale bilaterale până în ziua a 17a de la internare
- În ceea ce privește leziunile musculare complexe, pe data de 06.09.2016 se montează sistem de aspirație cu presiune negativă la nivelul plăgilor coapsă bilateral, ce se înlocuiește ulterior repetat la sala de operații.
- În data de 04.10.2016 se decide transferul pe secția de Ortopedie; pacientul este conștient, cooperant, orientat temporo-spațial, cu tegumente palide, discrete edeme ale membrelor la nivelul drenajelor aspirative ale membrelor inferioare, respiră spontan fără necesar de oxigen.
- În continuare se practică toalete chimice repetitive ale plăgilor operatorii coapsă bilateral, 1/3 distală față posterioară gamba dreaptă și escare calcaneene bilateral la sala de operații, cu evoluție lent favorabilă la nivelul plăgilor coapselor și vindecarea escarelor calcaneene.

	normal	01.09.1 6 (12.50)	01.09.1 6 (16.50)	02.09.1 6	02.09.1 6 (postop)	03.09.1 6	04.09.1 6	05.09.1 6
Hb	12.6- 17.2 g/dl	7.60	9.60	12.9	8.90	10.00	10.00	10.30
Leuc	4-9 $\times 10^3 \mu\text{l}$	21.90	19.90	26	13.30	14.00	13.80	26.40
Fibrinogen	200- 400 mg/dl	268				432		559
IL-1	<5pg/ ml	8.2	9.3	10.4	9.6	7.6	7.0	8
IL-6	<5pg/ ml	24.6	29.6	34.5	30	22	20	26
PLT	150- 350 $\times 10^3 \mu\text{l}$	74.000	64.000		48000	53000	48000	38000
INR	0.81- 1.16	1.64	1.69		1.64	1.14	1.08	1.00
APTT	24- 36.5	49.3		75.9	47.4		51.9	48.6
Glu	75-110 mg/dl	254	133	80	121	114	104	91
GOT	14- 50U/l	207		2775	1729	633	480	311
GPT	21-72 U/l		652	2018			826	978
Creat	0.7-1.4 mg/dl	2.69	2.89	2.59		2.39	2.04	2.27

K	3.5-5 mmol/l	4.30	6.40	4.70	6.40		4.90	6.80
CK	55-170 U/l	12.128	18207	43.178	29283		12653	6044
CKMB	10- 16U/l	150	119	516	256		144	35
AG	8-16	25		12.3	11.8	3.9	6.6	12.4
EB	[-2;+2] mmol/ L	-17	-5.3	-5.4	-3.3	-2		-7
Lactat	<2	14	5.65	3.39	2.72	2.36	1.33	1.04
pH	7.35- 7.45	7.05	7.21	7.19	7.36	7.42	7.42	7.21
LDH	313- 618 U/l		8044	16540	3301		2838	2150
Albumin a	3-5 g/dl		1.90	3.5				

Tabelul 9.2 (a)- Evolutia analizelor de laborator (cazul 2)

	normal	06.09.1 6	07.09.1 6	08.09.1 6	09.09.1 6	10.09.1 6	11.09.1 6	13.09.1 6
Hb	12.6- 17.2 g/dl	13.10	9.50	9.50	10.10	9.60	6.50	7.60
Leuc	4-9 $\times 10^3 \mu\text{l}$	26.10	21.60	21.30	19.50	22.60	22.50	28.10
Fibrinogen	200- 400 mg/dl		601					
IL-1	<5pg/m l	10	7.8	6	5.2	4.5	5	9.8

IL-6	<5pg/ml	32	20	14	12	16	25	31
PLT	150-350 x10 ³ µl	91000	124000	122000	156000	176.000	204000	228000
INR	0.81-1.16	1.01	1.05	1.09	1.19	1.32	1.32	1.33
APTT	24-36.5		58.10	80	67.20		39	54.40
Glu	75-110 mg/dl		108	78	82		111	105
GOT	14-50U/l	241	136	99	138	89		45
GPT	21-72 U/l		458					
Creat	0.7-1.4 mg/dl						3.55	3.89
K	3.5-5 mmol/l	2.90	3.70	3.60		3.10	3.50	
CK	55-170 U/l	3318	6328	3316	7053	4325		2050
CKMB	10-16U/l		51					
Lactat	<2	1.08	0.99	1.14	1.59	1.88	1.83	2.09
pH	7.35-7.45	7.34	7.32	7.40	7.43	7.50	7.46	7.49
EB	[-2, +2 mmol/L]	-2.2	-1.9	1.1	0.5	-1	-1.9	0.7
AG	8-16 mmol/L	9.8	10.3	9.2	12.8	18.8	15.3	17.5

Tabelul 9.2 (b)- Evolutia analizelor de laborator (cazul 2)

Ulterior, evoluția locală și generală este lent favorabilă, până pe data de 01.11.2016, când pacientul prezintă dureri precordiale, motiv pentru care se efectuează CT torace ce evidențiază trombembolism pulmonar și condensare pulmonară bazală stângă, ceea ce impune instituirea heparinoterapiei (funcție de valoarea APTT) și tratament antibiotic. O centralizare schematică a evoluției paraclinice a pacientului este reprezentată în Tabelul 9..3

	normal	14.09	21.09	27.09	11.10	01.11	21.11	04.12	08.12
Hb	12.6-17.2 g/dl	6.90	7.10	7.20	8.00	11.30	10.80	9.50	10.10
Leuc	4-9 x10 ³ µl	21.20	21.80	12.20	6.80	18.10	9.90	12.20	20.50
IL-1	<5pg/ml	9	8	6	4	12			
IL-6	<5pg/ml	28	20	14	12	26			
PLT	150-350 x10 ³ µl	21200	17600	27100	14800	37000	20800	22600	314000
INR	0.81-1.16	1.19			1.13	1.74			1.31
APTT	24-36.5				64.10	39.10		59	
Glu	75-110 mg/dl	90				105		110	101
GOT	14-50U/l	44				40	10	36	59
Creat	0.7-1.4 mg/dl	3.40	2.80	2.10	1.40	1.20	0.94	0.65	0.90
K	3.5-5 mmol/l	4.20	3.50	4.40	3.80	4.30	3.40		3.90
CK	55-170 U/l	1010	527	285	23	20			

Lactat	<2 mmol/ L	1.73	2.20	1.00	1.90	2.20	1.80	1.60	1.20
EB	[-2, +2]mm ol	2.7	4.9	-1.9	-1.98	-2	-1.8	1.2	1.4
AG	8-16 mmol/ L	14.8	6.6	8	14.6	14.3	13.5	14.2	14.1
pH	7.35- 7.45	7.49	7.57	7.46	7.44	7.35	7.30	7.38	7.37

Tabelul 9.3- Evolutia parametrilor de laborator ai pacientului (cazul 2)

Având în vedere semnificația lor în contextul politraumei, o serie de markeri au fost analizați în contextul acestui pacient. Primul parametru analizat, evoluția valorii leucocitelor, este reprezentată în Figura 9.13

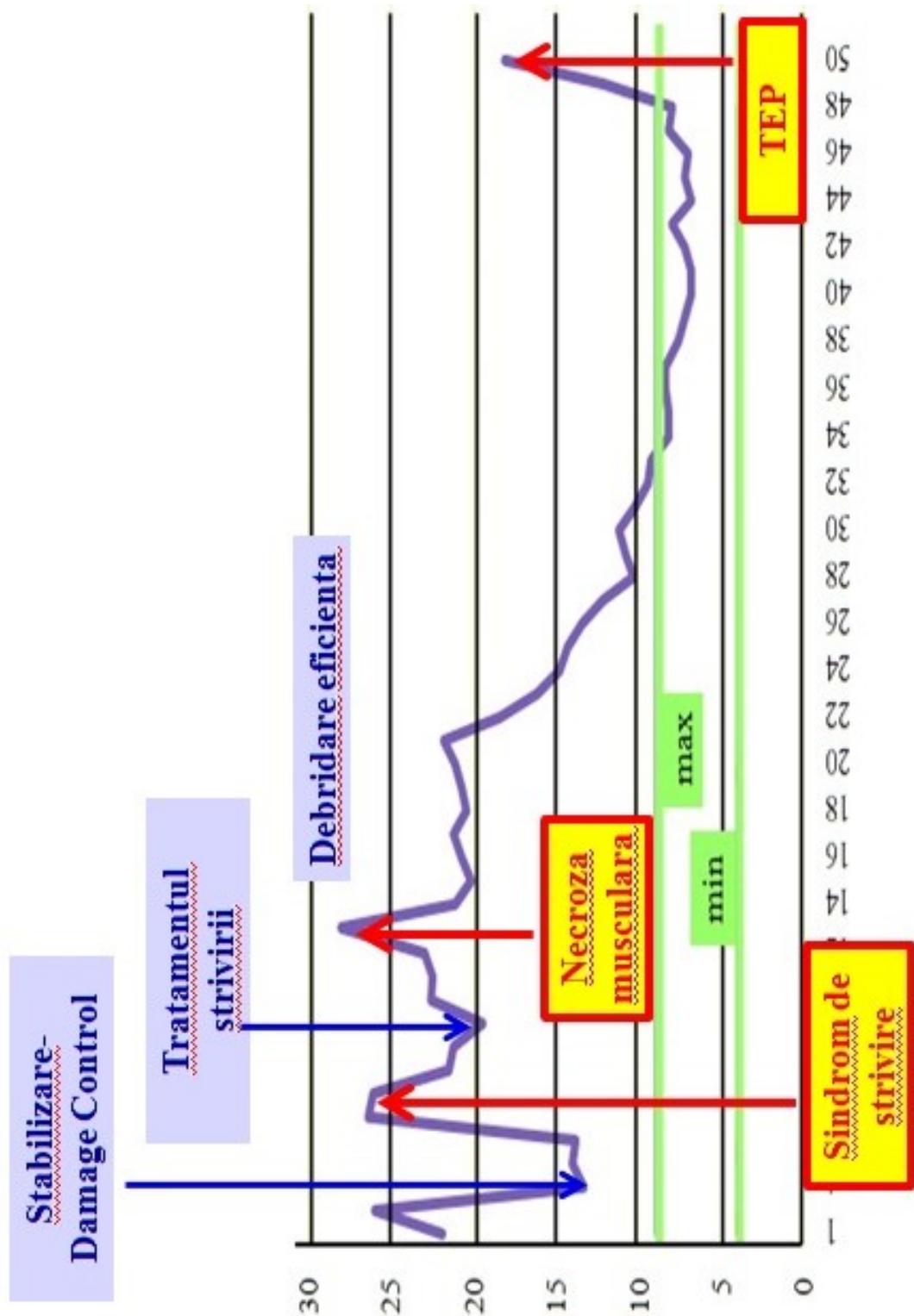


Figura 9.13- Evoluția valorii leucocitelor

Din analiza graficului valorilor leucocitelor reiese că, în cazul acestui pacient, acestea au reprezentat un marker fidel al evoluției pacientului, după cum urmează:

- Scăderea valorilor după tratamentul tip Damage Control constând în stabilizarea fracturilor demonstrează impactul acestui tratament asupra SIRS: atât fractura de femur (cu atât mai mult cu cât este bilateral), cât mai ales fractura instabilă de bazin, tip C, sunt leziuni cu potențial hemoragic major, deci triggeri ai inflamației sistemice; scăderea valorilor leucocitelor după oprirea sângerării prin stabilizarea fracturilor corespunde ghidurilor actuale care consideră fixarea acestor fracturi drept manevră de resuscitare

- Creșterea valorilor leucocitelor după constituirea sindromului de strivire demonstrează faptul că acesta a acționat ca un “second hit”, prin activarea mediatorilor inflamației;

- Scăderea valorilor leucocitelor după luarea deciziei terapeutice de fasciotomie largă și debridare extensivă confirmă faptul că aceasta a fost salutară, întrucât a fost luată într-un moment în care organismul (spre deosebire de starea inițială) nu numai ca a fost capabil să suporte această intervenție, dar a percepuit-o ca pe un gest terapeutic favorabil. Este necesar a fi subliniat că toate aceste intervenții s-au efectuat în condițiile unei trombocitopenii marcate, și a heparinoterapiei instituite pentru leziunea aortică inițială; cu toate acestea, nu numai că nu s-a produs o sângerare fatală, ci, dimpotrivă: efectuarea prin fixare externă minim-invazivă a stabilizării fracturilor atât intervenția de stabilizare a fracturilor, efectuată mini-invaziv, a fost salutară.

- Scăderea ulterioară progresivă a leucocitelor reflectă diminuarea sindromului inflamator sistemic și corespunde evoluției favorabile locale și generale a pacientului, până pe data de 01.11.2016 când survine complicația trombo-embolică pulmonară, cu valoare de “second hit”;

- Consecutiv acestui episod, leucocitele scad din nou, și se ia decizia continuării tratamentului leziunilor scheletice, astfel încât pe data de 28.11.2016, după reevaluarea imagistică a leziunilor osoase de la nivelul bazinului și membrelor inferioare, se practică reluarea stabilizării fracturii diafizare femurale drepte cu fixator extern, ablația fixatorului extern de bazin și sutura defect musculocutanat plagi coapsa față externă bilateral pe fire de așteptare; după aceste manopere terapeutice, leucocitele se mențin în limite normale

- O nouă creștere a valorii leucocitelor se înregistrează pe data de 09 dec, datorită unui episod diareic cu Clostridiumpusillum difficile ce se remite (cu negativarea toxinei) sub tratament, paralel cu scăderea valorilor leucocitelor, dar cu menținerea acestora la valori peste limitele

normale, motiv pentru care se ia decizia de temporizare a stabilizării definitive a fracturilor de femur

O evoluție similară a avut-o și trombocitemia, care, conform Figurii 9.14 a constituit un marker eficient de monitorizare, predictivă și stabilire a tratamentului. Având în vedere fenomenele descrise în subcapitolul dedicat Coagulopatiei post-traumatice,

Evoluția valorilor IL-6 și IL-8 dovedesc aceeași tendință: de creștere atunci când în evoluția pacientului intervine un potențial „second hit” și de scădere atunci când mecanismele de apărarea ale organsimului compensează stimulii pro-inflamatori, (Figura 9.15).

Dezechilibrul sistemic este reflectat și de Anion Gap-ul decelat în monitorizarea acestui caz (Figura 9.16), dar și de variațiile lactatului (Figura 9.17) care confirmă prezența unui sindrom inflamator prelungit, datorită severității traumei inițiale, dar la care este posibil să fi contribuit și faptul că stabilizarea leziunilor scheletice majore s-a realizat la peste 24 ore de la traumă.

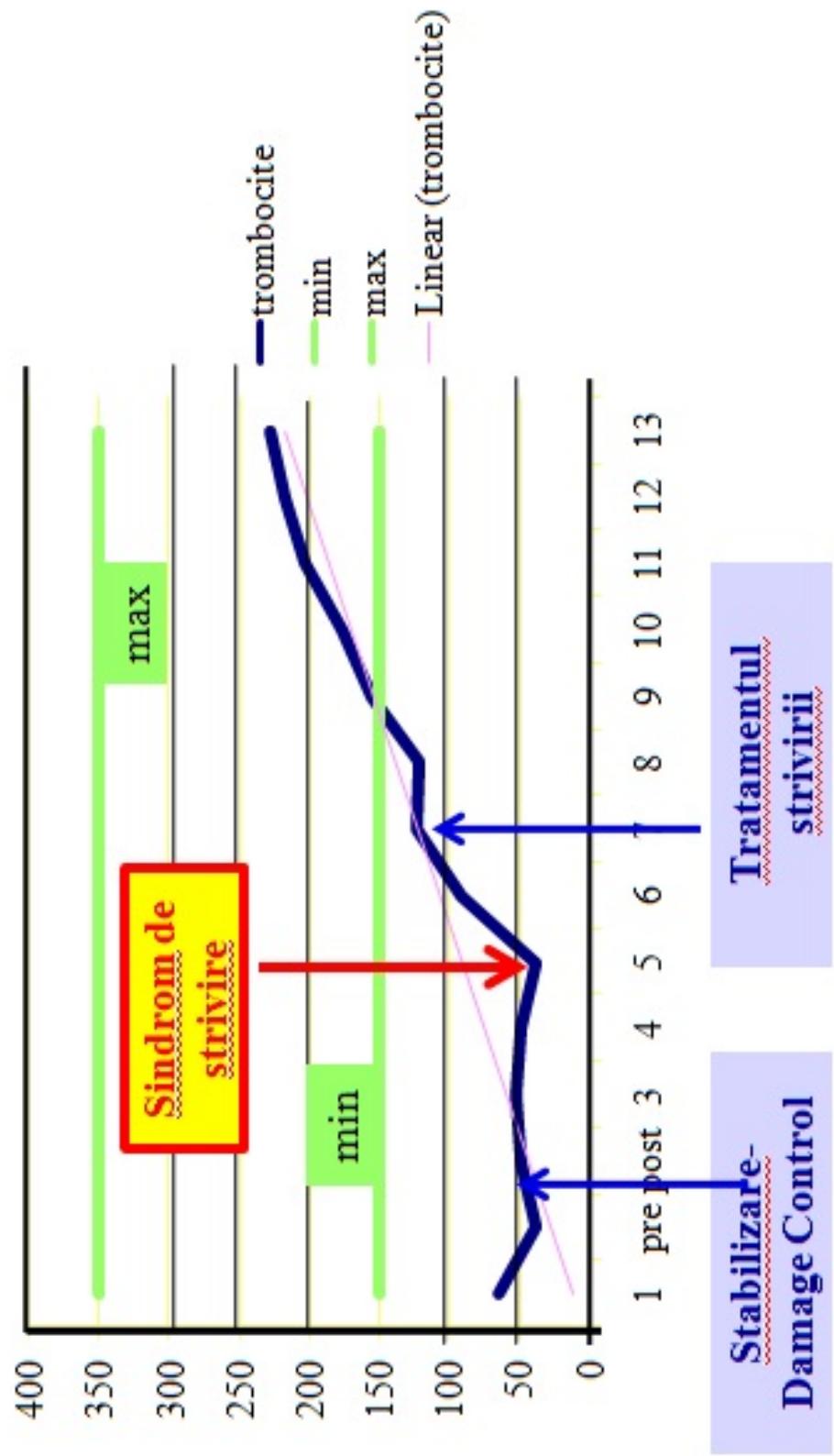


Figura 9.14- Evoluția valorilor trombocitelor

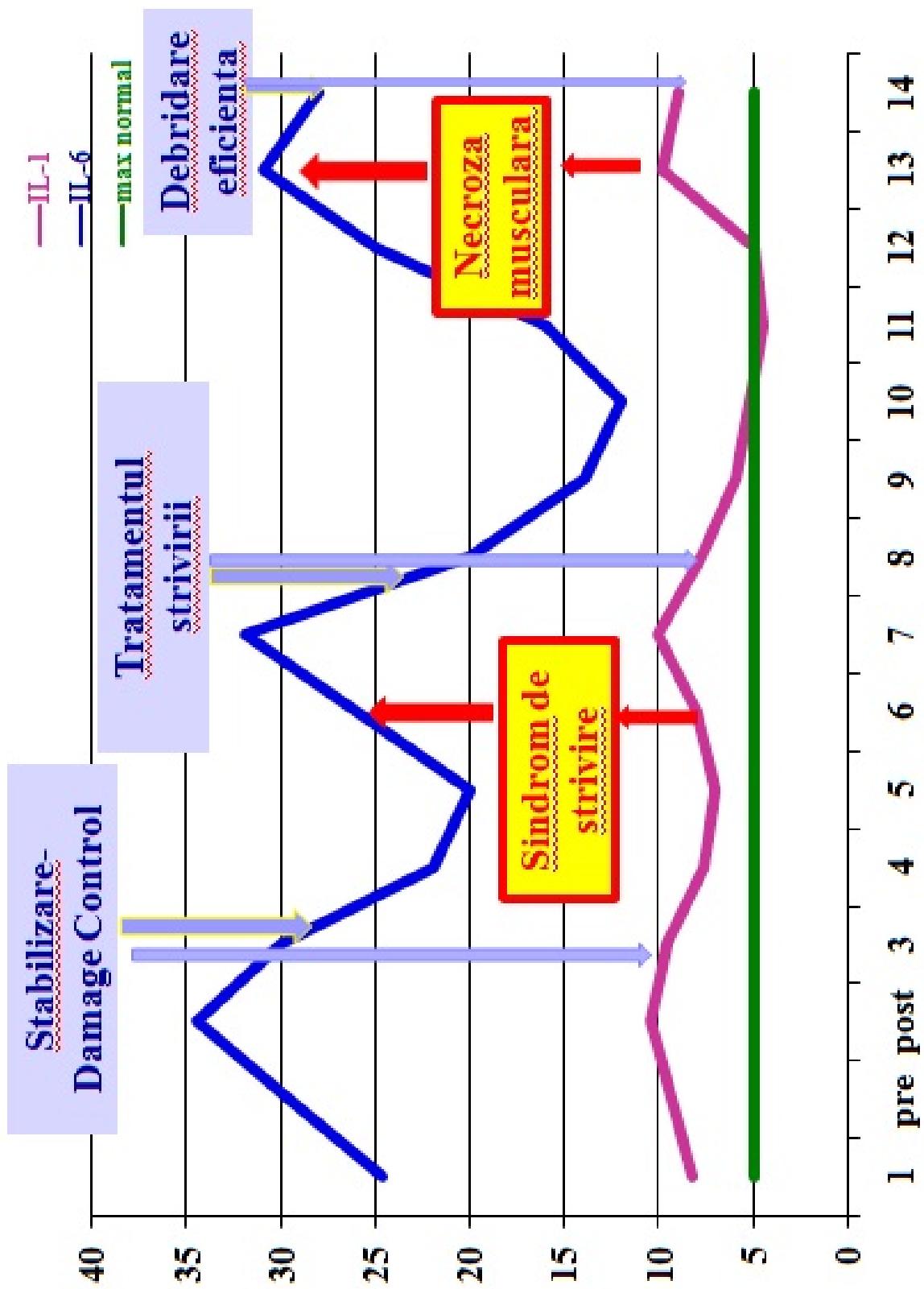


Figura 9.15- Evoluția valorilor IL-1 și IL-6

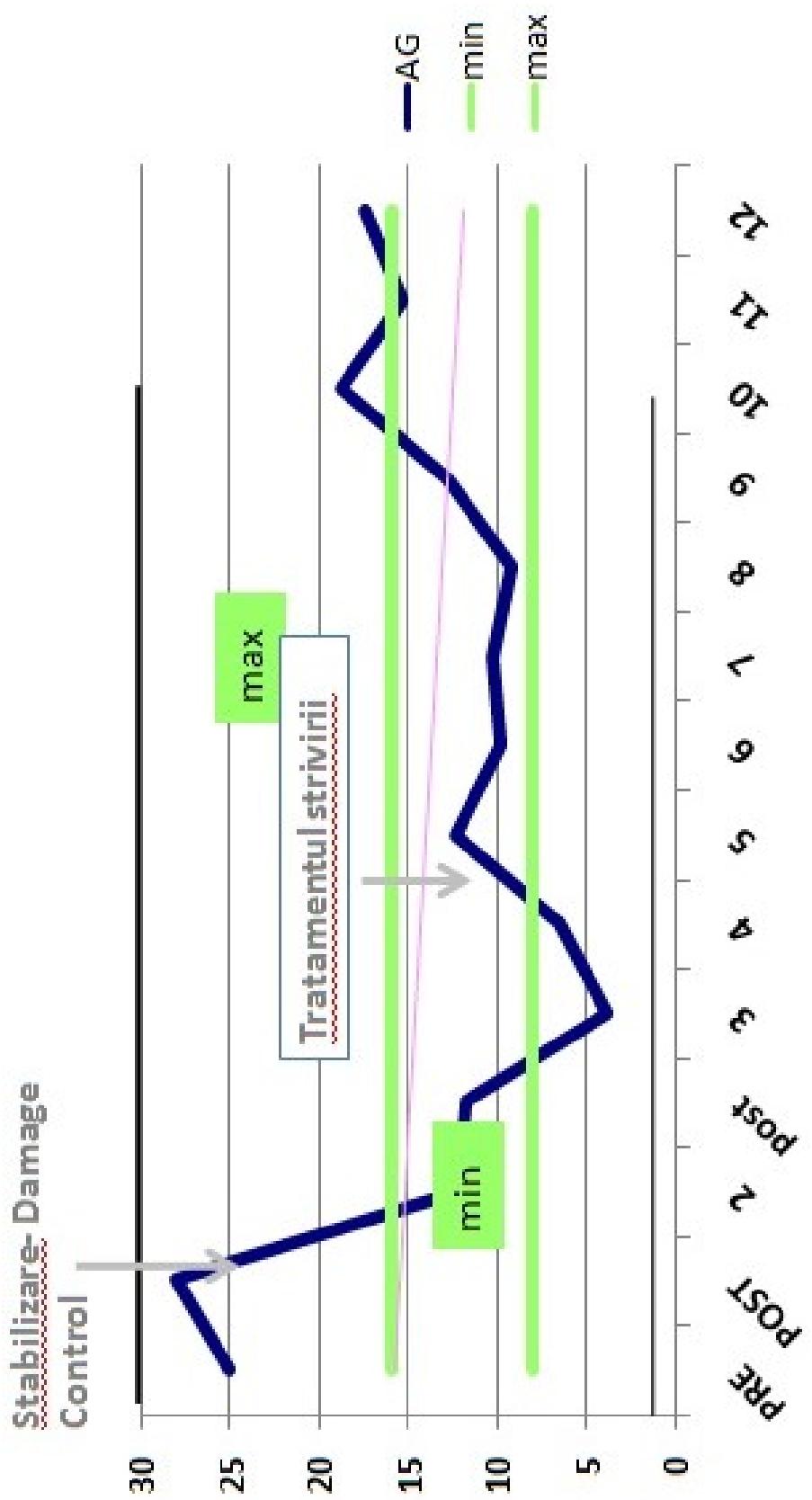


Figura 9.16- Variațiile Anion Gap-ului

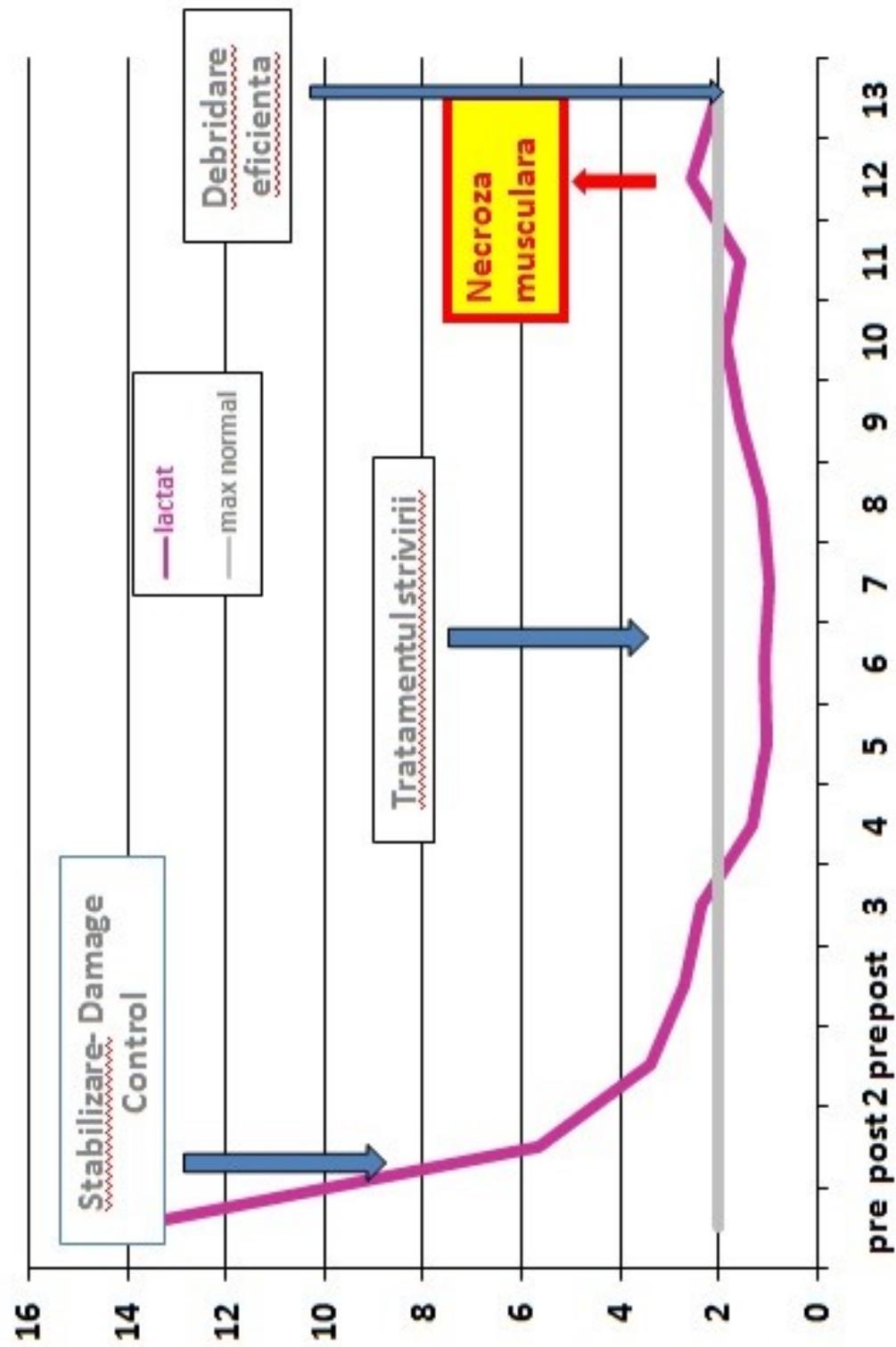


Figura 9.17- Variațiile lactatului seric

În evoluția acestui pacient, de menționat este faptul că toate aceste grafice demonstrează persistența unui sindrom inflamator, fapt ce a fost considerat de către echipă pluridisciplinară drept un indicator al unei faze catabolice prelungite, motiv pentru care s-a optat pentru temporizarea intervenției de stabilizare definitive DUPĂ remiterea sindromului inflamator; drept indicator pentru descrierea acestei etape evolutive au fost folosite reperele biochimice, demonstrând importanța acestora nu numai pentru monitorizarea pacientului, dar și pentru stabilirea tratamentului. Astfel, cu mare probabilitate, dacă stabilizarea definitivă s-ar fi efectuat în plin sindrom inflamator, aceste intervenții ar fi acționat ca un "second hit", înrăutățind semnificativ prognosticul pacientului.

Mai mult decât atât, la acest pacient trebuie remarcat un alt aspect: deși pacientul a fost anticoagulat (curativ) pe toata perioada internării (recomandarea fiind efectuată datorită leziunii cardiace și motivând faptul că nu au fost luate în discuție testele de coagulare), totuși valorile trombocitelor nu au fost influențate de adminisitrarea de lungă durată a heparinei, și, mai mult decât atât, chiar după conversia pe antivitamine K (după perioada inițială de tratament cu heparină, aceasta a fost conduita), acesta a dezvoltat o complicație tromboembolică majoră pulmonară; toate acestea dovedesc atât efectul asupra organismului, concordant cu severitatea traumatismului inițial, dar mai ales valoarea unei monitorizări corecte și a stabilirii etapelor terapeutice bazându-ne pe criterii obiective, aspect în care markerii biochimici au un rol fundamental.

Concluzii

1. Întârzierea stabilizării fracturilor cu impact hemodinamic major duce la declanșarea tuturor mecanismelor patologice, astfel încât intervenția se efectuează în plin sindrom inflamator
2. Afectarea coagulării în contextul politraumei poate avea forme diferite de manifestare - de la riscul crescut de sângeare datorită trombocitopeniei inițiale se poate ajunge la un status pro-trombotic, cu dezvoltarea inclusiv a emboliei pulmonare la distanță față de traumatism
3. Markerii biochimici pot ghida tratamentul, în sensul efectuării intervențiilor după remiterea sindromului inflamator, pentru a evita fenomenul de «second hit»

Caz 3. Markerii biochimici la un pacient politraumatizat indicând un “second-hit”

Pacient în vîrstă de 24 ani, internat în Spitalul Clinic de Urgență la 10 zile după ce a suferit un accident rutier (conducator al unei motociclete, a suferit o coliziune frontală cu un stâlp, la viteză mare); în Spitalul Județean cel mai apropiat s-a intervenit chirurgical în urgență pentru:

- Ruptură de splină- s-a practicat splenectomie
- Ruptură de ficat – s-a practicat hepatorafie
- Ruptură de arteră subclavie stângă- s-a practicat arterioplastie cu proteză vasculară

Ulterior, starea pacientului s-a deteriorat progresiv, cu evoluția spre anurie și ARDs, ulterior MSOF, motiv pentru care pacientul este transferat la Spitalul Clinic de Urgență.



Figura 9.18- Pacient politraumatizat, 10 zile post-traumatic, MSOF

Evaluarea inițială (clinică și paraclinică- de laborator și imagistică, inclusiv CT cerebral și toraco-abdomino-pelvin) a evidențiat:

- Pacient instabil hemodinamic (TAs= 80 mmHg), intubat, anuric (sub 200 ml/24 ore), cu cicatrici post-laparatomie și drenaj abdominal activ; tub de pleurostoma stânga activ (Figura 9.18)

- Membrul inferior drept immobilizat în atelă pelvi-podală, parțial eficientă, cu plagă supra-rotuliană contuză, cu aspect de cicatrizare defectuoasă (Figura 9.19), din care se recoltează probe pentru examen bacteriologic; traumatism grav prin strivire cu fractură de diafiză femurală, AIS=4



a

b

c

Figura 9.19 – Fractură de femur drept (a); plagă contaminată suprapatelară (b, c)

- Membrul superior stâng - hematorm fosa claviculară stângă, plăgi multiple și leziuni superficiale prin strivire (Figura 9.20)
- TCC grav cu hemoragie cerebrală, edem cerebral difuz accentuat, cu fine sufuziuni hemoragice ponto-mezencefalice și lamă hemoragică pe cortul cerebelos, hematoame epicraniene voluminoase bilaterale. Fracturi ale piramidei nazale cu prezență de sânge în celulele etmoidale și în sinusurile paranasale.
- Fracturi costale bilaterale cu hemopneumotorax bilateral, pentru care se montează și pleurostomie dr AIS=4; fracturi costale multiple bilaterale, cu infundare la nivelul hemitoracelui stâng postero-lateral. Condensări pulmonare declive bilaterale ce interesează lobii inferioi. Lobii superioi prezintă tulburări ventilatorii discrete. Lichid plerual drept de 4,5cm. Mediastin ușor largit, infiltrat.
- Contuzie hepatică. Coada pancreatică cu discret edem postcontuziv. Ușoară îngroșare a peretelui unghiului hepatic al colonului, cu infiltratie hematică perilezională, probabil post contuzivă
- Fractură tasare a corpului vertebral T5 și fisura apofizei articulare inferioare drepte T4, fără modificări de ax și fără fragmente deplasate în canalul rahidian. De asemenea se constată fracturi de apofize spinoase C7 și T1.



Figura 9.20- Fractură humerus stâng- radiografie (a) și aspect clinic (b); abordul supraclavicular stâng (c)

Parametrii biologici la internare arată prezența următoarelor elemente patologice:

- SIRS: leucocitoza $19.400 \times 1000/\mu\text{L}$, trombocitopenia ($69000/\text{mm}^3$), VSH 60mm/h
- anemie (7.2g\% Hb),
- semne de insuficiență renală acută: creatinina 4.21 mg/dl , uree 84 mg/dl
- sindrom de strivire $\text{CK} > 20000\text{U/l}$, hiperkalemie 6.71 mmol/l

Datorită severității lezonale, s-a început tratamentul în urgență, având drept scop primar supraviețuirea pacientului, constând în măsuri cu caracter interdisciplinar, incluzând:

- Compensarea hipoxiei și anemiei- administrarea de transfuzii imediat după internare
- Restabilirea funcției renale- pentru care s-a practicat dializa
- Susținerea funcțiilor vitale
- Stabilizarea fracturii de diafiză femurală, întrucât, așa cum s-a aratat în Partea Generală, la astfel de pacienți, aceasta este o manoperă resuscitativă, deci cu indicație absolută; având în vedere caracteristicile pacientului, s-a ales o procedură de tip Damage Control, constând în reducerea încisă sub control RxTV și stabilizarea cu Fixator Extern (Figura 9.21 a), ulterior, aceeași metodă a fost folosită și pentru fractura de humerus, din aceleași considerente legate de interacțiunea metodei de stabilizare cu perturbările sistemic post-traumatic; stabilizarea humerusului s-a efectuat în ziua a 3a, întrucât imobilizarea nu numai că nu era contentivă, dar risca să producă leziuni suplimentare la nivelul inciziei clavicular, precum și deschiderea secundară a fracturii; la acestea s-au adăugat și necesitatea asigurării unui nursing eficient al pacientului, care prezinta leziuni multiple, fiind în același timp expus la toate complicațiile datorate imobilizării; este de remarcat că nu s-a produs o augmentare a sindromului inflamator după nici una dintre aceste intervenții, constantele biologice păstrându-se în parametrii zilei anterioare, chiar cu:

- ușoară scădere a leucocitelor
- ușoară creștere a trombocitelor
- scăderea COT, GPT, K, CK

Se poate astfel afirma că intervențiile de stabilizare osoasă efectuate după principiul Damage Control și-au atins scopul, acela de diminuare a stimulilor nociceptivi și hemoragici fără a produce perturbări semnificative asupra homeostaziei organismului.

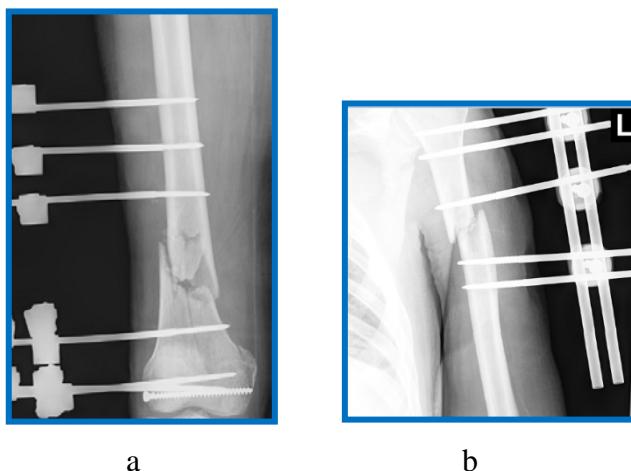


Figura 9.21 – Damage Control în stabilizarea fracturilor- femur (a) și humerul (b)

În cele ce urmează va fi prezentat acest caz nu din prisma intervențiilor propriu-zise, ci a corelației între markerii biochimici și evoluția pacientului. Astfel, în Tabelul 9.4 sunt prezentate principalele constante biologice monitorizate, cu semnificație pentru tema aleasă.

De asemenea, în vederea identificării mai facile a acestor corelații, au fost reprezentate grafic evoluția valorii leucocitelor (Figura 9.22) și a trombocitelor (Figura 9.23).

În primele zile, evoluția a fost dificilă, având în vedere că pacientul a fost tratat în spitalul nostru nu imediat post-traumatic, ci în plin SIRS complicat cu MSOF. Concordant cu aceasta, s-a constatat că au existat inițial și valori crescute ale leucocitelor, transaminazelor, ureei, creatininei (insuficiență renală acută), potasiului, CK simultan cu scăderea inițială a trombocitelor. Ulterior, datorită intervențiilor terapeutice eficiente, se constată atât evoluția spre normalizare a constantelor biologice, cât și îmbunătățirea statusului pacientului.

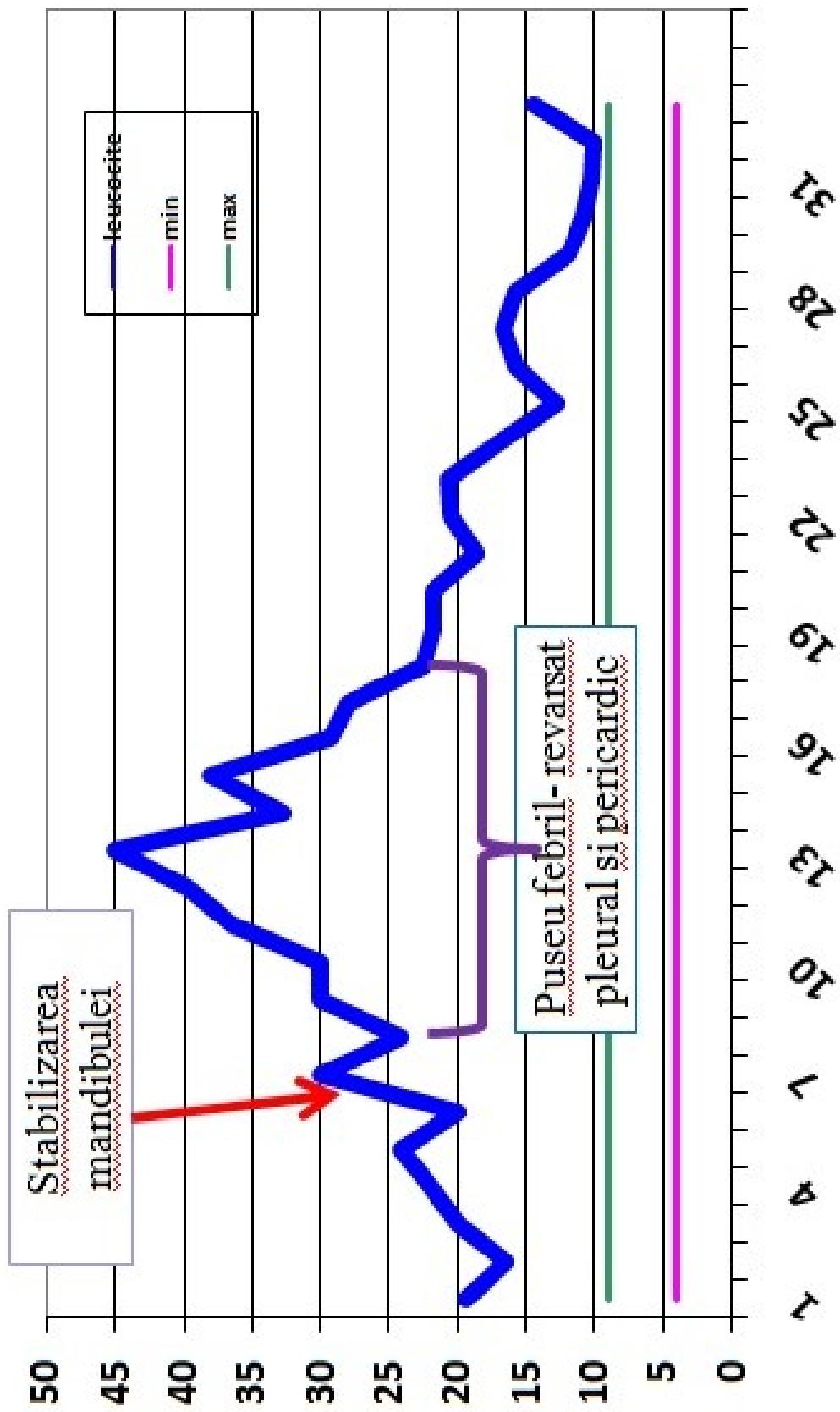


Fig 9.22 - Evoluția valorii leucocitelor

Astfel, în primele zile, starea pacientului a fost stationar gravă, iar CTul efectuat în ziua a 4a relevă:

- minima lamă sangvină pe cortul cerebelos. Arie hipodensă întinsă difuză delimitată, cu aspect ischemic la nivelul emisferului cerebelos stâng; hemosinus etmoido-maxilar și sfenoidal
- infiltrăția difuză a peretelui toracal antero-lateral stâng, emfizem subcutanat moderat; acumulări lichidiene pleurale bilaterale cu grosime de 2-3 cm și condensări alveolare cu bronhogramă aerică la nivelul lobilor inferiori pulmonari
- minim edem postcontuziv la nivelul cozii pancreasului și o foarte fină lamă de lichid în jurul acestuia

În ziua a 6 a se practică stabilizarea mandibulei – procedura s-a efectuat pe un abord extensiv, dată fiind leziunea complexă; din punct de vedere al răsunetului sistemic, se poate constata creșterea evidentă a leucocitelor, urmată de o pantă ascendentă până la valoarea maximă (în timpul perioadei febrile), în ziua a 14a, când se efectuează CT pentru reevaluare, care arată:

- Persistența leziunilor cerebrale
- Pleurezie dreaptă cu grosime medie de 4,7 cm.
- Pleurezie stângă multiplu închistată, posibil infectată; pahipleurită stânga
- Modificări de contuzie pulmonară bilaterală
- Lamă de lichid pericardic cu grosimea maximă de 2,3 cm.
- Fractură cu minimă deplasare proces spinos C7, T1, T2, T3. Fractură cominutivă corp vertebral T5 fără deplasare de fragmente în canalul rahidian. Fractură proces transvers T2 .
- pseudochist pancreatic.
- aspect de insuficiență renala acută- măririle de volum, parenchim îngroșat, cu nefrogramă palidă, cu absența diferențierii cortico-medulare.

Așa cum se poate observa în figura anterioară, acesta este momentul care coincide cu maximul valorii leucocitelor, de aprox 45.000/mm³, după care, cu excepția unui croset în ziua a 16a, numărul acestora începe să scadă. Coroborat cu această scădere, în ziua a 19a, se observă o evoluție net pozitivă a leziunilor cerebrale și aspect staționar al leziunilor toraco-abdominale:

- condensări pulmonare declive bilaterale, ce interesează lobii inferiori pulmonari

- lichid pleural bilateral, în cantitate medie în dreapta și mică în stânga
- lichid pericardic cu grosimea de 1,2 cm.
- minimă cantitate de lichid peritoneal.
- rinichi mari cu parenchim gros, fără dilatație de căi excretorii.
- pseudochist pancreatic

Evoluția valorilor leucocitelor corelată cu acest eveniment pune un semn de întrebare referitor la impactul sistemic al stabilizării mandibulei: creșterea leucocitelor, care a persistat fără să aibă o altă explicație, poate fi consecința intervenției chirurgicale în sfera BMF, intervenție care a depășit posibilitățile de apărare ale organosmului, acționând, așadar ca un “second hit” deoarece a fost triggerul reluării sindromului inflamator.

Aceeași evoluție au avut-o și trombocitele, concordant cu cea a pacientului; inițial, trombocitopenia a fost decelată în contextul SIRS-ului, apoi valorile au crescut progresiv, depășind cu mult valorile normale, apărând trombocitoza; se constată că a existat un platou în jurul zilei a 19-a, concordant cu valorile leucocitelor, apoi valorile trombocitelor scad progresiv; trebuie menționat că secreția traheală a evidențiat un *Acinetobacter baumanii*, și că între zilele 9-21 pacientul a dezvoltat intermitent pusee febrile; hemocultura nu a evidențiat germeni, dar aceste aspecte trebuesc descrise întrucât au legătură cu evoluția ulterioară a pacientului.

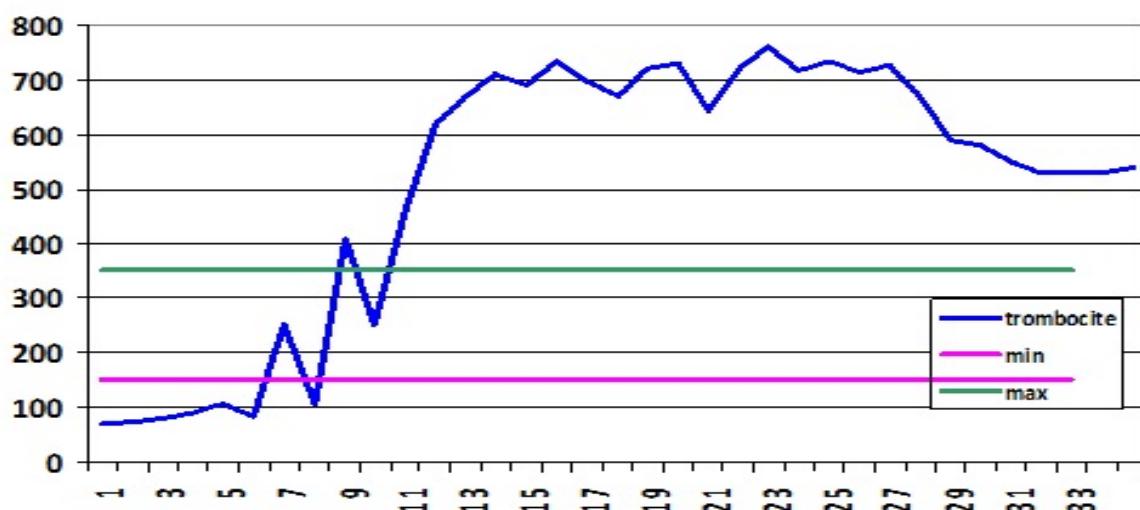


Figura 9.23- Evoluția trombocitelor

După externare, pacientul a fost trimis într-un serviciu de recuperare, unde, după 3 săptămâni, dezvoltă un sindrom infecțios acut, cu tamponadă pericardică; a fost transferat

urgent într-un serviciu de chirurgie cardio-vasculară, unde s-a practicat pericardiotomie; sindromul febril a persistat, asociat cu disfuncție respiratorie, motiv pentru care a fost transferat înapoi în spitalul nostru. Evaluarea clinică și imagistică a relevat pericardită septică, mediastinită, cu hemoculturi pozitive cu Stafilococ Meticilino-rezistent (MRSA); datorită instalării insuficienței respiratorii acute, s-a practicat toracotomie, pleurectomie stânga, pleurostomie dreapta, pericardiotomie, cu evauarea puroiului; atât în pericard, cât și în pleură identificându-se același germene, MRSA (aceeași tulpină, conform evaluării medicului specialist microbiolog) identic cu cel din hemocultură.

Evoluția a fost favorabilă, dar lentă; datorită persistenței sindromului inflamator, stabilizarea definitivă a fracturilor a fost amânată aprox 10 luni; la 4 luni de la fixarea centromedulară a femurului. La 4 luni după această operație, deci la aproape 1 an de la traumatism, survine o infecție respiratorie acută, interpretată drept comunitară, dar consecutiv căreia apare o supurație acută la nivelul femurului, necesitând extragerea materialului, asanarea chirurgicală și stabilizarea cu fixator extern până la vindecarea infecției; datorită osteitei, fixatorul a fost menținut ca metadă de stabilizare definitivă, iar vindecarea a fost mult întârziată.

Faptul că germenul care a reprezentat agentul etiologic al supurației osoase a fost același, MRSA, realizează clar legătura între cele două fenomene septice, ridicând întrebarea în ce măsură sindromul inflamator prelungit a fost un factor de natură să indice susceptibilitatea crescută la sepsis.

constanta	normal	Ziua 1	2	3	4	5	6	7
Hb	12.6-17.2 g/dl	10.70	10.50	10.10		8.70	8.40	8.9
Leuc	4-9 $\times 10^3 \mu\text{l}$	19.4	16.5	20		24.20	20	30.00
PLT	150-350 $\times 10^3 \mu\text{l}$	69	72	80		106	83	252
INR	0.81-1.16	1.10	1.22	0.96	0.96	1.00	1.05	1.03
APTT	24-36.5	27.70	73.30	43.40	3.46	56.40	46.40	49.20
Glu	75-110 mg/dl	146	127	113		123	123	114
GOT	14-50U/l	1294	1261	1043	852	969	809	607
GPT	21-72 U/l 10-45 U/l	277	395	244	170	161	195	117
Uree	19-43 mg/dl	84	93	68		76.8	71.9	102
Creat	0.7-1.4 mg/dl	4.21	4.90	3.22	4.12	3.16	3.03	3.15
K	3.5-5 mmol/l	6.71	6.48	4.01	6.40	3.46	3.45	3.55
CK	55-170 U/l	>20000	>14.000	>20000	17767	14000	18573	4820
CKMB	10-16U/l	1487	>2000	>300	256		1500	257

Tabelul 9.4 – Evoluția parametrilor biohimici (a)

	normal	8	9	10	11	12	13
Hb	12.6-17.2 g/dl	8.7	7.10	8.90	8.00	7.60	7.50
Leuc	4-9 $\times 10^3 \mu\text{l}$	24.2	30	30	36.56	39.8	45.10
PLT	150-350 $\times 10^3 \mu\text{l}$	106	410	252	460	619	670

INR	0.81-1.16	1.00	1.14	1.03	1.10	1.12	1.14
APTT	24-36.5	56.4	29.30	49.2	29.10	38.9	59.60
Glu	75-110 mg/dl	123	71	114	69	118	137
GOT	14-50U/l	969	223	607	114	85	75
GPT	10-45 U/l	161	47	117	22	16	11
Uree	19-43 mg/dl	76.8	181.20	102	231.80		176
Creat	0.7-1.4 mg/dl	3.16	4.42	3.15	4.74	4.14	3.11
K	3.5-5 mmol/l	3.46	3.56	3.55	4.34	5.14	4.25
CK	55-170 U/l	14000	1116	4820	684		859
Bilirubina totala	0.3-1.2 mg/dl		4.61		3.25		1.46
Bilirubina directa	0.0-0.4 mg/dl		4.14		2.78		1.16
	normal	15	16	17	18	19	20
Hb	12.6-17.2 g/dl	9.5	8.4	7.8	8.7	8.3	7.7
Leuc	4-9 x10 ³ µl	38.2	29.30	32.3	28	22.6	21.9
PLT	150-350 x10 ³ µl	689	732	696	670	718	730
INR	0.81-1.16	1.09	1.14			1.14	1.34
APTT	24-36.5	53.1	28.50	47.7	31.5	31	34.6
Glu	75-110 mg/dl	122	82		93		71
GOT	14-50U/l	59	51	48	56	48	
GPT	10-45 U/l	11	9	8	22	7	
Uree	13-43 mg/dl		207.8	163.3	202	207.2	222.4

Creat	0.7-1.4 mg/dl	3.10	5.24	3.21	4.25	4.15	4.40
K	3.5-5 mmol/l		5.01	4.20	5.15	4.76	5.14

Tabelul 9.4 – Evoluția parametrilor biohimici (c)

	normal	22	23	24	25	26	27	28
Hb	12.6- 17.2 g/dl	9.2	9.2	9	9	9.10	9.00	8.90
Leuc	4-9 $\times 10^3 \mu\text{l}$	18.9	20.5	20.8	16.9	12.8	15.8	16.7
PLT	150-350 $\times 10^3 \mu\text{l}$	718	760	716	732	712	726	671
INR	0.81- 1.16		1.87	2.13			2.27	2.30
APTT	24-36.5	35.6	35.9	37.1		36.70	35.90	35.8
Glu	75-110 mg/dl	96		88	85	104	96	88
GOT	14- 50U/l		49	50		41	41	44
GPT	21-72 U/l		22	21		21	12	18
Uree	13-43 mg/dl	261	250	209	155.2	175	140	105
Creat	0.7-1.4 mg/dl	3.28	2.72	1.96	1.66	1.35		0.99
K	3.5-5 mmol/l	4.73	4.21	3.6	4.31	4.92	4.22	4.49

Tabelul 9.4 – Evoluția parametrilor biohimici (d)

	normal	29	30	31	33	34	35
Hb	12.6- 17.2 g/dl	8.10	8.20	8.3	8.00	8.5	8
Leuc	4-9 $\times 10^3 \mu\text{l}$	15.7	12	10.9	10.30	10.10	14.5
PLT	150-350 $\times 10^3 \mu\text{l}$	589	580	549	529	528	538
INR	0.81- 1.16	2.15	2.00	1.56	1,64	1.48	
APTT	24-36.5	34.2	34.80	33.9	34.40	33.8	
Glu	75-110 mg/dl	98	82	85	77	84	95
Uree	13-43 mg/dl	85	69	43.5	37.70	26.2	32
Creat	0.7-1.4 mg/dl	0.87	0.96	1.02	1.13	0.93	0.7
K	3.5-5 mmol/l	3.94	3.87	4.21	4.15	3.63	3.89

Tabelul 9.4 – Evoluția parametrilor biohimici (e)

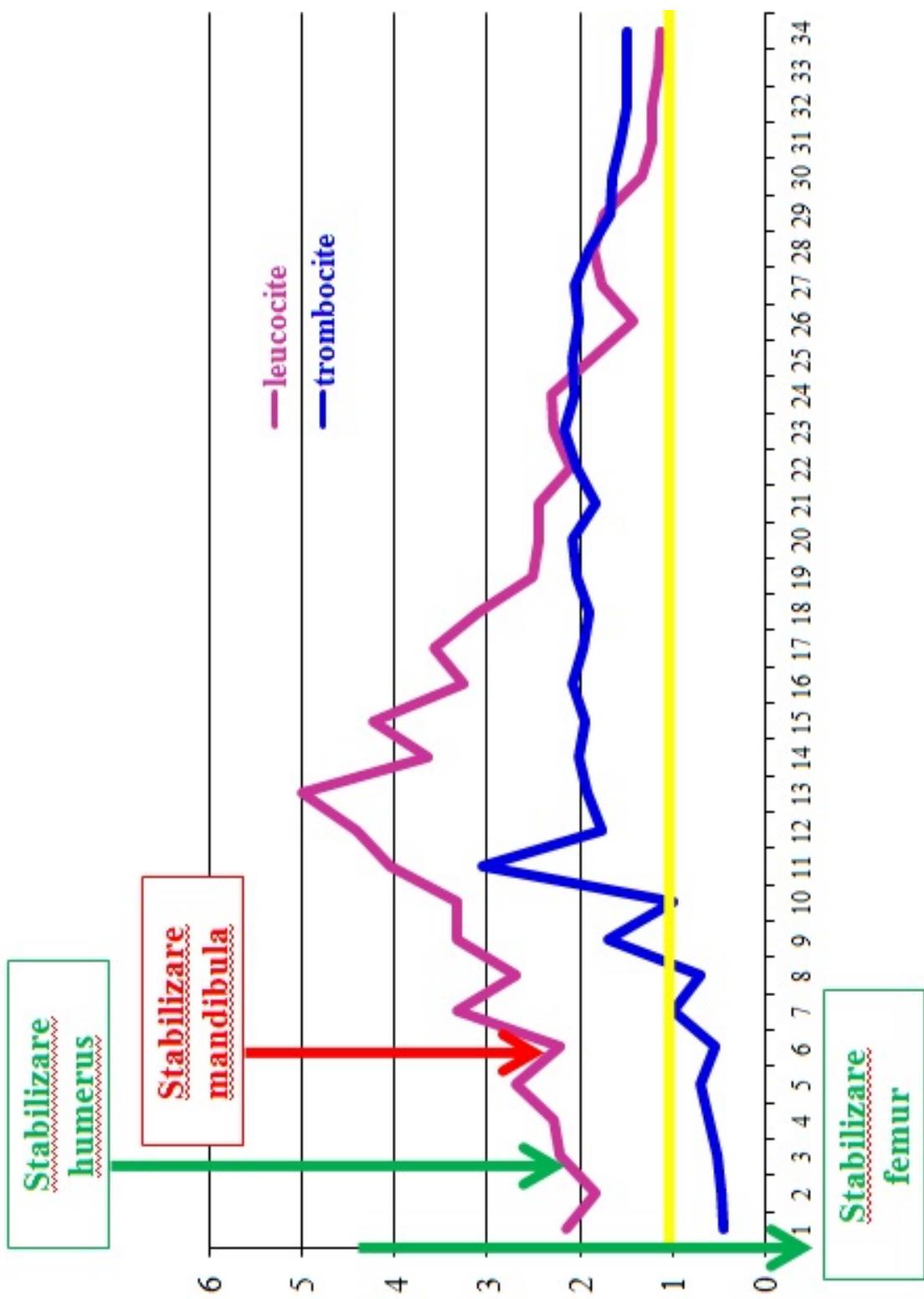


Figura 9.24 - Evoluția comparativă a leucocitelor și trombocitelor

În ceea ce privește evoluția parametrilor biochimici, sunt interesante de urmărit nu numai valorile absolute, ci și cele relative; graficul de mai jos compară evoluția raportului între valoarea absolută a leucocitelor și a trombocitelor cu valoarea normală a acestor parametri; pentru valorile sub normal s-a facut raportul între acestea și valoarea minima a intervalului normal, iar pentru maxime, între valoarea absolută a parametrului de analizat și maximul valorii normale a acesteia. Din acest grafic se observă faptul că:

- ambii parametri (atât leucocitele, cât și trombocitele), au avut o evoluție paralelă cu cea clinică a pacientului, ceea ce reflectă contribuția sindromului inflamator la patogenia politraumei; valorile trombocitelor, inițial scăzute, cresc brutal și demonstrează evoluția coagulopatiei post-traumatice; de la trombocitopenia initială, valorile au crescut, depășind maxima, ceea ce trebuie corelat și cu evoluția septică ulterioară

- ambii parametri au avut valori crescute același interval lung de timp, dacă trombocitele s-au normalizat după aprox 5 săptămâni (la externare), leucocitele nu atinseseră nici atunci valorile normale, element care, de asemenea, poate fi pus în legătură cu sepsisul ulterior

Concluzii

Acest caz ilustrează câteva elemente de bază:

- Tratamentul politraumei trebuie adaptat la momentul evolutiv al pacientului; odată instalate complicațiile sistemic, evoluția pacientului este mult mai dificilă; acest fapt poate fi explicat prin dezechilibrul creat între mecanismele pro și anti-inflamatorii, care necesită un interval mult mai mare de timp pentru echilibrare în aceste circumstanțe

- Inducerea unui fenomen de tip "second hit" este obiectivată de parametrii biochimici, ce pot fi considerați astfel markeri sensibili nu doar ai evoluției pacientului, dar și ai eficienței manevrelor terapeutice. Acest caz poate constitui un exemplu de "second-hit", în care sindromul inflamator a fost posibil re-initiat de intervenția chirurgicală din sfera BMF; fără a exista recomandări clare, consensul în acest moment este de a ierarhiza prioritățile și de a efectua intervențiile în ordinea necesității lor: întâi cele cu risc vital imediat, apoi cele cu indicație de urgență, și abia după stabilizarea pacientului, pe cele care se adresează altor leziuni.

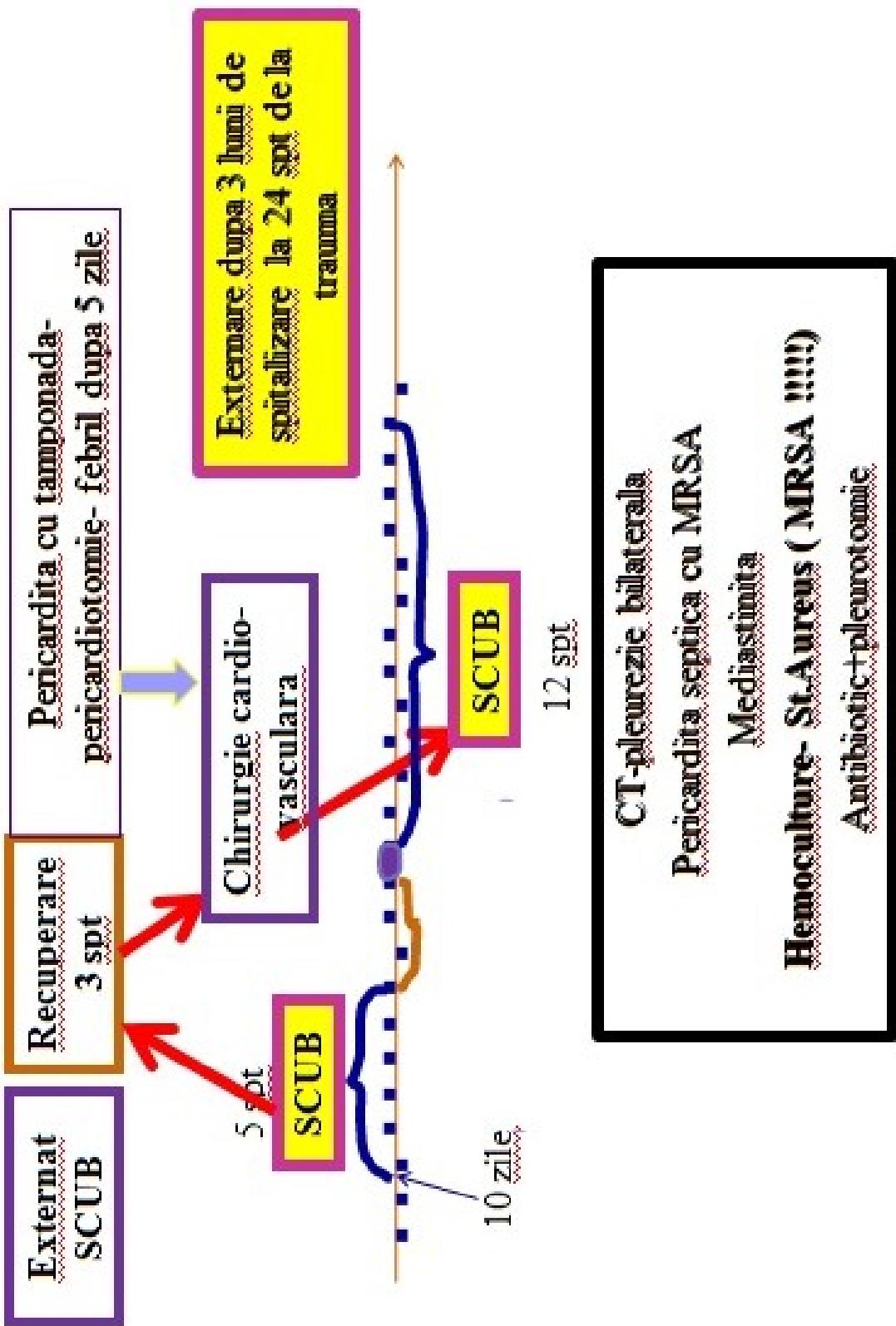


Figura 9.25- Evoluția clinică reflectată de markerii biochimici

- În acest context se ridică întrebarea dacă planning-ul terapeutic al acestui pacient ar fi putut fi îmbunătățit, astfel încât să nu apară această reinșiere a sindromului inflamator.
- Persistența timp îndelungat a valorilor anormale ale unor parametri specifici sindromului inflamator poate constitui o indicație pentru existența unui risc crescut de instalare a unor complicații, ceea ce are consecințe directe în sensul monitorizării continue a pacientului până la remisiunea completă a sindromului inflamator.

Caz 4- Markeri biochimici la pacient la care markerii biochimici au impus tratamentul de tip Damage Control

Pacient în vîrstă de 27 ani, este internat în Spitalul Clinic de Urgență la 4 zile după un accident rutier (șofer); a fost inițial tratat în spitalul teritorial, unde s-au efectuat «Life saving measures», și apoi laparotomie mediană pentru leziunile abdominale - rupturi multiple de mezenter și mezosigmoid și ruptură de perete sigmoidian pentru care s-a practicat laparotomie mediană, cura chirurgicală a leziunilor și drenaj peritoneal multiplu (Douglas, subhepatic și epigastru). S-au diagnosticat de asemenea traumatism toracic și crano-cerebral și pacientul a fost menținut intubat și ventilat, cu suport circulator.

Datorită complexității leziunilor asociate și episoadelor intermitente de instabilitate hemodinamică, a fost transferat la Spitalul Clinic de Urgență București intubat, ventilat, cu drenaj abdominal (Figura 9.26). La internare primul obiectiv a fost decelarea potențialelor cauze de instabilitate hemodinamice, întrucât leziunile viscerale abdominale erau stabilizate. În această situație, existau următoarele posibilități care să explice instabilitatea hemodinamică:

- Traumatismul cranian
- Traumatismul toracic
- Traumatismul de bazin

După evaluare interdisciplinară complexă și CT cerebral și toraco-abdomino-pelvin se pune următorul diagnostic de internare:

POLITRAUMATISM PRIN ACCIDENT RUTIER VECHI DE 5 ZILE. TRAUMATISM CRANIO-CEREBRAL MINOR NIVEL 0. TRAUMATISM TORACIC CU FRACTURI ARC COSTAL C5-C7 STG. HEMOTORAX MINIM BILATERAL. TRAUMATISM ABDOMINAL. STATUS POST HEMOPERITONEU PRIN RUPTURI MULTIPLE DE MEZENTER ȘI MEZOSIGMOID ȘI RUPTURI ALE PERETELUI SIGMOIDIAN (OPERAT 10.12.2015). FRACTURĂ COMPLEXĂ DE BAZIN - DISJUNCȚIE SACROILIACĂ DREAPTA. FRACTURĂ ARIPA SACRATĂ DREAPTA. DISJUNCȚIE PUBIANĂ. FRACTURĂ COTIL STÂNG. FRACTURĂ AMBE OASE ANTEBRĂȚ STÂNG CU DEPLASARE.



Figura 9.26- Aspect clinic la internare

Evaluarea inițială prin CT toraco-abdomino-pelvin evidențiază:

- Disjuncție importantă articulație sacro-iliacă dreaptă;
- Disjuncție importantă pubiană; fractură ram ischio-pubian drept, fără deplasare; fractură cominutivă cotil stâng;
- Fractură arc costal lateral C5 și C7 stânga.
- Lichid pleural bilateral cu grosime de până la 1,4 cm, predominant stâng.
- Condensări pulmonare bazal posterior bilateral.

În Figura 9.27 se observă prezența afectării pulmonare bilaterale, cu revărsat sanguinolent realizând aspectul de hemotorax, precum și unul dintre tuburile de dren (abdominal superior).



Figura 9.27- Leziunile toraco-abdominale evidențiable pe CT

În momentul sosirii la Spitalul Clinic de Urgență, pacientul este stabil hemodinamic și se menține în acest mod; diagnosticul de politraumatism este pus pe baza prezenței leziunilor multiple dintre care cel puțin două au potențial vital (leziunile abdominale, cele toracice și de bazin); în ceea ce privește traumatismul de bazin, manoperele de compresiune laterală și antero-posterioră, cât și evaluarea CT confirmă instabilitatea bazinului, ceea ce necesită tratament. (Figura 9.28)

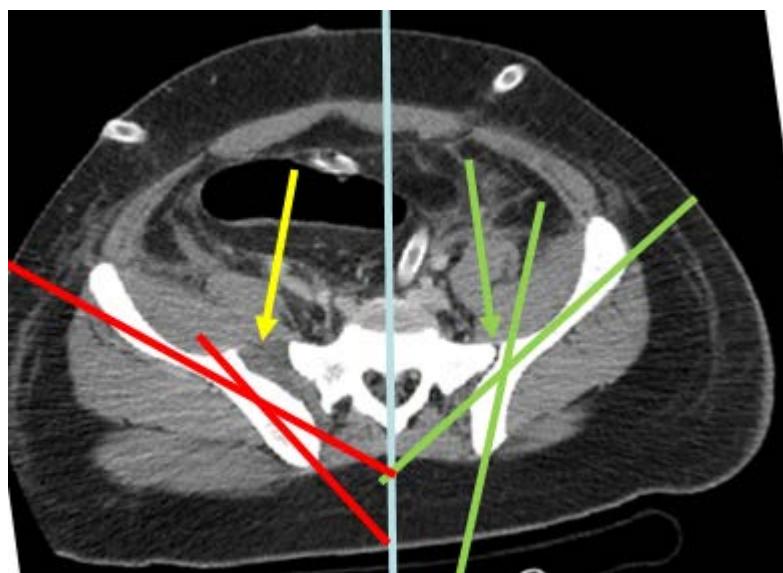


Figura 9.28 -Leiuznile pelvine (CT)

Având în vedere faptul că pacientul este stabil hemodinamic, în alegerea metodei de stabilizare a bazinului se poate ridica problema folosirii ETC. Evaluarea paraclinică, însă, evidențiază:

- Leucocite 19.800/mm³
- Trombocite PLT 363.000/mm³
- VSH 50 mm/h
- PCR 15 mg/L (val max 1 mg/L), deci un sindrom infalamator în plină desfasurare.

De asemenea, se recoltează probe pentru evaluarea IL, rezultatele fiind:

- IL-1: 6.5 pg/ml (valoare maximă 5 pg/ml)
- IL-6: 8.8 pg/ml (valoare maximă 5 pg/ml)

Aceste rezultate trebuie interpretate în contextul în care au trecut deja 5 zile de la traumatism, moment în care, în situația unei evoluții favorabile, valorile IL-1 ar fi trebuit să fi revenit la normal, iar valorile IL-6 să fie aproape normale ținând cont de faptul că, în

decursul unei evolutii fiziologice, sindromul inflamator se suprapune primelor 5 zile; în situația acestui pacient, însă, aceste valori sunt crescute, dovedind faptul că ne aflăm în plin sindrom inflamator.

În această situație s-a pus problema tipului de tratament ce trebuie ales pentru stabilizarea bazinei, având în vedere că există o probabilitate foarte mare ca, în contextul acestui sindrom inflamator să fie redeclanșate mecanisme inflamatorii cu o intensitate și mai mare dacă intervenția terapeutică depasea posibilitatile de reacție ale organismului; având în vedere riscul de a produce un “second hit”, s-a optat pentru Damage Control și s-a practicat stabilizarea bazinei cu fixator extern, obținându-se o reducere satisfăcătoare (Figura 9.29)

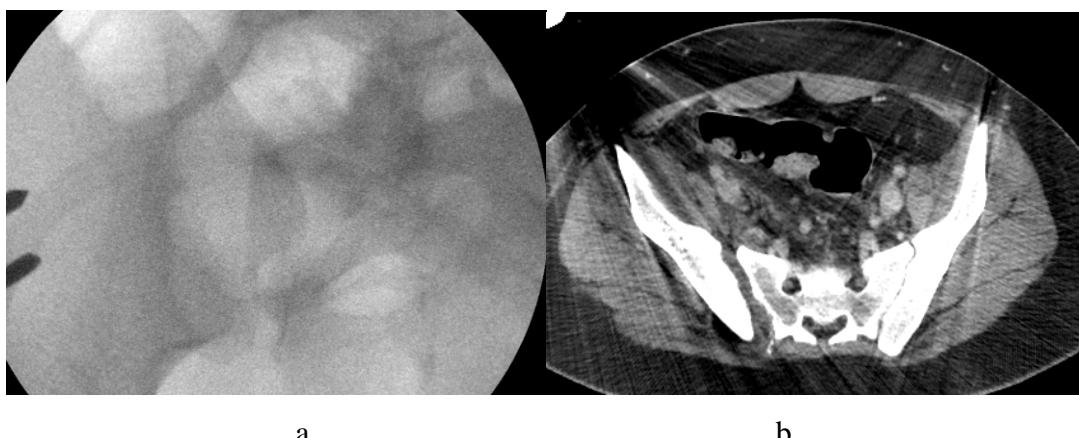


Figura 9.29- Compresiunea laterală (a) se soldează cu reducerea parțială a disjuncției sacro-iliace (b)

Evoluția pacientului este staționară, din punct de vedere clinic fără modificări semnificative în primele 5 zile de la internare; ulterior, pacientul devine subfebril timp de 2 zile, apoi afebril; dacă evoluția pacientului ar fi fost evaluată doar în funcție de datele clinice, nu existau elemente semnificative pentru a ghida tratamentul într-o direcție sau alta, mai ales că pacientul necesita și intervenția chirurgicală de stabilizare a antebrațului. Si în această circumstanță monitorizarea biochimică obiectivă a fost cea care a direcționat tratamentul, și anume: evoluția principalelor teste inflamatorii (VSH, PCR, IL-1, IL-6) a evidențiat persistența unui sindrom inflamator cu aspect oarecum staționar, fără tendință la remisie, (Tabelul 9.5), ceea ce a impus o reevaluare multidisciplinară a pacientului. În acest context s-a efectuat și o reevaluare imagistică, CT-ul efectuat la 8 zile de la prima evaluare evidențiind:

- minimă pleurezie stânga, condensări declive pulmonare bilateral. Colonul prezintă perete îngroșat difuz, edematiat, cu grosime maximă de până la 12 mm, dar fără distensie de anse cu aspect ocluziv. În acest context s-a reevaluat:

- tratamentul antibiotic și s-a introdus o anitbioterapie cu spectru larg, având în vedere riscul septic al ambelor leziuni decelate; evoluția testelor paraclinice (așa cum se observă în Tabelul 9.5, a fost favorabilă, astfel încât se constată o scădere progresivă a valorilor testelor inflamatorii. În ziua a 10a pacientul este detubat, ulterior evoluția clinică fiind favorabilă.

În ziua a 15a se constată o creștere a trombocitelor, dar fără corespondent clinic și fără a fi însoțită de alte modificări ale testelor inflamatorii; în absența altor complicații locale sau generale, în ziua a 22a, când se opinează că există o tendință evidentă la remisie a sindromului inflamator, se intervine chirurgical pentru fractura de ambe oase de antebraț; intervenția se efectuează cu anestezie axilară și, așa cum se observă din graficele de evoluție ale parametrilor studiați, impactul său asupra organismului a fost minim, având în vedere că, așa cum este descris în Figurile 9.30- 9.32, operația nu a fost urmată de creșteri semnificative ale PCR, trombocitelor sau interleukinelor. Creșterile au fost minore și s-au remis imediat, dovedind faptul că intervenția de osteosintează a antebrațului nu a acționat ca un „second hit”.

Acest comportament al pacientului se datorează faptului că operația s-a efectuat în plin proces de remisie a inflamației, fapt obiectivat de parametrii paraclinici; în aceste condiții, reacția post-agresivă a fost minimă (așa cum este reflectată tot de parametrii biochimici) și a evoluat spre vindecare, întrucât resursele de apărare ale organismului nu au fost afectate decât într-o măsură foarte mică. Ulterior, evoluția locală și generală a fost favorabilă, pacientul externându-se în ziua a 31a de la internare.

DATA	Hb (g/dL)	Leu	PLT	TNR	APTT (sec)	PT (sec)	CK (U/L)	VSH
15.12.2015	12.1	19.800	363.000	1.17	-	14.1	604	-
16.12.2015	10.3	21.000	343.000	1.23	26.9	14.9	498	-
17.12.2015	10.5	23.300	376.000	1.24	26.3	15.0	339	30
18.12.2015	10.6	16.600	441.000	1.40	27.9	16.9	259	40
23.12.2015	11.3	14.500	441.000	1.10	23.4	13.3	57	40
29.12.2015	12.2	11.400	652.000	1.09	-	13.2	33	-
05.01.2016	13.7	10.700	426.000	1.17	-	14.2	20	42
07.01.2016	13.8	9.200	393.000	1.11	-	13.4	20	50
09.01.2016	11.5	12.800	392.000	1.15	32	13.9	-	34
20.01.2016	12.3	13.200	369.000	1.11	31.2	13.5	-	-
15.02.2016	13.7	8.130	448.000	1.05	32.3	13.3	24	48

Tabelul 9.5- Evoluția parametrilor biochimici în cele mai importante etape evolutive
(caz 4)

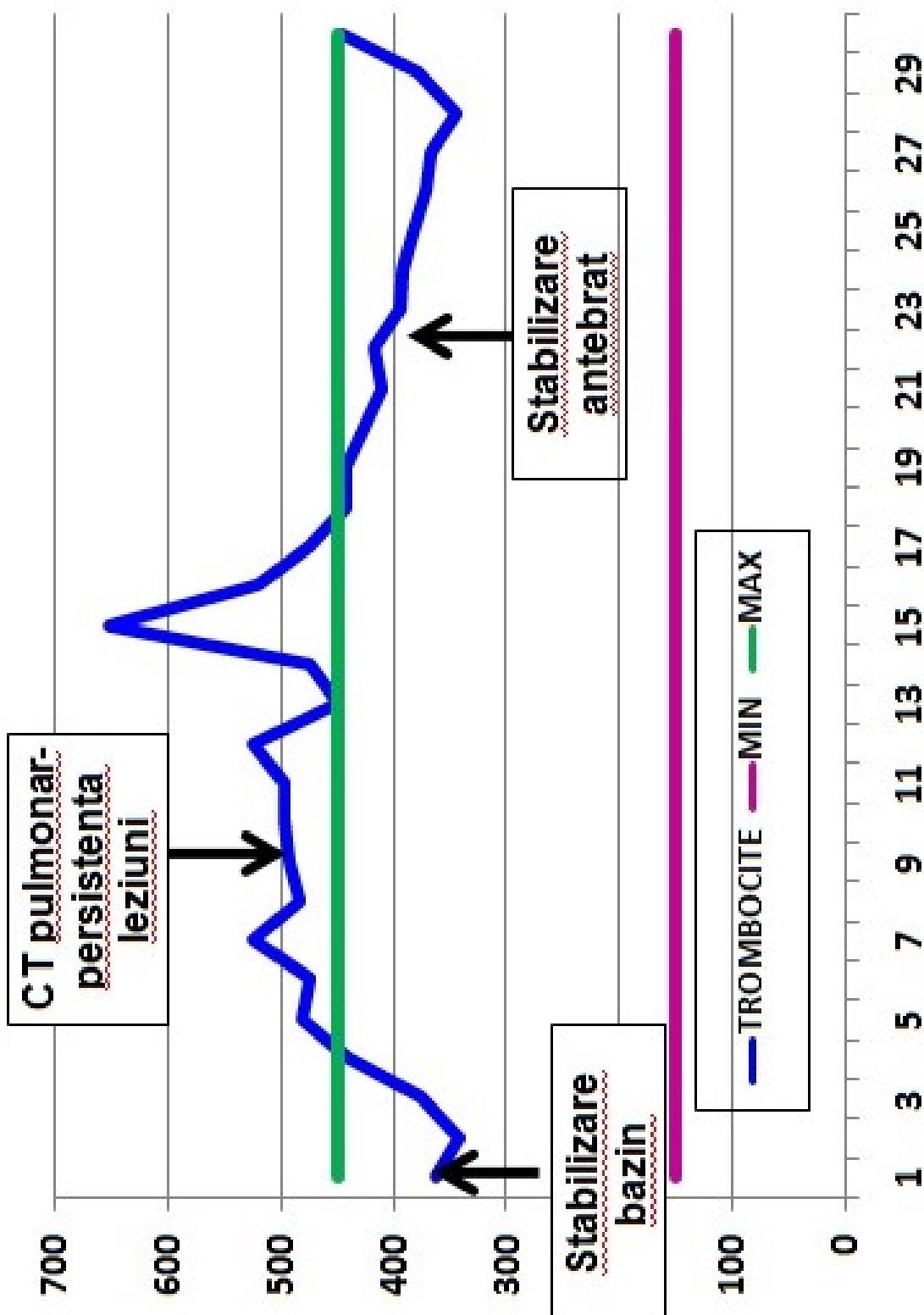


Figura 9.30- Evoluția valorilor trombocitelor (caz 4)

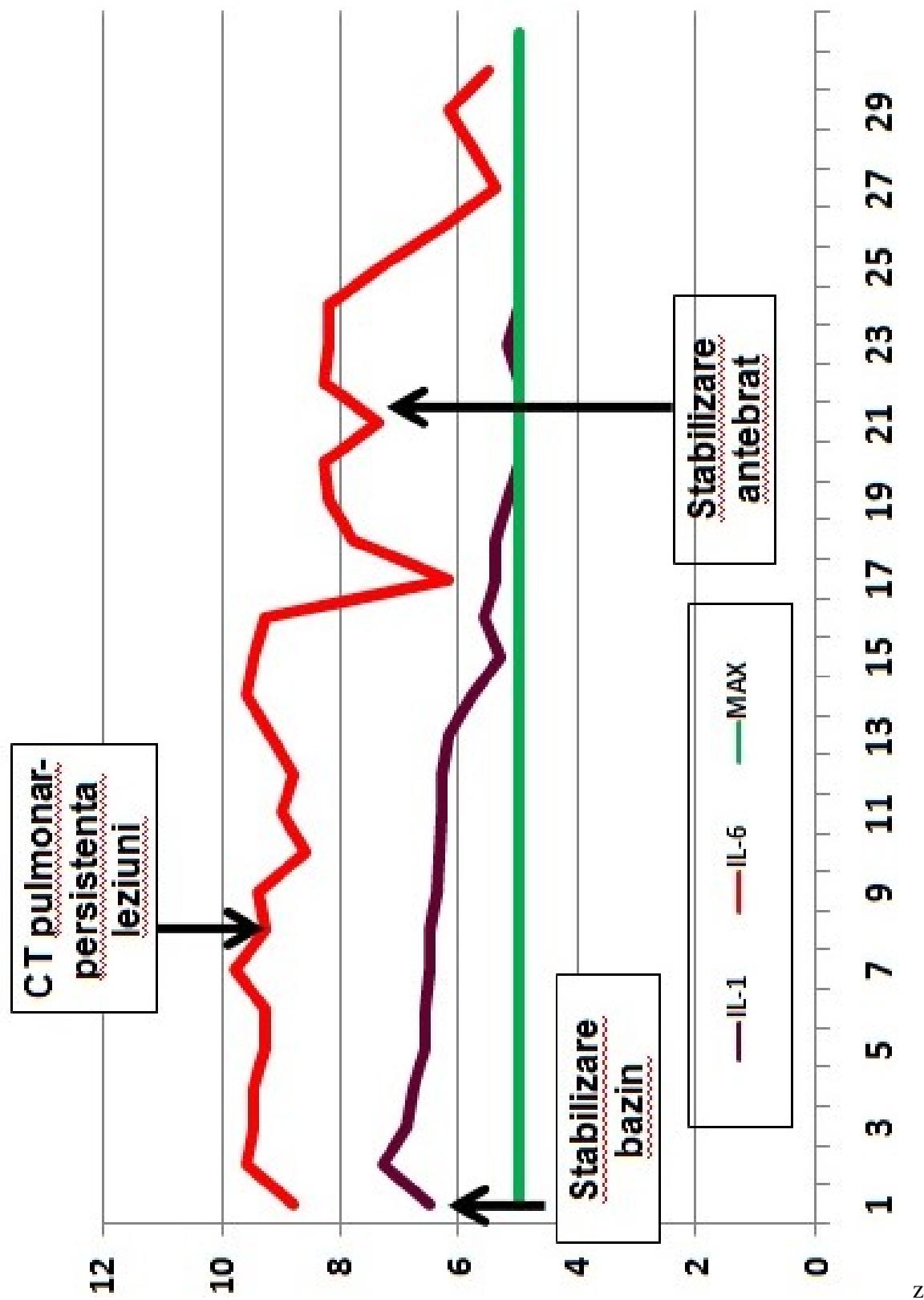


Figura 9.31 - Evoluția valorilor IL-1 și IL-6 (caz 4)

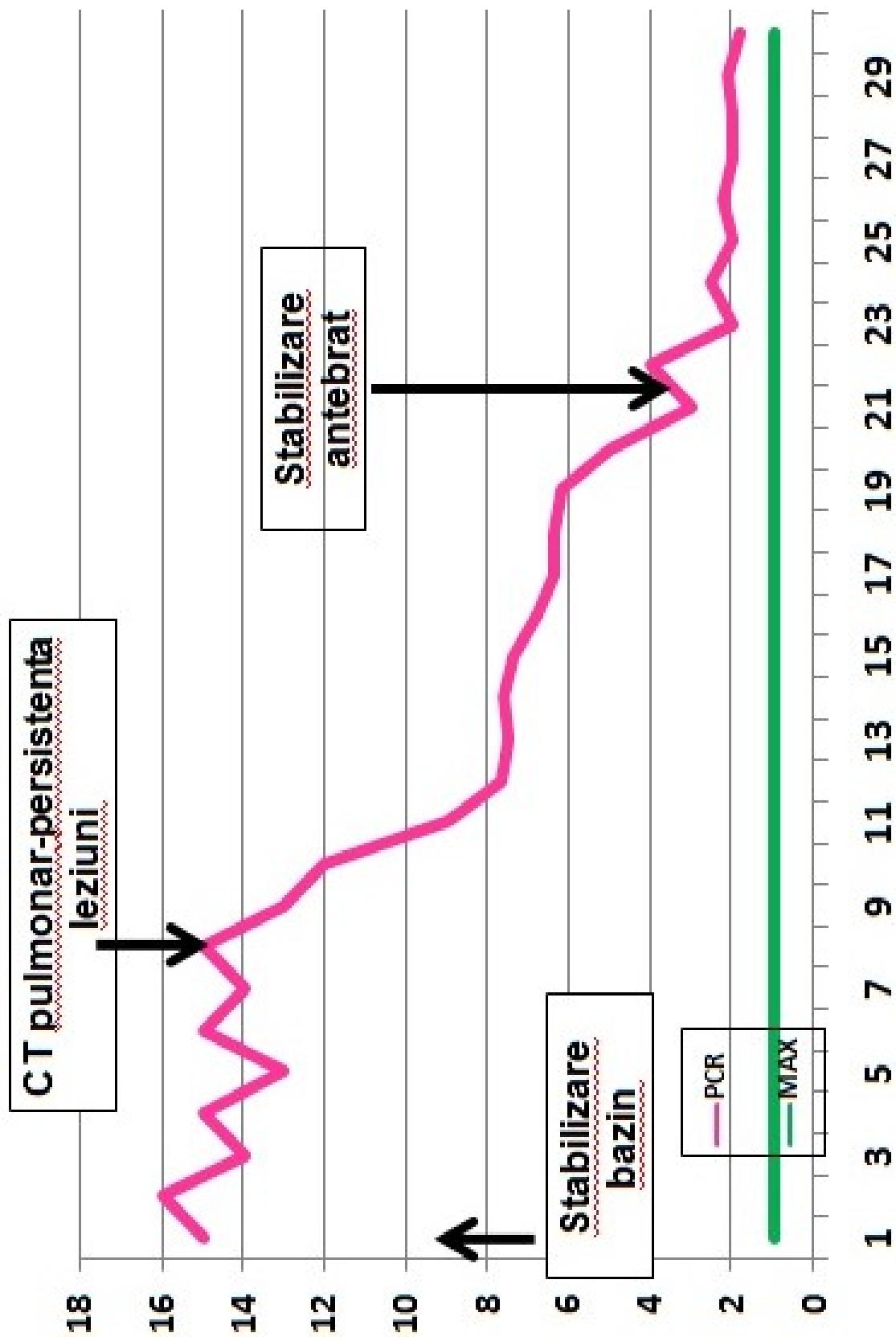


Figura 9.32- Evoluția valorilor PCR (Caz 4)

Concluzii

1. Analiza acestui caz evidențiază faptul că markerii biochimici au valoare de monitorizare uneori independent de evoluția clinică a pacientului, fapt deosebit de important în special atunci când pacientul este intubat

2. Persistența unui sindrom inflamator peste intervalul de timp considerat fiziologic (ziua 5-6) ridică suspiciunea unei leziuni care nu este încă abordată de măsurile terapeutice; în această situație markerii biochimici «de alarmă» atrag atenția asupra necesității unei reevaluări interdisciplinare clinice însoțită de una paraclinică (de obicei imagistică) pentru a decela leziunea

3. În situația în care markerii biochimici indică o evoluție favorabilă spre remisia fenomenelor inflamatorii, o intervenție chirurgicală poate fi efectuată cu precauțiile de rigoare pentru a nu reprezenta un «second hit»; dacă markerii nu au tendință la normalizare, orice gest terapeutic poate re-declanșa fenomenele patologice specifice politraumei

4. Markerii biochimici permit monitorizarea impactului intervenției chirurgicale, modificări minime și reverisibile semnificând o evoluție favorabilă

5. Prin caracterul lor obiectiv, măsurabil și repetitiv, în acest caz, markerii biochimici au fost elementul esențial în conducerea tratamentului în sensul prevenirii complicațiilor și stabilirii momentului terapeutic pentru evitarea fenomenului de «second hit»

10. CONCLUZII

Prezenta lucrare reprezintă rezultatul unei cercetări având drept obiectiv una dintre problemele cu impact socio-economic major în medicina actuală: politraumatismele, asocierei lezonale cu mortalitate semnificativă și morbiditate ce influentează negativ și pe termen lung calitatea vieții, fenomen ce are implicații nu numai la scară individuală, dar și la scară întregii societăți: având în vedere faptul că impactul economic indirect al stării de sănătate a populației este estimat la câteva procente din PIB, Strategia Națională de Cercetare, Dezvoltare și Inovare 2014-2020, desemnează cercetarea și dezvoltarea experimentală drept priorități, ca având o contribuție esențială, ce influențează nu numai bunăstarea individuală și generală, ci și perspectivele economice ale societății.

Din aceste puncte de vedere, politraumatismele reprezintă un domeniu de larg interes pentru medicina modernă, ce mobilizează la ora actuală atât cercetarea fundamentală cât și pe cea clinică, în efortul comun interdisciplinar de a crește supraviețuirea pacienților și de a reduce numărul complicațiilor și sechelelor. Prezenta cercetare ilustrează interdisciplinaritatea abordării terapeutice a politraumei, completând aspectele din domeniul biochimiei cu cele din domeniul anestezie-terapie intensivă și ortopedie-traumatologie.

Scopul prezentei cercetări științifice a fost acela de a integra corelațiile biochimice în algoritmul de tratament al politraumatizaților cu fracturi pentru scăderea mortalității și incidentei complicațiilor. În acest sens, **obiectivele** concrete pe care prezenta cercetare științifică și le-a propus și le-a îndeplinit, au fost:

1. Definirea profilului biochimic al politraumatizatului, constând în identificarea parametrilor biochimici absolut obligatorii pentru monitorizarea eficientă a pacientului, și
2. Identificarea unor markeri biochimici cu valoare terapeutică, ca fiind acei compuși ce pot indica momentul în care pacientul politraumatizat este apt pentru o anumită etapă de tratament și tipul de tratament aplicabil în acel moment, pentru care beneficiile sunt mai mari decât risurile

Astfel, pornind de la stadiul cunoașterii actuale, prezenta cercetare a abordat profilul biochimic al politraumatizatului pornind de la fiziopatologia specifică, constând în aspectele particulare ale *Reacției Sistemice Post-Agresive (RSPA)*, care, la pacienții politraumatizati, este generată de leziuni asociate care își potențează reciproc efectele. Trauma inițială, denumită generic „First hit” induce o reacție inflamatorie exacerbată precoce, termenul

consacrat fiind SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), de persistență căreia sunt legate cele mai importante complicații ale politraumei: cele septice și cele organice, ce pot duce la epuizarea sistemică prin MSOF și deces. Profilul biochimic al politraumatizatului este conturat de acei mediatori care reflectă atât intensitatea SIRS, cât și a fenomenului opus, CARS, între cele două neexistând o demarcație foarte clară din punct de vedere temporal întrucât ele nu se succed, ci coexistă, și raportul dintre ele variază, fiind de obicei complementar:

- Mediatori ce reprezintă markeri ai răspunsului sistemic pro-inflamator
- Mediatori ce reprezintă markeri ai CARS

Astfel, studiile efectuate în cadrul prezentei cercetări au identificat: PCR, VSH, leucocitele, trombocitele, lactatul, IL-1 și IL-6 drept parametri biochimici ai căror variație este sugestivă pentru evoluția pacienților, în sensul că persistența valorilor ridicate indică cu mare probabilitate instalarea unei complicații sistemicе. În această situație, acești parametri necesită corelare cu semnele clinice patognomonice: tahicardie, cu ritm >90/ min, tahipnee, cu alură respiratorie (AR)> 20 min, hiperventilație cu diminuarea presiunii parțiale arteriale a CO₂ (PaCO₂) sub 32 mmHG, hipotermie (<35 grd C) sau hipertermie >38 grd C), la care se adaugă leucocitoză >12.000/mm³ sau leucopenie <4000/mm³, sau granulocite neutrofile (forma Tânără) ≥10%, obținându-se profilul clinic-biochimic al SIRS.

Un alt element fiziopatologic în cadrul politraumei este coagulopatia post-traumatică, care nu a fost abordată în mod special în aceasta cercetare, dar studiile efectuate pe lotul de pacienți au arătat faptul că variațiile valorilor fibrinogenului și trombocitelor reprezintă markeri biochimici eficienți pentru monitorizarea pacienților.

Post-traumatic se produce o alterare a echilibrului fluido-coagulant, cu atât mai evidentă în cazul politraumatismelor, cu cât severitatea leziunilor este mai mare; alterarea mecanismelor fiziologice ale coagulației, afectarea funcțiilor celulelor implicate în hemostază, în special plachetele, fenomenele inflamatorii și hiperfibrinoliza sunt verigile esențiale prin care apare această coagulopatie post-traumatică, existentă anterior oricărei măsuri de resuscitare; profilul acestei coagulopatii poate evolu de la anti-coagulant (până la a pune în pericol viața pacientului prin sângeare) la pro-coagulant (generând un status trombo-embolic ce poate fi la rândul său, fatal), element deosebit de important a fi monitorizat întrucât echilibrul între sângeare și tromboza este dificil de păstrat în cazul politraumei.

Tratamentul politraumatismului se bazează în prima etapă pe ideea primordială a supraviețuirii pacientului, motiv pentru care sunt aplicate principiile ATLS – sunt tratate leziunile cu potențial vital imediat, apoi echipa pluridisciplinară se adresează leziunilor care necesită tratament de urgență; în această categorie se încadrează și fracturile cu impact hemodinamic major, cum sunt fracturile diafizei femurale și în special cele ale inelului pelvin. Acestea trebuie stabilizate în urgență întrucât sângerarea care le însoțește afectează hemodinamica pacientului, la care se adaugă riscul trombo-emboligen major. Având în vedere că politraumatismul se caracterizează prin asocieri lezonale multiple, o cerință esențială este abordarea tuturor leziunilor, ceea ce impune activitatea unei echipe interdisciplinare antrenate care să aibă o viziune integrativă asupra pacientului, întrucât rolul primordial al acestei echipe este în primul rând să asigure supraviețuirea unui pacient cu dezechilibre multiple și severe.

Tratamentul politraumei este condiționat și de un alt fenomen, numit «second hit», ce poate fi caracterizat drept exacerbarea tuturor fenomenelor patologice consecutiv intervenției unui factor endogen sau exogen în contextul unui dezechilibru, reprezentat în primul rând de un sindrom inflamator sistemic. Din acest punct de vedere, rolul echipei pluridisciplinare este de a evalua în permanență pacientul și de a stabili în fiecare moment tratamentul adecvat astfel încât intervenția terapeutică să nu reprezinte un «second hit».

În realizarea acestui deziderat este absolut necesar ca deciziile să fie luate pe baza unor parametri obiectivi, care să fie comparabili și să poată fi urmăriți în evoluție, și care să reflecte starea pacientului; din acest punct de vedere, există puține elemente clinice cu caracter de obiectivitate, și acestea s-au dovedit a nu fi eficiente în ghidarea tratamentului sau în predicția apariției unor complicații. Din aceste considerente, prezenta cercetare doctorală a analizat o categorie de parametri care îndeplinesc criteriile menționate anterior, și anume parametrii biochimici, care pot cuantifica nu numai impactul leziunilor inițiale, dar și pe cel al gesturilor terapeutice prin prisma capacitații lor de a reflecta intensitatea inflamației și a celorlalte fenomene patologice din politraumă, întrucât acestea se desfăsoară la nivel celular, prin intermediul unor mediatori.

Ideea prezentei teme de cercetare doctorală, reprezentând **contribuția personală**, este de a utiliza acești markeri nu numai în scop diagnostic, așa cum este uzual, ci de a îi folosi drept instrumente care să permită realizarea unei predicții evolutive și mai ales de a îi folosi pentru a ghida tratamentul politraumei. În acest scop, în cadrul prezentei cercetări au fost realizate, respectând normele de Etică Medicală, studii pe loturi de pacienți tratați într-un

Centru de Traumă de Nivel 1 (Spitalul Clinic de Urgență București), ale căror rezultate au fost prelucrate statistic, vizând profilul biochimic al politraumatizaților cu fracturi de femur și de bazin, obținându-se *rezultate care au răspuns în întregime ipotezelor de cercetare formulate.*

Acste studii au identificat valoarea lactatului la internare și la 24 ore ca factor de predicție pentru mortalitate la politraumele cu fracturi de bazin și de femur, ceea ce presupune aplicarea protocolului de maximă gravitate pacienților care au valori de alarmă, având în vedere potențialul evolutiv, chiar în situația în care evaluarea inițială nu evidenția leziuni de severitate maximă, ceea ce cu certitudine va duce la scăderea mortalității în astfel de cazuri. De asemenea, aceste studii au evidențiat valoarea predictivă pentru dezvoltarea complicațiilor a valorilor persistent crescute ale PCR și IL-6 la distanță față de momentul traumei, ceea ce este deosebit de important pentru a ghida echipa pluridisciplinară spre o reevaluare atentă a pacientului și a lua măsurile necesare anterior instalării unor complicații altfel nedecelabile în acel moment.

Cea mai importantă **contribuție personală** constă în *evidențierea unor corelații cu valoare terapeutică*, în sensul că, în loturile studiate, prezenta cercetare doctorală a evidențiat faptul că markerii biochimici pot fi utilizati pentru scăderea ratei complicațiilor generale și a ratei de deces la politraumatizații instabili hemodinamici prin alegerea momentului efectuării intervenției de stabilizare definitivă într-un interval de siguranță pentru pacient. Deși acest studiu este monocentric, caracterul prospectiv și durata sa oferă valoare datelor verificate statistic, ce au indicat faptul că ideea efectuării intervențiilor majore sub ghidajul markerilor biochimici poate fi introdusă în ghidurile terapeutice ca masură ce poate diminua morbiditatea și mortalitatea acestor pacienți extrem de fragili.

Astfel, PCR și IL-6 au prezentat praguri (diferite ca valori pentru femur și bazin), care pot fi considerate niveluri de siguranță, după cum urmează: este recomandată efectuarea intervenției chirurgicale de stabilizare definitivă după ce valorile PCR și IL-6 au scăzut sub aceste valori, ceea ce poate diminua riscul apariției complicațiilor sistemic: ARDS, MSOF, deces. Studiile efectuate în cursul prezentei cercetări au arătat și fenomenul invers, și anume incidența crescută a acestor complicații în cazul în care intervențiile se efectuează la valori ale PCR și IL-6 mai mari decât valoarea prag, cu consecințe nefaste asupra pacientului.

Rezultatele prezentei cercetări doctorale au o și o serie de **avantaje economice**, decelabile la nivel individual, al unităților sanitare și al societății; la nivel individual, rezultatul aplicării acestor rezultate în practica curentă va fi scăderea mortalității și o

reinserție socio-profesională precoce, de maximă importanță pentru pacient și familia sa. La nivelul unităților sanitare, concluziile prezentei cercetări doctorale vor permite nu numai diminuarea plajei investigațiilor (și a cheltuielilor subsecvente) în sensul celor cu predictivitate, specificitate și sensitivitate, dar în primul rând scăderea morbidității, a incidenței complicațiilor și a duratei de spitalizare (și deci a cheltuielilor subsecvente) și scăderea gradului de încărcare a serviciilor sanitare. La nivelul societății, având în vedere faptul că cei afectați sunt persoane tinere, active socio-profesional, avantajul va fi atât material (prin scăderea numărului de persoane nevalide de muncă și a tot ceea ce rezultă din acest aspect) dar, în primul rând va consta în *creșterea calității vieții* prin îmbunătățirea evoluției pacienților și vindecarea optimă a acestora. **Costurile** necesare pentru ca individul, serviciile medicale și societatea să beneficieze la scară largă de rezultatele preconizate de aceste studii sunt reprezentate pe de o parte de cele necesare dotării laboratoarelor în Centrele de Trauma unde se tratează astfel de pacienți cu aparatură și consumabilele necesare pentru aceste dozări, dar în primul rând de costurile corespunzătoare finanțării în continuare a cercetărilor care să se finalizeze cu introducerea acestor rezultate, sub forma de recomandări, în ghidurile de tratament.

Analizând aspectele constatare în cursul prezentei cercetări doctorale, există o serie de aspecte care necesită continuarea cercetării în câteva direcții, și anume : analiza detaliată a fiecarui tip de complicație și identificarea unor markeri specifici, în scopul conducerii tratamentului cu precizie în direcția în care există riscuri potențiale ; efectuarea de studii prospective multicentrice în vederea stabilirii valorilor-prag pentru anumiți parametri biochimici care să poată fi introdusi drept criterii în ghidurile de tratament ; extinderea cercetării asupra markerilor biochimici și în domeniul chirurgiei generale, neurchirurgiei, cu aceleași coordonate ca în ortopedie, având în vedere pluralitatea leziunilor din politraumă ; și, nu în ultimul rând, întărirea componentei educaționale, în sensul creării și antrenării echipelor de politraumă apte să reacționeze prompt și bazat pe criterii obiective în tratamentul acestor pacienți.

Însăși această cercetare doctorală reprezintă expresia abordării pluridisciplinare a politraumatismelor, concordant cu caracteristicile lor fiziopatologice, dovedind importanța cercetării fundamentale în practica medicală curentă într-un domeniu de mare interes pentru medicina modernă. Caracteristicile epidemiologice ale traumatologiei actuale, severitatea leziunilor, mortalitatea care se menține crescută, aspectul invalidant al sechelelor, toate acestea fac din politraumă un subiect de mare interes pentru medicină și societate, în general.

Din aceste puncte de vedere, lucrarea abordează cauzistica unei unități cu experiență unanim recunoscută în domeniu, Spitalul Clinic de Urgență București, și încearcă să completeze un deficit reprezentat de curențele cu care se confruntă la ora actuală algoritmle de diagnostic și tratament în politraumatismele cu fracturi referitor la tipul de tratament în urgență și stadializarea tratamentului ulterior.

Prezenta cercetare își propune ca finalitate practică includerea rezultatelor studiilor efectuate într-un algoritm de diagnostic și tratament aplicabil tuturor serviciilor de traumatologie din țara noastră, care să includă principalele criterii în funcție de care se structurează etapele de evaluare clinică și paraclinică și tipurile de tratament aplicabil în fiecare dintre etapele evolutive la politraumatizatul cu fracturi. Modul în care o parte din rezultatele de etapă ale acestei cercetări au fost primite în cadrul unor manifestări științifice ale Societăților Române de Anestezie-Terapie Intensivă și Ortopedie-Traumatologie, dar și ale Societății Europene de Chirurgie de Urgență și Trauma, constituie o premisă favorabilă pentru realizarea acestei finalități.

Așadar, demonstrând că parametrii biochimici analizați pot fi *corelați cu evoluția* pacientului politraumatizat, astfel încât ei pot fi utilizati ca sisteme de monitorizare, și că, mai mult decât atât, există o serie de markeri biochimici care pot fi folosiți pentru a *conduce tratamentul* politraumatizatului, prezenta cercetare doctorală răspunde unei necesități acute actuale și reprezentă o contribuție la efortul medicinii moderne de a îmbunătăți supraviețuirea și calitatea vieții pacienților politraumatizați, confirmă necesitatea abordării interdisciplinare a patologiei, și demonstrează din nou importanța cercetării fundamentale în îmbunătățirea algoritmelor terapeutice.

LISTA ABREVIERILOR

AG= Anion Gap

AIS= Abreviated Injury Score

APACHE- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

APP= Acute Phase Proteins (proteine de faza acuta)

aPTT=Timp de tromboplastina partial activat

ARDS= Acute Respiratory

ASCOT= A Severity Characterization of Trauma

ATC= Acute Traumatic Coagulopathy

ATLS= Advanced Trauma Life Support

AUC= Area under Curve

AV= Alura ventriculara

AR= Alura resp[iratorie

CARS= Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome

CRP=C Reactive Protein

CTI=Coagulopatia Traumatic-Indusă

CTC=Catecolamine

DCS = Damage Control Surgery

EB= Excesul de baze

ETC = Early Total Care

GCS= Glasgow Coma Scale

GM=Granulocite Macrofage

GM-CSF= Granulocyte- Macrophage-colony stimulating factor

HMG-1=High Motility Group Proteine- IL-1 β Interleukina 1 β

IL = Interleukina

INF=Interferon

IFN- γ = Interferon- γ Modulating Cytokines

ISS= Injury Severity Score

LBA=Lavaj bronho-alveolar

LMWH=Low Molecular Weight Heparins

LBP = Lipopolysaccharide-binding Protein

LTB4=Leucotriena B4

LTH cells=Limfocitele T helper
MSOF = Multiple System Organ Failure
MOF = Multiple Organ Failure
MSOD= Multiple System Organ Dysfunction
NISS=The New Injury Severity Score
MMF= Macrophage Migratory Factor
NAF=Neutrophil Activating Peptide
PAP=Pulmonary Arterial Pressure
PaCO₂=Presiunea parciala arteriala a CO₂
PCR= Proteina C Reactiva
PCT = Procalcitonina
PG= Prostaglandina
PT= Timpul de Protrombina
PIP=Peak Inspiratory Pressure
PLA A2=Fosfolipaza A2
PMNN= Polimorfonucleare neutrofile
POH = Persistent Occult Hypoperfusion
ROC =Receiver Operating Characteristics
RSPA= Reactia Sistemica Post Agresiva
SIRS= Systemic Inflammatory Response Syndrome
RTS= Revised Trauma Score
TGF-β= Transforming Growth Factor β
TNFα =Tumoral Necrosis Factor α
TAC = Trauma Associated Coagulopathy
TM= Trombomodulina
tPA=Activatorul tisular al plasminogenului
TRISS=Trauma and Injury Severity Score
TXA 2 =Tromboxan A2
UFH= UnFractioned Heparine
5LO = 5 Lipo-oxigenaza

BIBLIOGRAFIE

1. Guideline Committee of the German Registered Society for Trauma Surgery, in collaboration with The Polytrauma Association of the German Registered Society for Trauma Surgery.“Recommended guidelines for diagnostics and therapy in trauma surgery: recommended guidelines for polytrauma. Eur J Trauma. 2001;27:137–50”
2. States JD: The Abbreviated and the Comprehensive Research Injury Scales. In: STAPP Car Crash Journal. 13, Society of Automotive Engineers, Inc., New York 1969, ISSN 1532-8546, S. 282–294, LCCN 67-22372
3. www.trauma.org/archive/scores/ais.html "TRAUMA.ORG: Abbreviated Injury Scale" retrieved 2015-12-06
4. Tamim H, Al Hazzouri AZ, Mahfoud Z, Atoui M, El-Chemaly S. The Injury Severity Score or the New Injury Severity Score for predicting mortality, intensive care unit admission and length of hospital stay: experience from a university hospital in a developing country. *Injury* 2008;39(1):115–20 [Epub 2007 Sep 18].
5. Oestern HJ, Durig M. Polytrauma. In: Henne-Bruns D, Durig M, Kremer B, editors. Chirurgie. Stuttgart: Thieme; 2001. p. 1241
6. Osler T, Baker SP, Long W. A Modification of the Injury Severity Score that Both Improves Accuracy and Simplifies Scoring. *J Trauma*. 1997;43:922–925
7. Mica L, Rufibach K, Keel M, Trentz O. The risk of early mortality of polytrauma patients associated to ISS, NISS, APACHE II values and prothrombin time. *J Trauma Manag Outcomes*. 2013;7:6.
8. Burri C, Henkemeyer H. Polytrauma—general and specific pathophysiology [author's translation, in German]. *Langenbeck Arch Chir*. 1974;337:201–6.
9. Baker SP, O'Neill B, Haddon Jr W, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care* 1974;14:187–96
10. Butcher NE, Balogh ZJ. Update on the definition of polytrauma. *Eur J Trauma Emerg Surg* (2014) 40: 107-111
11. Butcher NE, Balogh ZJ. AIS[2 in at least two body regions: a potential new anatomical definition of polytrauma. *Injury*. 2012;43:196–9.
12. Pape HC, Lefering R, Butcher N, Peitzman A, Leene L, Marzi I, Lichte Ph, Josten, C, Bouillon B, Schmucker U, Stahel Ph, Giannoudis P, Balogh Z. The definition of

polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the new ‘Berlin definition’ Journal of Trauma and Acute Care Surgery November 2014 - Volume 77 - Issue 5 - p 780–786

13. G. Schlag and H. Redl, “Mediators of injury and inflammation,” World Journal of Surgery, vol. 20, no. 4, pp. 406–410, 1996
14. P. J. Neligan and D. Baranov, “Trauma and aggressive homeostasis management,” Anesthesiology Clinics, vol. 31, no. 1, pp. 21–39, 2013.
15. F. Gebhard and M. Huber-Lang, “Polytrauma-pathophysiology and management principles,” Langenbeck's Archives of Surgery, vol. 393, no. 6, pp. 825–831, 2008
16. Giannoudis PV: Current concepts of the inflammatory response after major trauma: An update. *Injury* 2003;34:397- 404
17. Lasanianos NG, Kanakaris NK, Dimitriou R, Pape HC, Giannoudis PV. Second hit phenomenon: existing evidence of clinical implications. *Injury*. 2011 Jul;42(7):617-29. doi: 10.1016/j.injury.2011.02.011. Epub 2011 Apr 3.
18. M. Keel, O. Trentz Pathophysiology of polytrauma Injury, 36 (2005), pp. 691-709
19. Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. *J Bone Joint Surg (Br)* 2004;86-B:313–23
20. Sears B, Stover M , Callaci, J . Pathoanatomy and Clinical Correlates of the Immunoinflammatory Response Following Orthopaedic Trauma *J Am Acad Orthop Surg* 2009;17: 255-265
21. Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC:Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma: Can they predict outcome? *J Bone Joint Surg Br* 2004;86: 313-323
22. Van Griensven M, Krettek C, Pape HC. Immune reactions after trauma. *Eur J Trauma* 2003;29:181–92.
23. Ertel W, Keel M, Marty D, et al. Significance of systemic inflammation in 1278 trauma patients. *Unfallchirurg* 1998;101:520–6.
24. Auner B, Geiger E, Henrich D, Lehnert M, Marzi I, Relja B, “Circulating Leukotriene B4 Identifies Respiratory Complications after Trauma,” *Mediators of Inflammation*, vol. 2012, Article ID 536156, 8 pages, 2012.
25. Sala A, Zarini S, Bolla A. Leukotrienes: Lipid bioeffectors of inflammatory reactions,” *Biochemistry*, vol. 63, no. 1, pp. 84–92, 1998.

26. Borgeat P, Samuelsson B. "Metabolism of arachidonic acid in polymorphonuclear leukocytes. Structural analysis of novel hydroxylated compounds," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 254, no. 16, pp. 7865–7869, 1979
27. Eun JC, Moore EE, Banerjee A et al. Leukotriene b4 and its metabolites prime the neutrophil oxidase and induce pro-inflammatory activation of human pulmonary microvascular endothelial cells. *Shock*, 2010
28. Balestrieri ML, Castaldo D, Balestrieri C, Quagliuolo L, Giovane A, Servillo L. Modulation by flavonoids of PAF and related phospholipids in endothelial cells during oxidative stress. *Journal of Lipid Research*, vol. 44, no. 2, pp. 380–387, 2003
29. Honda ZI, Ishii S, Shimizu T. Platelet-activating factor receptor. *Journal of Biochemistry*, vol. 131, no. 6, pp. 773–779, 2002.
30. S.B. Flohé, S. Flohé, F.U. Schade Deterioration of the immune system after trauma: signals and cellular mechanisms *Innate Immun*, 14 (2008), pp. 333-344
31. Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG, "Systemic inflammation after trauma," *Injury*, vol. 38, no. 12, pp. 1336–1345, 2007.
32. Zonneveld R, Molema G, Plötz FB. Analyzing Neutrophil Morphology, Mechanics, and Motility in Sepsis. *Critical Care Medicine*, vol. 44, no. 1, pp. 218–228, 2016.
33. Hietbrink F, E. J. Oudijk, R. Braams, L. Koenderman, and L. Leenen, "Aberrant regulation of polymorphonuclear phagocyte responsiveness in multitrauma patients," *Shock*, vol. 26, no. 6, pp. 558–564, 2006.
34. Vandenabeele P, Galluzzi L, Vanden Berghe T., Kroemer G. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion," *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 11, no. 10, pp. 700–714, 2010.
35. Craig R. Wright, Alister C. Ward, and Aaron P. Russell, "Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Its Potential Application for Skeletal Muscle Repair and Regeneration," *Mediators of Inflammation*, vol. 2017, Article ID 7517350
36. te Velde AA, Huijbens RJF, Heije K, de Vries JE, Figdor CG, "Interleukin-4 (IL-4) inhibits secretion of IL-1 β , tumor necrosis factor α , and IL-6 by human monocytes," *Blood*, vol. 76, no. 7, pp. 1392–1397, 1990.
37. Hattori Y, Hattori K, Suzuki T, Matsuda N. Recent advances in the pathophysiology and molecular basis of sepsis-associated organ dysfunction: novel therapeutic implications and challenges. *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 177, pp. 56–66, 2017.

38. Poniatowski Łukasz A., Wojdasiewicz Piotr, Gasik Robert, Szukiewicz Dariusz, Transforming Growth Factor Beta Family: Insight into the Role of Growth Factors in Regulation of Fracture Healing Biology and Potential Clinical Applications, *Mediators of Inflammation*, vol. 2015, Article ID 137823, 17 pages, 2015.
39. Brown K., Brain S., Pearson J., Edgeworth J., Lewis S., and Treacher D., Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. *The Lancet*, vol. 368, no. 9530, pp. 157–169, 2006.
40. Morris A.C, Simpson AJ, Walsh TS, “Hyperinflammation and mediators of immune suppression in critical illness,” in Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, J. L. Vincent, Ed., pp. 135–144, Springer, Berlin, Germany, 2013.
41. Efstathopoulos, Tsaganos T, Giamarellos-Bourboulis E. J. Early apoptosis of monocytes contributes to the pathogenesis of systemic inflammatory response and of bacterial translocation in an experimental model of multiple trauma. *Clinical and Experimental Immunology*, vol. 145, no. 1, pp. 139–146, 2006.
42. Hildebrand F, Flohé S, Leenen L, van Griensven LM, and Frink M. Posttraumatic Immune Response and Its Modulation. *Mediators of Inflammation*, vol. 2012, Article ID 731563, 2 pages, 2012.
43. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:471–82
44. Duchesne JC, McSwain Jr NE, Cotton BA, et al. Damage control resuscitation: the new face of damage control. *J Trauma*. 2010;69:976–90.
45. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma*. 2003;55:39–44.
46. J. W. Simmons M. F. Powell Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation ,*British Journal of Anaesthesia*, Volume 117, Issue suppl_3, 1 December 2016, Pages iii31–iii43, <https://doi.org/10.1093/bja/aew328>
47. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003;54:1127–30.
48. Floccard B, Rugeri L, Faure A, et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury*. 2012;43:26–32.

49. Kushimoto S, Kudo D, Kawazoe Y. Acute traumatic coagulopathy and trauma-induced coagulopathy: an overview. *Journal of Intensive Care*. 2017; 5:6 ;<https://doi.org/10.1186/s40560-016-0196-6>
50. Gando S, Otomo Y. Local hemostasis, immunothrombosis, and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. *Crit Care*. 2015;19:72.
51. Eugster M, Reinhart WH. The influence of the haematocrit on primary haemostasis in vitro. *Thromb Haemost* 2005; 94:1213-1218.
52. Cap A, Hunt B. Acute traumatic coagulopathy. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20:638–45
53. White NJ¹. Mechanisms of trauma-induced coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:660-3. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.660.
54. Hunt BJ, Jurd KM. Endothelial cell activation. *BMJ* 1998; 316:1328 1329
55. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet JF. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg*. 2007;245:812–8
56. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma*. 2008;65:748–54.
57. Cohen MJ, Call M, Nelson M, Calfee CS, Esmon CT, Brohi K, et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann Surg*. 2012;255(2):379–385. [PMC free article] [PubMed]
58. Cohen MJ, West M. Acute traumatic coagulopathy: from endogenous acute coagulopathy to systemic acquired coagulopathy and back. *The Journal of trauma*. 2011;70(5 Suppl):S47–S49
59. Rizoli SB, Scarpelini S, Callum J, et al. Clotting factor deficiency in early trauma-associated coagulopathy. *J Trauma*. 2011;71(5 Suppl 1):S427-S434.
60. Chesebro BB, Rahn P, Carles M, et al. Increase in activated protein C mediates acute traumatic coagulopathy in mice. *Shock*. 2009;32(6):659-665
61. Ostrowski SR, Johansson PI. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic
62. Stansbury LG, Hess AS, Thompson K, Kramer B, [S]Scalea TM, Hess JR. The clinical significance of platelet counts in the first 24 hours after severe injury. *Transfusion*. 2013;53(4):783-789.

63. Solomon C, Traintinger S, Ziegler B, et al. Platelet function following trauma. A multiple electrode aggregometry study. *Thromb Haemost*. 2011;106(2):322-330.
64. Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, et al. Characterization of platelet dysfunction after trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(1):13-19.
65. MacKenzie AB, Mahaut-Smith MP, Sage SO. Activation of receptor-operated cation channels via P2X1 not P2T purinoceptors in human platelets. *J Biol Chem*. 1996;271(6):2879-2881.
66. Rourke C, Curry N, Khan S, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(7):1342-1351
67. White NJ, Martin EJ, Brophy DF, Ward KR. Coagulopathy and traumatic shock: characterizing hemostatic function during the critical period prior to fluid resuscitation. *Resuscitation*. 2010; 81(1):111-116.
68. .Raza I, Davenport R, Rourke C, et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost*. 2013;11(2):307-314.
69. Gando S, Tedo I, Kubota M. Posttrauma coagulation and fibrinolysis. *Crit Care Med*. 1992;20(5):594-600.
70. Sawamura A, Hayakawa M, Gando S, et al. Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality. *Thromb Res*. 2009; 124(5):608-613.
71. Levrat A, Gros A, Rugeri L, et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth*. 2008;100(6):792-797.
72. Schochl H, Frietsch T, Pavelka M, Ja'mbor C. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma*. 2009;67(1): 125-131.
73. Haywood-Watson RJ, Holcomb JB, Gonzalez EA, et al. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. *PLoS One*. 2011;6(8):e23530.
74. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2013;17:R76.
75. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016;20:100
76. Gabay, C. and Kushner, I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999; 340: 448–454

77. Tranca SD, Petrisor CL, Hagau N Biomarkers in polytrauma induced systemic inflammatory response syndrome and sepsis – a narrative review .Rom J Anaesth Intensive Care. 2014 Oct; 21(2): 118–122.
78. Piccioli P, Rubartelli A. The secretion of IL-1 β and options for release. Seminars in Immunology, vol. 25, no. 6, pp. 425–429, 2013.
79. Boraschi D , Tagliabue A. The interleukin-1 receptor family. Seminars in Immunology, vol. 25, no. 6, pp. 394–407, 2013
80. Cross L. J. M, Matthay M.A. “Biomarkers in acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury,” Critical Care Clinics, vol. 27, no. 2, pp. 355–377, 2011.
81. Cartin-Ceba R, Hubmayr RD, Qin R et al. Predictive value of plasma biomarkers for mortality and organ failure development in patients with acute respiratory distress syndrome. Journal of Critical Care, vol. 30, no. 1, pp. 219.e1–219.e7, 2015
82. Matthay M. A., Ware L. B., Zimmerman G. A. The acute respiratory distress syndrome,” The Journal of Clinical Investigation, vol. 122, no. 8, pp. 2731–2740, 2012
83. Piguet PF, Collart MA, Grau GE, Sappino AP, Vassalli P, “Requirement of tumour necrosis factor for development of silica-induced pulmonary fibrosis,” Nature, vol. 344, no. 6263, pp. 245–247, 1990.
84. Park WY, Goodman RB, Steinberg KP. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 164, no. 10, pp. 1896–1903, 2001.
85. Pugin J, Ricou B, Steinberg KP, Suter PM, Martin TR. Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role for interleukin-. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 153, no. 6, pp. 1850–1856, 1996.
86. Meduri GU, Kohler G., Headley S., Tolley E., Stentz F., Postlethwaite A. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome. Chest, vol. 108, no. 5, pp. 1303–1314, 1995.
87. Parsons PE, Moss M, Vannice JL, Moore EE, Moore FA, Repine JE. Circulating IL-1ra and IL-10 levels are increased but do not predict the development of acute respiratory distress syndrome in at-risk patients Am J Respir Crit Care Med. 1997 Apr;155(4):1469-73.
88. Arend WP . The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. Cytokine Growth Factor Rev. 2002 Aug-Oct;13(4-5):323-40

89. Walkey AJ, Summer R, Ho V, Alkana P, "Acute respiratory distress syndrome: epidemiology and management approaches," *Clinical Epidemiology*, vol. 4, no. 1, pp. 159–169, 2012
90. Blondonnet R, Constantin JM, Sapin V, Jabaudon M, "A Pathophysiologic Approach to Biomarkers in Acute Respiratory Distress Syndrome," *Disease Markers*, vol. 2016, Article ID 3501373, 20 pages, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/3501373>. IL-1ra atenuază inflamația acută
91. Walter JM, Wilson J, Ware LB, "Biomarkers in acute respiratory distress syndrome: from pathobiology to improving patient care," *Expert Review of Respiratory Medicine*, vol. 8, no. 5, pp. 573–586, 2014.
92. Hirani, Nik & Donnelly, Seamas. (2011). The Early Inflammatory Response in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). 153-158. 10.1007/978-1-4419-8634-4_19.
93. Pierrakos A, Karanikolas M, Scolletta S., Karamouzos V, Velissaris D., Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options," *Journal of Clinical Medicine and Research*, vol. 4, no. 1, pp. 7–16, 2012.
94. Hur J, Yang HT, Chun W, et al. Inflammatory Cytokines and Their Prognostic Ability in Cases of Major Burn Injury. *Annals of Laboratory Medicine*. 2015;35(1):105-110. doi:10.3343/alm.2015.35.1.105.
95. Olmos G, Lladó J, "Tumor Necrosis Factor Alpha: A Link between Neuroinflammation and Excitotoxicity," *Mediators of Inflammation*, vol. 2014, Article ID 861231, 12 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/861231>.
96. Spielmann S, Kerner T, Ahlers O, Keh D, Gerlach M, Gerlach H. Early detection of increased tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) and soluble TNF receptor protein plasma levels after trauma reveals associations with the clinical course. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001 Mar;45(3):364-70.
97. B.B. Aggarwal, T.E. Eessalu, P.E. HassCharacterization of receptors for human tumour necrosis factor and their regulation by gamma-interferon.Nature, 318 (1985), pp. 665-667
98. Sandesc D. Oxidative Stress in the Critically Ill Polytrauma Patient. *The Journal of Critical Care Medicine* 2015;1(3):81-82
99. Armstrong L, Millar AB. Relative production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 in adult respiratory distress syndrome. *Thorax*. 1997;52(5):442-446.

100. Millar AB, Foley NM, Singer M, Johnson NM, Meager A, Rook GA. Tumour necrosis factor in bronchopulmonary secretions of patients with adult respiratory distress syndrome. *Lancet*. 1989 Sep 23;2(8665):712–714.
101. Mózes T, Baráth I, Gornicsar K. Deviations in Circulating TNF Levels and TNF Production by Mononuclear Cells in Healthy Human Populations. *Mediators of Inflammation*, vol. 2011, Article ID 972609, 8 pages, 2011.
-
102. Hehlgans T, Pfeffer K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology*, vol. 115, no. 1, pp. 1–20, 2005
103. Reid CL, Perrey C, Pravica V, Hutchinson I. V., Campbell IT. Genetic variation in proinflammatory and anti-inflammatory cytokine production in multiple organ dysfunction syndrome. *Critical Care Medicine*, vol. 30, no. 10, pp. 2216–2221, 2002
104. Giannoudis PV, Tan HB, Perry S, Tzioupis C, Kanakaris NK. The systemic inflammatory response following femoral canal reaming using the reamer-irrigator-aspirator (RIA) device. *Injury*. 2010 Nov;41 Suppl 2:S57-61. doi: 10.1016/S0020-1383(10)70011-5.
105. Gebhard, H. Pfetsch, G. Steinbach, W. Strecker, L. Kinzl, and U. B. Brückner, “Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans?” *Archives of Surgery*, vol. 135, no. 3, pp. 291–295, 2000.
106. Haasper C, Kalmbach M, Dikos GD, Meller R, Müller C, Krettek C, et al. Prognostic value of procalcitonin (PCT) and/or interleukin-6 (IL-6) plasma levels after multiple trauma for the development of multi organ dysfunction syndrome (MODS) or sepsis. *Technol Health Care*. 2010;18:89–100.
107. J. Cuschieri, E. Bulger, V. Schaeffer et al., “Early elevation in random plasma IL-6 after severe injury is associated with development of organ failure,” *Shock*, vol. 34, no. 4, pp. 346–351, 2010.
108. M. Frink, M. van Griensven, P. Kobbe, T. Brin, C. Zeckey, B. Vaske, et al. IL-6 predicts organ dysfunction and mortality in patients with multiple injuries. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 27 (2009), p. 17
109. R. S. Jawa, S. Anillo, K. Huntoon, H. Baumann, and M. Kulaylat, “Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care Part II: clinical implications,” *Journal of Intensive Care Medicine*, vol. 26, no. 2, pp. 73–87, 2011

110. Simpson RJ, Hammacher A, Smith DK, Matthews JM, Ward L. Interleukin-6: Structure-function relationships. *Protein Sci.* 1997;6(5):929–55. doi: 10.1002/pro.5560060501
111. Yu HP, Chaudry I, Choudhry MA, Hsing CH. Inflammatory Response to Traumatic Injury: Clinical and Animal Researches in Inflammation. *Mediators of Inflammation*, vol. 2015, Article ID 729637, 2 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/729637>
112. Venereau E, Schiraldi M, Uggioni M, Bianchi M, HMGB1 and leukocyte migration during trauma and sterile inflammation. *Molecular Immunology*. Volume 55, Issue 1, August 2013, Pages 76-82; <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2012.10.037>
113. Vgontzas N, Papanicolaou DA. Bixler EO Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 85, no. 3, pp. 1151–1158, 2000.
114. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G et al., “Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year,” *Circulation*, vol. 105, no. 7, pp. 804–809, 2002.
115. Spranger J, Kroke A, Möhlig M et al., “Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study,” *Diabetes*, vol. 52, no. 3, pp. 812–817, 2003.
116. Andruszkow H, Veh J, Mommsen P, Zeckey C, Hildebrand F, Frink M. Impact of the Body Mass on Complications and Outcome in Multiple Trauma Patients: What Does the Weight Weigh? *Mediators of Inflammation*, vol. 2013, Article ID 345702
117. Eder K, Baffy N, Falus A, Fulop AK. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm Res.* 2009 Nov;58(11):727-36. doi: 10.1007/s00011-009-0060-4. Epub 2009 Jun 19.
118. Yuan G, Jia J, Di L et al., “Effects of C-reactive protein on adipokines genes expression in 3T3-L1 adipocytes,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 424, no. 3, pp. 462–468, 2012

119. Mommsen, P. et al. Elevated systemic IL-18 and neopterin levels are associated with posttraumatic complications among patients with multiple injuries: A prospective cohort study. *Injury*, Volume 40 , Issue 5 , 528 - 534
120. Hensler, T., Sauerland, S., Lefering, R., Nagelschmidt, M., Bouillon, B., Andermahr, J. et al. The clinical value of procalcitonin and neopterin in predicting sepsis and organ failure after major trauma. *Shock*. 2003; 20(5): 420–426
121. Krupa A, Kato H, Matthay MA, Kurdowska AK. Proinflammatory activity of anti-IL-8 autoantibody:IL-8 complexes in alveolar edema fluid from patients with acute lung injury. *The American Journal of Physiology—Lung Cellular and Molecular Physiology*, vol. 286, no. 6, pp. L1105–L1113, 2004.
122. Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL, Walz A, Robertson CR, Carter DC, Grant IS, Pollok AJ, Haslett C. Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups. *Lancet*. 1993 Mar 13;341(8846):643-7.
123. Roux J, McNicholas JM, Carles M. IL-8 inhibits cAMP-stimulated alveolar epithelial fluid transport via a GRK2/PI3K-dependent mechanism,” *The FASEB Journal*, vol. 27, no. 3, pp. 1095–1106, 2013124 Pepys, M.B. and Hirschfield, G.M. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003; 111: 1805–1812
124. Karakaya C, Noyana T, Ekind S, Babayeve E. Serum IL-6 and CRP levels in patients with trauma involving low-extremity bone fractures. *Eastern Journal of Medicine* 18 (2013) 176-180
125. Watt D, Horgan P, McMillan D. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery*. 2015;157:362–380. doi: 10.1016/j.surg.2014.09.009. [
126. Billeter A, Turina M, Seifert B, Mica L, Stocker R, Keel M. Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: useful indicators of septic infections in severely traumatized patients. *World J Surg*. 2009;33:558–566
127. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care*. 2004;8:R234–R242.
128. Sakran, J.V., Michetti, C.P., Sheridan, M.J., Richmond, R., Waked, T., Aldaghlas, T. et al. The utility of procalcitonin in critically ill trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012; 73: 413–418

129. Adams CA., Jr Sepsis biomarkers in polytrauma patients. *Crit Care Clin.* 2011;27:345–354.
130. Lausevic Z, Lausevic M, Trbojevic-Stankovic J, Krstic S, Stojimirovic B. Predicting multiple organ failure in patients with severe trauma. *Can J Surg.* 2008;51:97–102
131. Wanner, G.A., Keel, M., Steckholzer, U., Beier, W., Stocker, R., and Ertel, W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med.* 2000; 28: 950–957
132. Uzzan, R. Cohen, P. Nicolas, M. Cucherat, and G. Y. Perret, “Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis,” *Critical Care Medicine*, vol. 34, no. 7, pp. 1996–2003, 2006.
133. Tang B. M., Eslick G. D., Craig J. C, McLean A. S., “Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis,” *Lancet Infectious Diseases*, vol. 7, no. 3, pp. 210–217, 2007.
134. Iwan A. Meynaar, Wouter Droog, Manou Batstra, Rolf Vreede, and Paul Herbrink, “In Critically Ill Patients, Serum Procalcitonin Is More Useful in Differentiating between Sepsis and SIRS than CRP, IL-6, or LBP,” *Critical Care Research and Practice*, vol. 2011, Article ID 594645, 6 pages, 2011. doi:10.1155/2011/594645
135. Mohd Basri Mat Nor, Azrina Md Ralib. Procalcitonin Clearance for Early Prediction of Survival in Critically Ill Patients with Severe Sepsis. *Critical Care Research and Practice*, vol. 2014, Article ID 819034, 7 pages, 2014. doi:10.1155/2014/819034
136. P. E. Charles, C. Tinell, S. Barbar et al., Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome,” *Critical Care*, vol. 13, no. 2, article R38, 2009
137. Ruiz-Rodríguez J. C, Caballero J., Ruiz-Sanmartín A. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study,” *Medicina Intensiva*, vol. 36, no. 7, pp. 475–480, 2012
138. H. L. Sun, K. H. Wu, S. M. Chen et al., “Role of procalcitonin in predicting dilating vesicoureteral reflux in young children hospitalized with a first febrile urinary tract infection,” *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 32, no. 9, pp. e348–e354, 2013
139. Suberviela B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A., L. A. García-Astudillo, and B. Fernández-Miret, “Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock,” *Medicina Intensiva*, vol. 36, no. 3, pp. 177–184, 2012

140. Haasper C, Kalmbach M, Dikos GD, Meller R, Müller C, Krettek C, et al. Prognostic value of procalcitonin (PCT) and/or interleukin-6 (IL-6) plasma levels after multiple trauma for the development of multi organ dysfunction syndrome (MODS) or sepsis. *Technol Health Care.* 2010;18:89–100
141. K. Reinhart, M. Meisner, and F. M. Brunkhorst, “Markers for sepsis diagnosis: what is useful?” *Critical Care Clinics*, vol. 22, no. 3, pp. 503–519, 2006.
142. Min-Yi Huang, Chun-Yu Chen, Ju-Huei Chien, et al., “Serum Procalcitonin and Procalcitonin Clearance as a Prognostic Biomarker in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock,” *BioMed Research International*, vol. 2016, Article ID 1758501, 5 pages, 2016. doi:10.1155/2016/1758501
143. Blaivas L, X. Wittebole, and P. F. Laterre, “Lipopolysaccharide-binding protein serum levels in patients with severe sepsis due to gram-positive and fungal infections,” *Journal of Infectious Diseases*, vol. 187, no. 2, pp. 287–291, 2003.
144. Erwin PJ, Lewis SJ, S. Dolan et al., “Lipopolysaccharide binding protein in acute pancreatitis,” *Critical Care Medicine*, vol. 28, no. 1, pp. 104–109, 2000.
145. Gee K, Guzzo C, Che Mat NF, Ma W, Kumar A. The IL-12 family of cytokines in infection, inflammation and autoimmune disorders. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2009 Mar;8(1):40-52.
146. Claridge, J.A., Crabtree, T.D., Pelletier, S.J., Butler, K., Sawyer, R.G., and Young, J.S. Persistent occult hypoperfusion is associated with a significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients. *J Trauma.* 2000; 48: 8–14 (discussion 14-5)
147. Presneill JJ, Waring PM, Layton JE, et al. Plasma granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor levels in critical illness including sepsis and septic shock: relation to disease severity, multiple organ dysfunction, and mortality. *Crit Care Med* 2000;28: 2344—2354
148. Sapan HB, Paturusi I, Jusuf I, et al. Pattern of cytokine (IL-6 and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in polytrauma. *International Journal of Burns and Trauma.* 2016;6(2):37-43.
149. Sapan HB, Paturusi I, Islam AA et al Interleukin-6 and interleukin-10 plasma levels and mRNA expression in polytrauma patients. *Chin J Traumatol.* 2017 Dec;20(6):318-322. doi: 10.1016/j.cjtee.2017.05.003. Epub 2017 Nov 4.

150. Punnonen J, Carballido JM, Aversa G, De Vries JE Interleukin 13 and its Receptor Encyclopedia of Immunology (Second Edition), 1998, Pages 1489–1492; ISBN 0-12-226765-6
151. Wang J. Neutrophils in tissue injury and repair. *Cell and Tissue Research.* 2018;371(3):531-539. doi:10.1007/s00441-017-2785-7.
152. Kruger P, Saffarzadeh M, Weber AN, Rieber N, Radsak M, von Bernuth H, Benarafa C, Roos D, Skokowa J, Hartl D. Neutrophils: between host defence, immune modulation, and tissue injury. *PLoS Pathog.* 2015;11:e1004651. doi: 10.1371/journal.ppat.1004651.
153. G. Volpin, M. Cohen, M. Assaf, T. Meir, R. Katz, S. PollackCytokine levels (IL-4, IL-6, IL-8 and TGF β) as potential biomarkers of systemic inflammatory response in trauma patients *Int Orthop.* 38 (2014), pp. 1303-1309
154. O'Callaghan A., Wang J., Redmond H. P. HMGB1 as a key mediator of tissue response to injury: roles in inflammation and tissue repair. *European Surgery.* 2006;38(4):283–292. doi: 10.1007/s10353-006-0255-7.
155. Du H, Li J, Yu H, et al. HMGB-1 as a Novel Predictor of Disease Severity and Prognosis in Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Mediators of Inflammation.* 2015;2015:696248. doi:10.1155/2015/696248.
156. Sundén-Cullberg J., Norrby-Teglund A., Rouhiainen A., et al. Persistent elevation of high mobility group box-1 protein (HMGB1) in patients with severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine.* 2005;33(3):564–573
157. Ayala A, Chaudry IH. Platelet activating factor and its role in trauma, shock, and sepsis.New Horiz. 1996 May;4(2):265-75.
158. Zimmerman, Guy A. MD; McIntyre, Thomas M. PhD; Prescott, Stephen M. MD; Stafforini, Diana M. PhD The platelet-activating factor signaling system and its regulators in syndromes of inflammation and thrombosis *Critical Care Medicine:* May 2002 - Volume 30 - Issue 5 - p S294-S301
159. Ricciotti, E, FitzGerald GA , Prostaglandins and Inflammation, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 May; 31(5): 986–1000.doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449
160. Omori K., Kida T., Hori M., Ozaki H. & Murata T. Multiple roles of the PGE2 -EP receptor signal in vascular permeability. *Br J Pharmacol* 171, 4879–4889 (2014)

161. Goldstein IM, Malmsten CL, Kindahl H, et al (1977) Prostaglandins thromboxane and polymorpho-nuclear leukocytes: mediation and modulation of inflammation. Inflammation 2: 309–317
162. Huang J. Cell signalling through thromboxane A₂ receptors. Cellular Signalling 16, 521–533 (2004)
163. Kim S.-R. *et al.* Thromboxane A₂ increases endothelial permeability through upregulation of interleukin-8. Biochemical and Biophysical Research Communications 397, 413–419 (2010)
164. Kobayashi K, Horikami D, Omori K, et al. Thromboxane A₂ exacerbates acute lung injury via promoting edema formation. Scientific Reports. 2016;6:32109. doi:10.1038/srep32109.
165. Zarbock A, Singbartl K, Ley K. Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking of platelet-neutrophil aggregation. Journal of Clinical Investigation. 2006;116(12):3211-3219. doi:10.1172/JCI29499.
166. Auner B , Geiger VE, Henrich D, lehneet M, Marzi I, RElja B; Circulating Leukotriene B4 Identifies Respiratory Complications after Trauma; Mediators of Inflammation Volume 2012 (2012), Article ID 536156, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2012/536156>
167. Ganter MT, Brohi K, Cohen MJ, Shaffer LA, Walsh MC, Stahl GL, Pittet JF. Role of the alternative pathway in the early complement activation following major trauma. Shock. 2007;28(1):29–34
168. Younger JG, Sasaki N, Waite MD, Murray HN, Saleh EF, Ravage ZB, Hirschl RB, Ward PA, Till GO. Detrimental effects of complement activation in hemorrhagic shock. J Appl Physiol. 2001;90(2):441–446.
169. Pape HC, Sanders R, Borelli J jr. The Poly-Traumatized Patient with Fractures: A Multi-Disciplinary Approach; 2016 Springer-Verlag Berlin Heidelberg ISBN 978-3-662-47211-8
170. Sjöberg AP, Trouw LA, Blom AM.Complement activation and inhibition: a delicate balance.Trends in Immunology, vol. 30, no. 2, pp. 83–90, 2009.
171. Nordahl EA, Rydengard V, Nyberg P, Nitsche DP, Morgelin M, Malmsten M, Bjorck L, Schmidtchen A. Activation of the complement system generates antibacterial peptides. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(48):16879–16884

172. Huber-Lang M, Sarma VJ, Lu KT, McGuire SR, Padgaonkar VA, Guo RF, Younkin EM, Kunkel RG, Ding J, Erickson R, Curnutte JT, Ward PA. Role of C5a in multiorgan failure during sepsis. *J Immunol*. 2001;166(2):1193–1199.
173. Zimmermann T, Laszik Z, Nagy S, Kaszaki J, Joo F. The role of the complement system in the pathogenesis of multiple organ failure in shock. *Prog Clin Biol Res*. 1989;308:291–297.
174. Burk A-M, Martin M, Flierl MA, et al. Early Complementopathy after Multiple Injuries in Humans. *Shock* (Augusta, Ga). 2012;37(4):348-354. doi:10.1097/SHK.0b013e3182471795.
175. Fosse E, Pillgram-Larsen J, Svennevig JL, Nordby C, Skulberg A, Mollnes TE, Abdelnoor M. Complement activation in injured patients occurs immediately and is dependent on the severity of the trauma. *Injury*. 1998;29(7):509–514.
176. Amara U, Flierl MA, Rittirsch D, Klos A, Chen H, Acker B, Bruckner UB, Nilsson B, Gebhard F, Lambris JD, Huber-Lang M. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems. *J Immunol*. 2010;185(9):5628–5636.
177. Sjoberg AP, Trouw LA, Blom AM. Complement activation and inhibition: a delicate balance. *Trends Immunol*. 2009;30(2):83–90.
178. Bianchi ME, Manfredi AA. Immunology. Dangers in and out. *Science*. 2009;323(5922):1683–1684.
179. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol*. 2007;81(1):1–5.
180. McGhan LJ, Jaroszewski DE. The role of toll-like receptor-4 in the development of multi-organ failure following traumatic haemorrhagic shock and resuscitation. *Injury*. 2011.
181. Stahel PF, Barnum SR. The role of the complement system in CNS inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2006;2(3):445–456.
182. Mastellos D, Morikis D, Isaacs SN, Holland MC, Streij CW, Lambris JD. Complement: structure, functions, evolution, and viral molecular mimicry. *Immunol Res*. 2003;27(2-3):367–386.
183. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol*. 2010;11(9):785–797.

184. Pape, H.-C., Peitzman, A.B., Rotondo, M.F., Giannoudis, P.V- Damage Control Management in the Polytrauma Patient. . Springer, New York 2017, ISBN 978-3-913-52429-0
185. F Hietbrink, L Koenderman, GT Rijkers, LPH Leenen. Trauma: the role of the innate immune system; World Journal of Emergency Surgery 2006;1:15 <https://doi.org/10.1186/1749-7922-1-15>
186. Robinson CM¹, Ludlam CA, Ray DC, Swann DG, Christie J. The coagulative and cardiorespiratory responses to reamed intramedullary nailing of isolated fractures. J Bone Joint Surg Br. 2001 Sep;83(7):963-73.
187. Riska EB, Myllynen P. Fat embolism in patients with multiple injuries.J Trauma. 1982 Nov;22(11):891-4.
188. Giannoudis PV¹, Smith RM, Bellamy MC, Morrison JF, Dickson RA, Guillou PJ. Stimulation of the inflammatory system by reamed and unreamed nailing of femoral fractures. An analysis of the second hit.J Bone Joint Surg Br. 1999 Mar;81(2):356-61.
189. Grințescu IM, Ungureanu R, Mirea L, Emergency Anaesthesia for Multiple Trauma. Acta Medica Marisiensis 2011:vol 57 Nr.6
190. Pape H. C., Giannoudis P. V., C. Krettek, O. Trentz, "Timing of fixation of major fractures in blunt polytrauma: role of conventional indicators in clinical decision making," Journal of Orthopaedic Trauma, vol. 19, no. 8, pp. 551–562, 2005
191. Pape H. C, "Damage-control orthopedic surgery in polytrauma: influence on the clinical course and its pathogenetic background," European Instructional Lectures, vol. 9, pp. 67–74, 2009.
192. Dinu M.Antonescu, Irinel PopescuTratat de Chirurgie, vol II – Ortopedie-Traumatologie sub red., Editura Academiei Romane, 2012 ;ISBN: 973-27-2211-4; Capitolul I- Polifracturi.Politraumatisme. Principii terapeutice
193. Grintescu IM. Politrauma_ Compendiu de anestezie si terapie intensiva. Editura Universitara Carol Davila 2014
194. Pape HC, Hildebrand F, Pertschy S, Zelle B, Garapati R, Grimme K, et al. Changes in the management of femoral shaft fractures in polytrauma patients: from early total care to damage control orthopedic surgery. J Trauma 2002;53:452–61.
195. Pape HC, Zelle BA, Hildebrand F, et al. Reamed femoral nailing in sheep: does irrigation and aspiration of intramedullary contents alter the systemic response? J Bone Joint Surg Am 2005;87:2515–22.

196. Heit JA, Minor TA, Andrews JC, et al: Determinants of plasma fibrin D-dimer sensitivity for acute pulmonary embolism as defined by pulmonary angiography. *Arch Pathol Lab Med* 1999 March;123(3):235-240
197. Kanakaris NK, Morell D, Gudipati S, Britten S, Giannoudis PV. Reaming Irrigator Aspirator system: early experience of its multipurpose use. *Injury*. 2011 Sep;42 Suppl 4:S28-34. doi: 10.1016/S0020-1383(11)70009-2
198. Wenda K, Runkel M, Degreif J, et al. Pathogenesis and clinical relevance of bone marrow embolism in medullary nailing – demonstrated by intraoperative echocardiography. *Injury* 1993;24(Suppl 3):S73–81
199. Pape HC, Regel G, Tscherne H. Local and systemic effects of fat embolization after intramedullary reaming and its influence by cofactors. *Techn Orthop* 1996;11: 2–13.
200. Husebye Elisabeth Ellingsen et al. Coagulation, fibrinolysis and cytokine responses to intramedullary nailing of the femur: An experimental study in pigs comparing traditional reaming and reaming with a one-step reamer-irrigator-aspirator system. *Injury, Int. J. Care Injured* 42 (2011) 630–637.
201. Pape HC, Grimme K, Van Griensven M, et al. Impact of intramedullary instrumentation versus damage control for femoral fractures on immunoinflammatory parameters: prospective randomized analysis by the EPOFF Study Group. *J Trauma* 2003;55:7–13.
202. Pape HC, Tscherne H. Early definitive fracture fixation, pulmonary function and systemic effects. In: Baue AE, Faist E, Fry M, editors. *Multiple organ failure*. New York: Springer; 2000. p. 279–90.
203. Pape H-C, Krettek C, Maschek HJ, Regel G, Tscherne H. Fatal Pulmonary embolization after reaming of the femoral medullary cavity in sclerosing osteomyelitis. *J Orth Trauma* 1996;10:429–32.
204. Smith RM, Giannoudis PV, Bellamy MC, Perry SL, Dickson RA, Guillou PJ. Interleukin-10 release and monocyte human leukocyte antigen-DR expression during femoral nailing. *Clin Orthop* 2000;73:233–40.
205. Pape H-C, Regel G, Dwenger A: Influences of different methods of intramedullary femoral nailing on lung function in patients in multiple trauma. *J Trauma* 1993;35:705-709.
206. Lupescu O, Nagea M, Ciurea N, Grosu A, Lupescu D, Popescu Gh, Dimitriu Al. Damage Control for skeletal injuries in polytrauma patients-educational challenge for

orthopaedic surgeons. Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology Vol XXI, Number 3, September 2017 P

207. Lupescu D, Lupescu O, Nagea M, Ciurea N, Dimitriu Al. Persistent inflammatory syndrome in a polytrauma patient – Predictive factor for complications- case presentation. Research and Science Today, Suppl.1/2016. ISSN-L: 2344 – 0007 174-181
208. Lupescu D, Lupescu O, Nagea M, Ciurea N, Grosu A, Greabu M, Dimitriu A. Biochemical correlations in polytrauma patients with unstable pelvic fractures- Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology Vol XX, Number 1, March 2016 Pages: 14 – 19, ISSN 2066-0170
209. Pape HC, Tornetta P 3rd, Tarkin I, Tzioupis C, Sabeson V, Olson SA. Timing of fracture fixation in multitrauma patients: the role of early total care and damage control surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009 Sep; 17(9):541-9
210. Keel M, Schregenberger N, Steckholzer U, et al. Endotoxin tolerance after severe injury and its regulatory mechanisms. *J Trauma.* 1996;41:430–438. 154.
211. Pape HC, Remmers D, Schedel I, et al. Levels of antibodies to endotoxin and cytokine release in patients with severe trauma. *J Trauma.* 1998;46: 907–913.
212. Pape HC, Giannoudis PV, Krettek C, Trentz O. Timing of fixation of major fractures in blunt polytrauma: role of conventional indicators in clinical decision making. *J Orthop Trauma.* 2005 Sep;19(8):551-62.
213. Tscherne H, Regel G, Pape HC, Pohlemann T, Krettek C. Internal fixation of multiple fractures in patients with polytrauma. *Clin Orthop Relat Res.* 1998 Feb;(347):62-78.
214. Ratto Nicola, “Early Total Care versus Damage Control: Current Concepts in the Orthopedic Care of Polytrauma Patients,” ISRN Orthopedics, vol. 2013, Article ID 329452, 9 pages, 2013. doi:10.1155/2013/329452