

MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ IL-6, IL-10 VÀ TNF- α HUYẾT THANH VỚI CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG KHÁC Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Phùng Anh Đức¹, Nguyễn Đình Khoa¹, Đoàn Văn Đệ²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu mối tương quan giữa nồng độ interleukin-6 (IL-6), IL-10 và TNF- α với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng khác ở bệnh nhân (BN) viêm khớp dạng thấp (VKDT). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang gồm 129 BN (115 nữ và 14 nam) được chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn ACR 1987, điều trị tại Khoa Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Chợ Rẫy. Xét nghiệm định lượng nồng độ IL-6 và TNF- α được thực hiện bằng phương pháp định lượng bằng công nghệ biochips, phát hóa - quang miễn dịch. **Kết quả:** Nhóm BN có tuổi trung bình $54,84 \pm 11,38$. Nồng độ trung bình và trung vị của IL-6 (pg/ml) là $29,59 \pm 40,36$ và 13,52 [4,75 - 37,03]. Nồng độ trung bình và trung vị của IL-10 (pg/ml) là $22,86 \pm 52,12$ và 4,74 [2,47 - 20,46]. Nồng độ trung bình và trung vị của TNF- α (pg/ml) là $29,53 \pm 71,54$ và 8,44 [3,88 - 22,90]. Tỷ lệ BN có tăng IL-6, IL-10 và TNF- α lần lượt là 94,57%; 80,62% và 43,41%. IL-6 có mối tương quan với DAS28-VS ($r = 0,189$; $p = 0,032$). IL-10 có mối tương quan với SKĐ28 ($r = 0,185$; $p = 0,036$), VS ($r = 0,266$; $p = 0,003$), CRP ($r = 0,273$; $p = 0,002$), DAS28-VS ($r = 0,227$; $p = 0,002$), DAS28-CRP ($r = 0,235$; $p = 0,008$), RF ($r = 0,471$; $p = 0,000$) và anti-CCP ($r = 0,227$; $p = 0,011$). TNF- α có mối tương quan với VS ($r = 0,213$; $p = 0,015$), RF ($r = 0,469$; $p = 0,000$) và anti-CCP ($r = 0,266$; $p = 0,003$). Không có mối tương quan giữa nồng độ IL-6, nồng độ RF và anti-CCP. **Kết luận:** Nồng độ IL-6, IL-10 và TNF- α huyết thanh tăng cao ở BN VKDT. Nồng độ IL-6 và IL-10 huyết thanh có mối tương quan đến tình trạng hoạt động của bệnh.

* Từ khóa: Viêm khớp dạng thấp; Interleukin-6; TNF- α ; DAS28.

Correlation between Serum IL-6, IL-10 and TNF- α Levels and other Clinical and Laboratory Characteristics in Patients with Rheumatoid Arthritis

Summary

Objectives: To study the levels of serum IL-6, IL-10 and TNF- α in correlation with other clinical and laboratory characteristics in rheumatoid arthritis (RA) patients. **Subjects and methods:** A cross sectional study was carried out on 129 RA patients (115 females, 14 males), who met the ACR 1987 criteria, treated at Cho Ray Hospital. The serum IL-6, IL-10 and TNF- α level were measured by chemiluminescent immuno assay with biochip array technology. **Results:** The average age of patients was 54.84 ± 11.38 . The mean and median of serum IL-6 levels were 29.59 ± 40.36 and 13.52 [4.75 - 37.03]. The mean and median of serum IL-10 levels

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

²Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

Người phản hồi: Phùng Anh Đức (anhduc303@gmail.com)

Ngày nhận bài: 26/3/2021

Ngày bài báo được đăng: 19/4/2021

were 22.86 ± 52.12 and $4.74 [2.47 - 20.46]$. The mean and median of serum TNF- α levels were 29.53 ± 71.54 and $8.44 [3.88 - 22.90]$. The rates of patients with increased IL-6, IL-10 and TNF- α levels were 94.57%, 80.62% and 43.41%, respectively. IL-6 level correlated with DAS28-VS ($r = 0.189$; $p = 0.032$). IL-10 level correlated with the number of tender joint 28 ($r = 0.185$; $p = 0.036$), VS ($r = 0.266$; $p = 0.003$), CRP ($r = 0.273$; $p = 0.002$), DAS28-VS ($r = 0.227$; $p = 0.002$), DAS28-CRP ($r = 0.235$; $p = 0.008$), RF ($r = 0.471$; $p = 0.000$) and anti-CCP ($r = 0.227$; $p = 0.011$). TNF- α level correlated with VS ($r = 0.213$; $p = 0.015$), RF ($r = 0.469$; $p = 0.000$) and anti-CCP ($r = 0.266$; $p = 0.003$). There were no correlation of serum IL-6 level to antibody (RF and anti-CCP) level. **Conclusion:** The serum IL-6, IL-10 and TNF- α levels increased in rheumatoid arthritis patients. The serum IL-6 and IL-10 correlated with the disease activity.

* *Keywords:* Rheumatoid arthritis; Interleukine-6; TNF- α ; DAS28.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là bệnh tự miễn điển hình, thường gặp nhất trong số các bệnh viêm khớp mạn tính với tỷ lệ lưu hành khoảng 0,5 - 1% dân số [11]. Đặc điểm chính của bệnh là tình trạng viêm mạn tính màng hoạt dịch, dẫn tới tổn thương cấu trúc khớp, gây biến dạng khớp, mất chức năng và có nguy cơ tàn phế cao. Ngoài ra, BN còn có thể có biểu hiện toàn thân nặng. Bệnh cần được điều trị sớm để ngăn ngừa nguy cơ tàn phế. Cơ chế bệnh sinh của VKDT có liên quan đến các yếu tố di truyền, môi trường và tình trạng rối loạn miễn dịch với vai trò quan trọng của tế bào lympho B, T và các cytokine. Sự mất cân bằng giữa các cytokine gây viêm và cytokine có vai trò quan trọng dẫn đến tình trạng viêm khớp trong bệnh VKDT [7]. Các cytokine có vai trò quan trọng trong VKDT bao gồm yếu tố hoại tử u (tumor necrotic factor, TNF- α) và interleukine-6 (IL-6). Trong khi đó, IL-10 là một cytokine quan trọng trong các cytokine chống viêm có vai trò trong bệnh sinh VKDT [7, 11].

IL-6 được tìm thấy nhiều nhất trong dịch khớp và là nguyên nhân chính gây ra các triệu chứng toàn thân cũng như tại

chỗ trong bệnh VKDT. IL-6 được tạo ra bởi nhiều loại tế bào khác nhau, thúc đẩy sự biệt hóa tế bào lympho B, T giúp tạo ra các tự kháng thể và các chất trung gian miễn dịch khác có liên quan đến các đợt cấp của VKDT [9]. TNF- α được sản xuất chủ yếu bởi các đại thực bào hoạt hóa. Trong bệnh VKDT, TNF- α kích thích sự gia tăng và biệt hóa các tế bào lympho B, T và tế bào NK, kích thích sản xuất các cytokine gây viêm khác (IL-1, IL-6, IL-8), kích thích tạo ra các chất gây phá hủy sụn khớp (stromelysin, collagenase, prostaglandin và GM-CSF) [7]. IL-10 hiện diện nhiều trong dịch khớp BN VKDT tương tự các cytokine gây viêm khác. Sự hiện diện của IL-10 trong dịch khớp sẽ ức chế tăng sinh tế bào đơn nhân, ức chế sản xuất TNF- α , IL-1 và GM-CSF, giảm sự hiện diện của HLA-DR và tăng sự hiện diện của CD16, CD64 trên bề mặt tế bào [7].

Đã có nhiều nghiên cứu về IL-6, IL-10 và TNF- α ở BN VKDT, song cho các kết quả rất khác nhau. Tại Việt Nam, nghiên cứu về vấn đề này còn nhiều hạn chế. Do vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu về các cytokine viêm ở BN VKDT điều trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy nhằm: 1) *Khảo sát nồng độ và tỷ lệ BN VKDT có tăng IL-6,*

IL-10 và TNF- α huyết thanh. 2) Đánh giá mối tương quan giữa nồng độ IL-6, IL-10 và TNF- α với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng khác liên quan đến hoạt động bệnh VKDT.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thu nhận 129 BN bao gồm 14 nam và 115 nữ. Nghiên cứu loại trừ những BN có các bệnh lý viêm khác có thể ảnh hưởng tới nồng độ cytokine (bao gồm các bệnh lý nhiễm trùng, các bệnh lý gây viêm toàn thân hoặc khu trú mà không phải VKDT).

* *Tiêu chuẩn chọn mẫu:* BN \geq 18 tuổi, không phân biệt giới tính được chẩn đoán xác định VKDT theo tiêu chuẩn ACR 1987 [4] của Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ, điều trị tại Khoa Cơ Xương Khớp, Bệnh viện Chợ Rẫy và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Thời gian nghiên cứu: 6/2015 - 10/2019.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Mô tả cắt ngang.

Bệnh nhân được đánh giá các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bao gồm: Số khớp đau 28 (SKĐ28), số khớp sưng 28 (SKS28), đánh giá chung của BN về mức độ bệnh (patient global assessment trên thang điểm VAS), tốc độ máu lắng (VS), CRP, chỉ số DAS28-VS, chỉ số DAS28-CRP, các liệu pháp điều trị trước nhập viện và định lượng nồng độ các cytokine bao gồm IL-6, IL-10 và TNF- α huyết thanh. Xét nghiệm định lượng nồng độ các cytokine được thực hiện bằng phương pháp định lượng bằng công nghệ biochips, phát hóa - quang miễn dịch (máy Randox). Tất cả các xét nghiệm được thực hiện tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Chợ Rẫy.

* *Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm SPSS 20.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nồng độ cytokine huyết thanh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

Bảng 1: Đặc điểm chung của nhóm BN nghiên cứu.

| Chỉ tiêu | Số lượng BN (n) | $\bar{X} \pm SD$ | Trung vị [tứ phân vị] |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------|------------------------|
| Tuổi đời | 129 | 54,84 \pm 11,38 | 56,00 [49,00 - 62, 00] |
| Thời gian mắc bệnh (năm) | 129 | 5,50 \pm 6,71 | 3,00 [1,00 - 8,00] |
| Tuổi khởi phát bệnh (năm) | 129 | 49,38 \pm 13,13 | 50,00 [41,00 - 58,00] |
| Liều methylprednisolone (mg/ngày) | 66 | 7,42 \pm 4,54 | 8,00 [4,00 - 8,00] |
| Thời gian dùng corticoid (tháng) | 66 | 37,80 \pm 52,24 | 12,00 [6,00 - 51,00] |
| Liều MTX (mg/tuần) | 80 | 13,98 \pm 3,34 | 12,50 [12,50 - 15,00] |
| Thời gian dùng MTX (tháng) | 80 | 23,73 \pm 35,86 | 8,50 [2,20 - 24,00] |

\bar{X} : Trung bình; SD: Độ lệch chuẩn

Tuổi BN và tuổi khởi phát bệnh trung bình và trung vị đều trong độ tuổi trung niên (40 - 60 tuổi). Có 51,16% BN đang dùng corticoid với liều trung bình tương đương methylprednisolon là $7,42 \pm 4,54$ và 62,02% BN đang dùng MTX với liều trung bình $13,98 \pm 3,34$.

Bảng 2: Giá trị các chỉ số đánh giá tình trạng hoạt động bệnh.

| Chỉ tiêu | Số lượng BN (n) | $\bar{X} \pm SD$ | Trung vị [tứ phân vị] |
|------------|-----------------|-------------------|-----------------------|
| SKĐ28 | 129 | $13,37 \pm 8,35$ | 13,00 [6,00 - 19,50] |
| SKS28 | 129 | $4,86 \pm 4,50$ | 3,00 [2,00 - 7,50] |
| VS (mm/h) | 127 | $61,67 \pm 37,60$ | 54,00 [25,00 - 96,00] |
| DAS28-VS | 127 | $5,87 \pm 1,36$ | 5,99 [5,01- 6,90] |
| CRP (mg/l) | 128 | $68,56 \pm 69,81$ | 52,20 [19,80 - 87,80] |
| DAS28-CRP | 128 | $5,48 \pm 1,23$ | 5,50 [4,70 - 6,40] |

Các chỉ số đánh giá tình trạng hoạt động bệnh bao gồm SKĐ28, SKS28, VS, CRP và DAS28 cho thấy tình trạng hoạt động của bệnh là tương đối cao. Giá trị trung bình của các chỉ số này là SKĐ28 = 13,37; SKS28 = 4,86; VS = 61,67; CRP = 68,56; DAS28-VS = 5,87; DAS28-CRP = 5,48.

Bảng 3: Phân bố BN theo mức độ dương tính của các kháng thể.

| Kết quả xét nghiệm | RF (%) | anti-CCP (%) |
|--|--------|--------------|
| Âm tính | 15,2 | 20,1 |
| Dương tính thấp (< 3 lần giới hạn trên bình thường) | 21,6 | 8,9 |
| Dương tính cao (≥ 3 lần giới hạn trên bình thường) | 63,2 | 71 |

Tỷ lệ BN có nồng độ kháng thể dương tính cao chiếm tỷ lệ khá cao (63,2% đối với RF và 71% đối với anti-CCP).

Bảng 4: Nồng độ và tỷ lệ gia tăng các cytokine trong huyết thanh.

| Nồng độ cytokine (pg/ml) | Trị số bình thường | $\bar{X} \pm SD$ | Trung vị [tứ phân vị] | Tỷ lệ tăng n (%) |
|--------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| IL-6 | < 1,23 | $29,59 \pm 40,36$ | 13,52 [4,57 - 37,03] | 122 (94,57) |
| IL-10 | < 1,90 | $22,86 \pm 52,12$ | 4,74 [2,47 - 20,46] | 104 (80,62) |
| TNF- α | < 11,00 | $29,53 \pm 71,54$ | 8,44 [3,88 - 22,90] | 56 (43,41) |

Nồng độ của IL-6, IL-10 và TNF- α đều tăng cao trong bệnh VKDT với tỷ lệ tăng lần lượt là 94,57%, 80,62% và 43,41%.

2. Mối tương quan giữa nồng độ cytokine huyết thanh và các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng khác

Bảng 5: Mối tương quan giữa nồng độ cytokine và tình trạng hoạt động bệnh.

| Cytokine (n = 129) | | SKĐ28 | SKS28 | VS | CRP | DAS28-VS | DAS28-CRP |
|--------------------|---|--------|-------|---------|---------|----------|-----------|
| IL-6 | r | 0,150 | 0,169 | 0,116 | 0,053 | 0,189* | 0,135 |
| | p | 0,090 | 0,055 | 0,191 | 0,552 | 0,032 | 0,128 |
| | N | 129 | 129 | 127 | 128 | 127 | 128 |
| IL-10 | r | 0,185* | 0,155 | 0,266** | 0,273** | 0,227** | 0,235* |
| | p | 0,036 | 0,08 | 0,003 | 0,002 | 0,002 | 0,008 |
| | N | 129 | 129 | 127 | 128 | 127 | 128 |
| TNF- α | r | 0,157 | 0,169 | 0,213* | 0,124 | 0,157 | 0,144 |
| | p | 0,075 | 0,056 | 0,015 | 0,162 | 0,075 | 0,103 |
| | N | 129 | 129 | 127 | 128 | 127 | 128 |

*n: Số lượng BN; r: Hệ số tương quan Spearman's; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$*

IL-6 có mối tương quan thuận với DAS28VS ($r = 0,189$; $p = 0,032$). IL-10 có mối tương quan với SKĐ28 ($r = 0,185$; $p = 0,036$), VS ($r = 0,266$; $p = 0,003$), CRP ($r = 0,273$; $p = 0,002$), DAS28-VS ($r = 0,227$; $p = 0,002$), DAS28-CRP ($r = 0,235$; $p = 0,008$). TNF- α có mối tương quan thuận với VS ($r = 0,213$; $p = 0,015$). Tất cả các hệ số tương quan này đều ở mức ít đến vừa ($r < 0,4$).

Bảng 6: Mối tương quan giữa nồng độ cytokine huyết thanh và nồng độ kháng thể BN VKDT.

| | | IL-6 | IL-10 | TNF- α |
|-----------------------|---|--------|---------|---------------|
| RF (n = 125) | r | -0,029 | 0,471** | 0,469** |
| | p | 0,744 | 0,000 | 0,000 |
| Anti-CCP (n = 124) | r | 0,033 | 0,227* | 0,266** |
| | p | 0,716 | 0,011 | 0,003 |

*r: Hệ số tương quan Spearman's; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$*

Nồng độ IL-10 tương quan thuận với RF ($r = 0,471$; $p = 0,000$) và anti-CCP ($r = 0,227$; $p = 0,011$). TNF- α tương quan thuận với RF ($r = 0,469$; $p = 0,000$) và anti-CCP ($r = 0,266$; $p = 0,003$). Không có mối quan hệ giữa nồng độ IL-6, nồng độ RF và anti-CCP.

BÀN LUẬN

Tương tự đặc điểm về tuổi và giới được ghi trong y văn [11], nhóm bệnh nhân VKDT trong nghiên cứu đa số là nữ, tuổi mắc bệnh chủ yếu là 40 - 50 tuổi. Chỉ số DAS28-VS và DAS28-CRP có giá trị trung bình là $5,87 \pm 1,36$ và $5,48 \pm 1,23$. Tỷ lệ BN có mức độ hoạt tính bệnh cao là 72% đối với DAS28VS và 63,6% đối với DAS28CRP. Tỷ lệ này khá cao và có thể giải thích là do các BN trong nghiên cứu này chủ yếu là BN nội trú, nhập viện vì tình trạng tiến triển của bệnh.

Viêm khớp dạng thấp là một bệnh lý tự miễn gây viêm mạn tính màng hoạt dịch với vai trò rất quan trọng của các cytokine. Nồng độ của các cytokine này đã được nghiên cứu nhiều trong dịch khớp cũng như trong huyết thanh của các BN VKDT với các kết quả khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IL-6, IL-10 và TNF- α lần lượt là $29,59 \pm 40,36$; $22,86 \pm 52,12$ và $29,53 \pm 71,54$ (pg/ml). Tỷ lệ tăng của IL-6, IL-10 và TNF- α lần lượt là 94,57%, 80,62% và 43,41%. Tác giả Lưu Văn Ái nghiên cứu trên nhóm BN VKDT với chỉ số DAS28 = $7,175 \pm 0,892$ (cao hơn đối tượng nghiên cứu này) có tỷ lệ tăng của IL-6, IL-10 và TNF- α lần lượt là 100%, 81,6% và 61,8% (cao hơn so với nghiên cứu này) [1]. Tác giả Nguyễn Huy Thông nghiên cứu trên nhóm BN VKDT với chỉ số DAS28-CRP = $6,19 \pm 1,36$ (cao hơn đối tượng nghiên cứu này nhưng lại cho tỷ lệ tăng của IL-6 và TNF- α thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi là 46,3% và 20,7%) [3]. Do đó, nồng độ một số cytokine có thể tăng trên BN VKDT nhưng mối liên quan giữa tỷ lệ

tăng của các cytokine và hoạt động bệnh của bệnh VKDT cần phải được nghiên cứu thêm. Khi so sánh về giá trị cụ thể của nồng độ IL-6, IL-10 và TNF- α trong nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả trong và ngoài nước cho kết quả rất khác nhau [1, 3, 5, 8]. Điều này cho thấy nồng độ các cytokine có thể thay đổi rất nhiều ở các đối tượng, các trung tâm xét nghiệm khác nhau. Việc đánh giá nồng độ các cytokine cần được kết hợp với nhiều yếu tố khác.

Trong bệnh VKDT, tình trạng tiến triển của bệnh liên quan đến tình trạng rối loạn phản ứng miễn dịch với sự gia tăng của các cytokine và các thành phần miễn dịch khác. Tuy nhiên, mối tương quan giữa nồng độ một số cytokine và hoạt động bệnh vẫn còn nhiều điều bàn cãi. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, IL-6 có mối tương quan thuận với DAS28-VS; IL-10 có mối tương quan thuận với SKĐ28, VS, CRP, DAS28-VS, DAS28-CRP; TNF- α có mối tương quan thuận với VS (bảng 5). Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ IL-6 phản ánh được một phần tình trạng hoạt động bệnh khi có mối tương quan yếu với DAS28VS ($r = 0,189$; $p = 0,032$). TNF- α dường như không phản ánh được tình trạng hoạt động bệnh khi chỉ có mối tương quan yếu với VS. IL-10 phản ánh rõ hơn hoạt động bệnh khi có mối tương quan với SKĐ28, VS, CRP, DAS28-VS, DAS28-CRP. Kết quả này có một số điểm khác so với kết quả của các tác giả khác. Tác giả Nguyễn Huy Thông cho thấy không có mối liên quan giữa nồng độ IL-6 và TNF- α với các chỉ số đánh giá hoạt động

bệnh [3]. Theo Madhok, IL-6 có mối liên quan chặt chẽ với chỉ số Richie ($r = 0,3$; $p = 0,01$) [6]. Theo Pavkova Goldbergova, nồng độ IL-6 có liên quan đến DAS28 ($r = 5,05$; $p < 0,001$) [10]. Tuy nhiên, tác giả này lại kết luận không có mối liên quan giữa nồng độ của IL-10 và TNF- α với DAS28. Tương tự, tác giả Do Prado nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ IL-6, IL-10 và TNF- α cho thấy chỉ có nồng độ IL-6 huyết thanh tương quan thuận với DAS28-VS, DAS28-CRP, VS, CRP và SKS28 [13]. Trong khi đó, tác giả Meyer lại cho thấy nồng độ của các cytokine IL-6, IL-10 và TNF- α cao hơn ở nhóm BN VKDT có hoạt động bệnh cao so với nhóm có hoạt động bệnh trung bình [8]. Tác giả Xia kết luận rằng cả ba cytokine IL-6, IL-10 và TNF- α có tương quan với DAS28 [12]. Như vậy, các kết quả này cho thấy nồng độ một số cytokine bao gồm IL-6, IL-10 và TNF- α có thể có liên quan đến hoạt động bệnh của BN VKDT nhưng điều này vẫn cần được nghiên cứu thêm.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IL-10 và TNF- α có mối tương quan với cả RF và anti CCP trong khi nồng độ IL-6 không có mối tương quan này (bảng 6). Nghiên cứu của Nguyễn Minh Hiền cũng cho thấy không có mối tương quan giữa IL-6 và anti-CCP [2]. Tuy nhiên kết quả của Meyer cho thấy cả ba cytokine này đều có mối tương quan với các kháng thể. IL-6 tương quan với RF ($r = 0,3970$; $p = 0,0043$) và anti-CCP ($r = 0,434$; $p = 0,0016$). IL-10 tương quan với RF ($r = 0,4339$; $p = 0,0016$) và anti-CCP ($r = 0,3450$; $p = 0,0142$). TNF- α tương quan với RF ($r = 0,5667$; $p = 0,0000$) và anti-CCP ($r = 0,4120$; $p = 0,0029$) [8].

Theo Goldbergova, nồng độ của TNF- α tương quan với cả RF ($r = 0,245$; $p = 0,02$) và anti-CCP ($r = 0,2$; $p = 0,02$); nồng độ của IL-6 chỉ tương quan với anti-CCP ($r = 0,4149$; $p < 0,001$), nồng độ của IL-10 cũng chỉ tương quan với anti-CCP ($r = 0,1789$; $p = 0,03$) [10]. Trên thực tế cho đến nay chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá mối tương quan giữa nồng độ các cytokine và các kháng thể. Đây chỉ là một nghiên cứu cơ bản của chúng tôi và vấn đề này cần phải được nghiên cứu thêm.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu cắt ngang trên 129 BN VKDT (115 nữ và 14 nam, tuổi trung bình $54,84 \pm 11,38$) chúng tôi ghi nhận những kết quả chính sau:

1. Nồng độ trung bình và trung vị của IL-6 (pg/ml) là $29,59 \pm 40,36$ và $13,52$ [4,75 - 37,03]. Nồng độ trung bình và trung vị của IL-10 (pg/ml) là $22,86 \pm 52,12$ và $4,74$ [2,47 - 20,46]. Nồng độ trung bình và trung vị của TNF- α (pg/ml) là $29,53 \pm 71,54$ và $8,44$ [3,88 - 22,90]. Tỷ lệ BN có tăng IL-6, IL-10 và TNF- α lần lượt là 94,57%; 80,62% và 43,41%.

2. IL-6 có mối tương quan với DAS28-VS ($r = 0,189$; $p = 0,032$). IL-10 có mối tương quan với SKĐ28 ($r = 0,185$; $p = 0,036$), VS ($r = 0,266$; $p = 0,003$), CRP ($r = 0,273$; $p = 0,002$), DAS28-VS ($r = 0,227$; $p = 0,002$), DAS28-CRP ($r = 0,235$; $p = 0,008$), RF ($r = 0,471$; $p = 0,000$) và anti-CCP ($r = 0,227$; $p = 0,011$). TNF- α có mối tương quan với VS ($r = 0,213$; $p = 0,015$), VKDT ($r = 0,469$; $p = 0,000$) và anti-CCP ($r = 0,266$; $p = 0,003$). Không có mối tương quan giữa nồng độ IL-6 với nồng độ RF và anti-CCP.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lưu Văn Ái, Võ Tam. Khảo sát đặc điểm lâm sàng, nồng độ tự kháng thể và cytokine trên BN viêm khớp dạng thấp. Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế 2015; 24:86-91.
2. Nguyễn Minh Hiền, Đào Quang Minh, Trần Thanh Tú. Giá trị của anti-ccp, procalcitonin, interleukin-6 trong huyết tương ở BN viêm khớp dạng thấp. Tạp chí Y học Lâm sàng 2018.
3. Nguyễn Huy Thông. Nghiên cứu nồng độ IL-6, IL-17 và TNF- α huyết thanh ở BN viêm khớp dạng thấp. Luận án Tiến sĩ. Học viện Quân y 2018.
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3):315-324.
5. Kokkonen H, Soderstrom I, Rocklov J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(2):383-391.
6. Madhok R, Crilly A, Watson J, et al. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis* 1993; 52(3):232-234.
7. Mateen S, Zafar A, Moin S, et al. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2016; 455:161-171.
8. Meyer PW, Hodkinson B, Ally M, et al. Circulating cytokine profiles and their relationships with autoantibodies, acute phase reactants, and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 2010; 2010:158514.
9. Narazaki M, Tanaka T, Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13(6):535-551.
10. Pavkova Goldbergova M, Pavek N, Lipkova J, et al. Circulating cytokine pattern and factors describing rheumatoid arthritis: IL-15 as one of the biomarkers for RA? *Biomarkers* 2012; 17(7):655-662.
11. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:18001.
12. Xia T, Zheng XF, Qian BH, et al. Plasma Interleukin-37 is elevated in patients with rheumatoid arthritis: Its correlation with disease activity and Th1/Th2/Th17-Related Cytokines. *Dis Markers* 2015: 795043.
13. Do Prado AD, Bisi MC, Piovesan DM, et al. Ultrasound power Doppler synovitis is associated with plasma IL-6 in established rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2016; 83:27-32.