

NGHIÊN CỨU CHẤT CHỈ ĐIỂM VIÊM PROTEIN C PHẢN ỨNG ĐỘ NHẠY CAO VÀ INTERLEUKIN - 6 Ở BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP NGUYÊN PHÁT

Lê Thị Thu Trang*

Huỳnh Văn Minh**

Nguyễn Oanh Oanh***

TÓM TẮT

Nghiên cứu 56 bệnh nhân (BN) mới phát hiện tăng huyết áp (THA) nguyên phát hoặc chưa được điều trị, không mắc các bệnh viêm nhiễm cấp và mạn tính, có so sánh đối chứng với 30 người bình thường không THA tương đồng về tuổi và giới với nhóm nghiên cứu chúng tôi thấy:

- Nồng độ của protein C phản ứng độ nhạy cao (hs-CRP) (mg/l) và IL-6 (pg/ml) ở nhóm bệnh (3,2/2,9 và 8,45/5,1 - 11,35) cao hơn nhóm chứng (0,32/0,18 và 2/2 - 2,7) có ý nghĩa. Ở nhóm bệnh, nồng độ hs-CRP và IL-6 không tương quan với tuổi. Hs-CRP tăng cao ở nam hơn nữ ($4,83 \pm 3,3$ so với $1,91 \pm 1,69$) và cũng tăng ở nhóm thừa cân so với nhóm BMI bình thường ($3,99 \pm 3,17$ so với $2,63 \pm 2,59$).

- Nồng độ hs-CRP và IL-6 đều tăng ở BN THA nguyên phát. hs-CRP tương quan với dày thất trái, tổn thương thận và độ nặng của bệnh THA. Có thể sử dụng hs-CRP như 1 tiêu chuẩn chẩn đoán độ nặng và phân tầng nguy cơ tổng quát của THA nguyên phát.

* Từ khóa: Tăng huyết áp nguyên phát; hs-CRP; IL-6.

STUDYING INFLAMMATORY MARKERS HIGH SENSITIVE REACTIVE PROTEIN C AND INTERLEUKIN-6 IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

SUMMARY

Studying 56 patients with new detected or untreated essential hypertension (HT), without acute and chronic inflammatory diseases and 30 healthy persons with normal blood pressure, without acute and chronic inflammatory diseases, identical to cased group in terms of age and gender. The results are as follows:

- Concentrations of hs-CRP (mg/l) and IL-6 (pg/ml) were significantly higher in case than control group (3.2/2.9 and 8.45/5.1 - 11.35 vs. 0.32/0.18 and 2/2 - 2.7 respectively, $p < 0.001$). In case group, hs-CRP and IL-6 were not associated with Hs-CRP levels were more elevated in men than in women (4.83 ± 3.3 vs. 1.91 ± 1.69), and also more elevated in the overweight than in persons with normal BMI (3.99 ± 3.17 vs. 2.63 ± 2.59).

- Concentrations of 2 inflammatory markers hs-CRP and IL-6 were both elevated in patients of essential HT. Hs-CRP levels were associated with LVH, nephroglomerular injury and the severity of HT. Hs-CRP may be used as a criterion for determination of the severity as well as general risk factor stratification of essential HT.

** Key words: Essential hypertension; hs-CRP; IL-6.*

* Bệnh viện Đa khoa tỉnh Quảng Trị

** Đại học Y - Dược Huế

** Bệnh viện 103

Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Phú Kháng

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cho đến nay, bệnh sinh của THA vẫn còn nhiều điều chưa rõ. Có rất nhiều yếu tố liên quan đến bệnh sinh của THA nguyên phát. Vài năm lại đây người ta bắt đầu đánh giá vai trò của phản ứng viêm hệ thống và rối loạn chức năng nội mạc mạch máu trong bệnh sinh của THA [1, 9]. Việc chứng minh sự hiện diện của các chất chỉ điểm viêm như: cytokin, protein phản ứng C... và vai trò của chúng trong THA nguyên phát là một hướng nghiên cứu mới đầy triển vọng nhằm góp phần vào phân tầng yếu tố nguy cơ, tiên lượng và xa hơn nữa là tìm kiếm các phương pháp điều trị THA có tác dụng điều biến chức năng nội mạc mạch máu nhằm ngăn chặn các biến chứng quan trọng của bệnh. Tuy nhiên, cho đến nay các nghiên cứu vẫn chưa đi đến hồi kết [6]. Chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu:

1. Xác định nồng độ hs-CRP và IL-6 tăng ở BN THA nguyên phát.
2. Nghiên cứu mối tương quan giữa nồng độ hs-CRP và IL-6 với các yếu tố nguy cơ tim mạch, phân độ THA và phân tầng nguy cơ tổng quát ở những BN này.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

- Nhóm bệnh: 56 BN THA nguyên phát mới phát hiện lần đầu hoặc chưa được điều trị.
- Nhóm chứng: 30 người bình thường, HA bình thường, tương đồng với nhóm bệnh về các chỉ số nhân trắc.
- Loại trừ: viêm nhiễm cấp và mạn tính, bệnh tự miễn, bệnh ác tính, suy tạng...

2. Phương pháp nghiên cứu.

- * *Thiết kế nghiên cứu:* nghiên cứu bệnh chứng
- * *Nội dung nghiên cứu:*

Chẩn đoán THA, phân độ THA, phân tầng yếu tố nguy cơ, đánh giá rối loạn lipid máu theo khuyến cáo Hội Tim mạch học Việt Nam. Đánh giá béo bụng, thừa cân, béo phì theo tiêu chuẩn của WHO (dành cho các nước châu Á). Đánh giá rối loạn glucose máu lúc đói dựa theo tiêu chuẩn IDF. Định lượng hs-CRP theo nguyên lý đo độ đục phản ứng kháng nguyên kháng thể trên hạt latex, thực hiện trên máy OLYMPUS OSR 6199. Định lượng IL-6 theo nguyên lý phản ứng miễn dịch tuần tự quang hóa gắn enzyme pha đặc, thực hiện trên máy IMMULITE của hãng SIEMENS tại Bệnh viện TW Huế.

* *Phương pháp phân tích số liệu:* theo phương pháp thống kê y học, phần mềm Excel và Medcalc, tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, độ nhạy và độ đặc hiệu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Nồng độ chất chỉ điểm viêm của toàn nhóm nghiên cứu.

Bảng 1: So sánh nồng độ hs-CRP và IL-6 của nhóm bệnh và nhóm chứng.

CHẤT CHỈ ĐIỂM VIÊM	NHÓM BỆNH (n = 56)	NHÓM CHỨNG (n = 30)	p
hs-CRP trung bình (X ± SD)	3,2 ± 2,9	0,32 ± 0,18	< 0,001
IL-6 trung vị (tứ phân vị)	8,45 (5,1 - 11,35)	2 (2 - 2,7)	< 0,001

hs-CRP và IL-6 ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa (p < 0,001).

2. Tương quan các chỉ điểm viêm với các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch ở nhóm bệnh.

Bảng 2: So sánh nồng độ các chất chỉ điểm viêm theo BMI.

	THỪA CÂN (BMI ≥ 23)	BÌNH THƯỜNG (BMI < 23)	p
--	---------------------	------------------------	---

hs-CRP trung bình (X ± SD)	3,99 ± 3,17	2,63 ± 2,59	0,0465
IL-6 Trung vị (tứ phân vị)	8,95 (5,1 - 11,35)	7,4 (5,38 - 11,15)	0,1184

Nồng độ hs-CRP ở nhóm thừa cân cao hơn nhóm không thừa cân, nhưng IL-6 không khác nhau giữa 2 nhóm.

hs-CRP và IL-6 rất ít tương quan với tuổi.

3. Liên quan chỉ điểm viêm với tổn thương cơ quan đích.

* Liên quan chỉ điểm viêm với dày thất trái:

Bảng 3: So sánh trung vị hs-CRP giữa 2 nhóm có và không có dày thất trái

	DÀY THẤT TRÁI	KHÔNG DÀY THẤT TRÁI	p
Trung vị hs-CRP (tứ phân vị)	2,01 (1,16 - 5,23)	1,1 (0,56 - 3,87)	0,0202

Trung vị ở nhóm dày thất trái lớn hơn có ý nghĩa thống kê.

* Liên quan giữa các chất chỉ điểm viêm với tổn thương thận (microalbumin niệu ≥ 30 mg/24 giờ):

Bảng 4: Nồng độ trung bình hs-CRP giữa 2 nhóm có và không có tổn thương thận.

	CÓ TỔN THƯƠNG	KHÔNG TỔN THƯƠNG	p
hs-CRP	3,86 ± 3,12	1,73 ± 1,62	0,0007

hs-CRP tăng cao rất có ý nghĩa ở nhóm có tổn thương thận.

4. Liên quan chất chỉ điểm viêm với phân độ THA.

* Tương quan giữa tăng hs-CRP (điểm cắt 2,01 mg/l) với phân độ THA:

Bảng 5: So sánh tỷ lệ BN có tăng hs-CRP (> 2,01 mg/l) ở các phân độ THA.

Hs-CRP (mg/l)	THA độ 1	THA độ 2	THA độ 3	Cộng (hàng)
> 2,01	1 (4,34)	10 (9,64)	16 (13,02)	27
≤ 2,01	8 (4,66)	10 (10,36)	11 (13,98)	29
Cộng (cột)	9	20	27	56

($\chi^2 = 6,31$; p = 0,042)

Có sự tương quan giữa tăng hs-CRP (> 2,01 mg/l) với độ nặng của THA.

5. Liên quan chất chỉ điểm viêm với phân tầng nguy cơ tổng quát của THA.

* Tương quan hs-CRP (điểm cắt 2,62 mg/l) với phân tầng nguy cơ THA:

Bảng 6: Tỷ lệ BN có tăng hs-CRP (> 2,62 mg/l) ở các phân tầng nguy cơ THA.

hs-CRP	NGUY CƠ THẤP VÀ TRUNG BÌNH	NGUY CƠ CAO	NGUY CƠ RẤT CAO	CỘNG (hàng)
> 2,62	01 (6,98)	08 (6,98)	14 (9,04)	23
≤ 2,62	16 (10,02)	09 (10,02)	08 (12,96)	33

Cộng (cột)	17	17	22	56
------------	----	----	----	----

($\chi^2 = 13,35$; $p = 0,0011$)

Có sự tương quan giữa tăng hs-CRP (> 2,62 mg/l) với phân tầng nguy cơ THA.

* Tương quan giữa tăng IL-6 (> 3,5 pg/ml) với phân tầng nguy cơ của THA :

Bảng 7: So sánh tỷ lệ BN có tăng IL-6 (> 3,5 pg/ml) ở các phân tầng nguy cơ THA:

IL-6	NGUY CƠ THẤP VÀ TRUNG BÌNH	NGUY CƠ CAO	NGUY CƠ RẤT CAO	CỘNG (HÀNG)
> 3,5	10 (14,87)	17 (14,87)	22 (19,25)	49
≤ 3,5	7 (2,13)	0 (2,13)	0 (2,75)	7
Cộng (cột)	17	17	22	56

($\chi^2 = 18,35$; $p = 0,0001$)

Có sự tương quan giữa tăng IL-6 (3,5 pg/ml) với phân tầng nguy cơ THA.

BÀN LUẬN

1. Về nồng độ chất chỉ điểm viêm ở BN THA.

- Nồng độ hs-CRP ở nhóm THA là $3,2 \pm 2,9$, cao hơn nhóm chứng ($0,32 \pm 0,18$). Nhiều nghiên cứu cho thấy có sự liên quan giữa hs-CRP với tỷ lệ mới mắc của THA. Theo King DE và CS [4], 27,4% người tiền THA và 36,3% người THA không được chẩn đoán có hs-CRP > 3 mg/l trong khi ở người không tăng HA tỷ lệ này chỉ là 19,8% [4]. Boos CJ và Lip GY [2] công nhận hs-CRP tăng ở BN THA và hs-CRP tăng có tính chất dự báo khả năng tăng HA ở người hiện có HA bình thường. Theo Schillaci G và CS [8], nồng độ hs-CRP ở người THA là 1,85 mg/l (tứ phân vị 0,74 - 3,64) cao hơn ở nhóm chứng (1,01 mg/l, tứ phân vị 0,67 - 1,8).

- Nồng độ IL-6 ở nhóm THA là $12,03 \pm 13,79$ cao hơn nhóm chứng ($2,44 \pm 0,73$). Theo Ridker PM và CS [7], tăng IL-6 > 1,81 pg/ml ở nam hoàn toàn khỏe mạnh là yếu tố nguy cơ của nhồi máu cơ tim trong tương lai.

2. Về tương quan giữa nồng độ hs-CRP và IL-6 với các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch.

- Không có tương quan giữa nồng độ hs-CRP và IL-6 với tuổi, điều này càng chứng minh cho vai trò độc lập của gia tăng hs-CRP và IL-6 ở BN THA.

- hs-CRP tăng ở nhóm thừa cân, có thể những BN này có liên quan đến hội chứng chuyển hoá, mà tăng hs-CRP ở hội chứng chuyển hoá đã được chứng minh khá rõ ràng.

- hs-CRP tăng cao ở nhóm dày thất trái hơn, với điểm cắt là 0,7 mg/l thì Se = 91,2% (95%CI: 78,6% - 98,2%); Sp = 44,4% (95%CI: 21,6% - 69,2%); diện tích dưới đường cong ROC là S = 0,61. Connen D và CS [3] đề xuất điểm cắt hs-CRP tối ưu để chẩn đoán dày thất trái ở BN THA là 2,5mg/l (Se 68% và Sp 59%), sử dụng Connen đề xuất điểm cắt cao hơn vì tiêu chuẩn chẩn đoán dày thất trái của tác giả cao hơn của nghiên cứu này (LVMI ở nam ≥ 125 g/m², ở nữ ≥ 110 g/m²). Assadi và Farahnak [1] cũng cho rằng CRP giải thích cho 77% tăng khối cơ thất trái trên siêu âm tim trong khi BMI và HA tâm thu chỉ giải thích cho 1,3% và 0,3%.

- hs-CRP tăng cao có ý nghĩa ở nhóm BN có tổn thương thận ($3,86 \pm 3,12$ so với $1,73 \pm 1,62$), điều này càng chứng minh cơ chế tổn thương nội mạc mạch máu và phản ứng viêm mạn hệ thống ở BN THA nguyên phát.

- hs-CRP tăng có ý nghĩa ở nhóm các BN THA độ nặng và nhóm có nguy cơ tổng quát cao và rất cao. Điểm cắt hs-CRP đề nghị đối với THA \geq độ 2 là 2,01 [Se = 53,2% (95%CI: 38,1% - 67,9%) và Sp = 88,9 (95%CI: 51,75 - 98,2%); diện tích dưới đường cong ROC là S = 0,699], điểm cắt hs-CRP đề nghị đối với THA nguy cơ cao và rất cao là 2,62 [Se = 56,4% (95%CI: 39,6% - 72,2%) và Sp = 82,4% (95%CI: 56,6% - 96%); diện tích dưới đường cong ROC là S = 0,723]. Connen D và CS [3] cho rằng điểm cắt hs-CRP 3 mg/l có thể thích hợp đối với phân tầng nguy cơ của THA chưa điều trị.

Mặc dù cả hs-CRP và IL-6 đều tăng có ý nghĩa ở BN THA nguyên phát, nhưng chỉ có hs-CRP liên quan có ý nghĩa đến giới, dày thất trái, tổn thương thận, phân độ và phân tầng nguy cơ của THA, còn IL-6 không liên quan hoặc liên quan rất yếu, điều này chưa giải thích được, rất có thể liên quan đến cơ chế của phản ứng viêm: IL-6 là một cytokin, trong khi hs-CRP là một protein đáp ứng viêm của gan.

KẾT LUẬN

- Nồng độ của hs-CRP (mg/l) và IL-6 (pg/ml) ở BN THA ($3,2 \pm 2,9$ và $12,03 \pm 13,79$) cao hơn nhiều so với người bình thường không THA ($0,32 \pm 0,18$ và $2,44 \pm 0,73$), ($p < 0,001$).
- hs-CRP và IL-6 ít tương quan với tuổi ($r = -0,26$ và $0,06$; $p = 0,053$ và $0,66$).
- hs-CRP tăng ở nhóm thừa cân hơn ở nhóm BMI bình thường ($3,99 \pm 3,17$ so với $2,63 \pm 2,59$; $p = 0,046$).
- hs-CRP tăng cao ở nhóm có phì đại thất trái [$2,01$ (tứ phân vị $1,16 - 5,32$) so với $1,1$ (tứ phân vị $0,56 - 3,87$); $p = 0,02$].
- hs-CRP tăng có ý nghĩa ở nhóm có tổn thương thận ($3,86 \pm 3,12$ so với $1,72 \pm 1,62$; $p = 0,0007$).
- hs-CRP tăng cao hơn ở phân độ THA nặng ≥ 2 , nếu chọn điểm cắt hs-CRP là 2,01 thì Se 53,2% (95%CI: 38,1 - 67,9%) và Sp 88,9% (95%CI: 51,7 - 98,2%).
- hs-CRP tăng cao hơn ở phân tầng yếu nguy cơ cao và rất cao, nếu chọn điểm cắt hs-CRP là 2,62 thì Se 54,4% (95%CI: 39,6 - 72,2%) và Sp 82,4% (95%CI: 56,6 - 96%).
- Chỉ hs-CRP liên quan đến BMI, dày thất trái, tổn thương thận, phân độ và phân tầng nguy cơ của THA, còn IL-6 không liên quan hoặc liên quan rất yếu.
- Có thể sử dụng hs-CRP như 1 tiêu chuẩn chẩn đoán độ nặng cũng như phân tầng nguy cơ tổng quát của bệnh THA nguyên phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Assadi; Farahnak. C-reactive protein and incident left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Pediatric Cardiology. 2207 Vol 28, No 4, pp.280-285.
2. Boos CJ; Lip GY. Is hypertension an inflammatory process?. Curr Pharm Des. 2006, 12 (13), pp.1623-1635.
3. Conen D; Zeller A; Dieterle T. C-reactive protein and echocardiography have little impact on risk stratification in never-treated hypertensive patients. Journal of Human Hypertension. 2006, 20, pp.587-592.
4. King DE; Egan BM. Elevation of C-reactive protein in people with prehypertension. Clinical hypertension, 2004, Vol 6, No 10, pp.526-568.
5. Lleti ER; Rivera M; Dolz LM. Inflammation activation and left ventricular mass in essential hypertension. American Journal of Hypertension. 2009, April, Vol 22, No 4, pp.444-450.
6. Pauletto P; Rattazzi M. Inflammation and hypertension: the search for a link. Nephrology Dialysis Transplantation. 2006, 21 (4), pp.850-853.

7. *Ridker PM; Rifai N; Stampfer MJ.* Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000, 101, pp.1767-1772.
8. *Schillaci G; Pirro M; Gemelli F.* Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressures. *J Hypertension.* 2003, 21 (10), pp.1841-1846.