

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ TNF- α VÀ IL-1 β TRÊN BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP

Nguyễn Ngọc Châu*; Lê Văn Don**; Đoàn Văn Đệ*

TÓM TẮT

Thoái hóa khớp là bệnh lý mang tầm xã hội với đặc trưng là đau và viêm. Đây là bệnh lý phổ biến nhất. Những nghiên cứu gần đây cho thấy vai trò chính của các cytokine viêm như chất khởi động sinh học kích thích tế bào sụn giải phóng enzym phân hủy protein sụn. Mặc dù còn một số tranh cãi, đa số các ý kiến chấp nhận vai trò then chốt của IL-1 β ở giai đoạn sớm và muộn, trong đó TNF- α đóng vai trò khởi động quá trình viêm khớp. Trong bài viết này, chúng tôi trình bày kết quả nghiên cứu về nồng độ IL-1 β và TNF- α huyết tương trên 101 bệnh nhân (BN) thoái hóa khớp được điều trị tại Bệnh viện 103.

* Từ khóa: Thoái hóa khớp; IL-1 β ; TNF- α .

SERUM LEVELS OF TNF-ALPHA AND IL-1 BETA IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

SUMMARY

Osteoarthritis (OA) is a social disease characterized by pain, inflammation. OA is the most common rheumatic disease. Recent work has established a central role for inflammatory cytokines as biochemical signals which stimulate chondrocytes to release cartilage-degrading proteinases. Although there is some disagreement, it is generally accepted that IL-1 β is the pivotal cytokine at early and late stages, while TNF- α is involved primarily in the onset of arthritis. In this report, we show the results of our study on TNF-alpha and IL-1 beta levels in serum samples taken from 101 patients with OA treated at 103 Hospital.

* Key words: Osteoarthritis; IL-1 β ; TNF- α .

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hoá khớp là một trong những bệnh hay gặp trong các bệnh về xương khớp. Theo thống kê của WHO (2009), tại Bắc Mỹ và châu Âu, tỷ lệ bị thoái hóa khớp là 200 - 250 người/100.000 dân và có đến 15% bị thoái hóa khớp ở lứa tuổi 55 - 75.

Tỷ lệ này ở Trung Quốc là 280 - 300 người/100.000 dân. Ở Việt Nam, tỷ lệ là 300 - 350 người/100.000 dân [9]. Biểu hiện bệnh lý sớm nhất ở sụn khớp, sau đó có biến đổi ở bề mặt khớp và hình thành các gai xương, cuối cùng dẫn đến biến dạng khớp, hạn chế vận động khớp và tàn phế. Đến nay, có nhiều công trình nghiên cứu về đặc điểm biểu hiện

* Bệnh viện 103

** Bệnh viện TWQĐ 108

Phản biện khoa học: TS. Nguyễn Đặng Dũng

lâm sàng và cận lâm sàng của thoái hoá khớp, cũng như nguyên nhân, cơ chế bệnh

sinh và phương pháp điều trị thoái hoá khớp. Qua những nghiên cứu đó, có nhiều

giả thuyết về nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh và biến đổi tại khớp của thoái hoá khớp được đưa ra. Nhiều nghiên cứu cho rằng có một yếu tố đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh thoái hóa khớp tham gia và ảnh hưởng đến quá trình tạo xương và hủy xương: interleukin-1 beta (IL-1 β), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) [7]. Do vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm tìm hiểu nồng độ IL-1 β và TNF- α huyết tương và mối liên quan của chúng với một số đặc điểm của BN thoái hóa khớp điều trị tại Bệnh viện 103.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

* *BN thoái hoá khớp*: 101 BN được chẩn đoán xác định thoái hoá khớp, đang điều trị tại Khoa Khớp và Nội tiết, Bệnh viện 103.

* *Nhóm chứng*: 53 người bình thường được chọn theo tiêu chuẩn:

- Không mắc các bệnh xương khớp khác.
- Không mắc các bệnh nhiễm trùng.
- Phù hợp với nhóm nghiên cứu về tỷ lệ giữa nam và nữ.

2. Phương pháp nghiên cứu.

Nghiên cứu cắt ngang, có đối chứng, mô tả, phân tích.

* *Khám và chẩn đoán*:

- Khai thác bệnh sử, thăm khám phát hiện các triệu chứng của bệnh thoái hóa khớp. Tập trung khai thác: thời điểm mắc bệnh, số năm bị bệnh, thời gian mãn kinh, số khớp đau, vị trí khớp đau, mức độ đau khớp.

- BN thoái hoá khớp được chẩn đoán xác định dựa trên: tiêu chuẩn chẩn đoán thoái hoá khớp của Hội Thấp khớp học Mỹ (1991).

Bảng 2: Tuổi và thời gian mắc bệnh của nhóm BN.

* *Định lượng cytokine huyết tương*:

Định lượng cytokine IL-1 β , TNF- α huyết tương bằng phương pháp xét nghiệm miễn dịch với ứng dụng nguyên lý đếm tế bào dòng chảy trên các vi hạt đánh dấu huỳnh quang, sử dụng bộ kit của hãng Bio-Plex. Các kỹ thuật này tiến hành tại Labo Miễn dịch, Trung tâm Nghiên cứu Sinh-Y-Dược học quân sự, Học viện Quân y.

* *Phương pháp xử lý số liệu*: theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm thống kê SPSS 12.0 và Epi.info 6.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Một số đặc điểm của nhóm nghiên cứu.

Bảng 1: So sánh phân bố tuổi liên quan giới của nhóm BN.

NHÓM TUỔI	BN NAM	BN NỮ	p
	n (%)	n (%)	
< 40	1 (1)	1 (1)	> 0,05
40 - 49	5 (5)	16 (15,8)	> 0,05
50 - 59	11 (10,9)	33 (32,7)	< 0,05
≥ 60	6 (5,9)	28 (27,7)	< 0,05
Tổng	23 (22,8)	78 (77,2)	< 0,01

Trong số BN tham gia nghiên cứu, tỷ lệ nam và nữ khác biệt có ý nghĩa thống kê trong độ tuổi 50 - 59, với 10,9% BN nam, trong khi BN nữ ở lứa tuổi này đạt tới 33,7% ($p < 0,05$). Tương tự, độ tuổi > 60, nữ đông hơn nam (27,7% so với 5,9%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Độ tuổi 40 - 49 và < 40, tỷ lệ này không có sự khác biệt đáng kể ($p > 0,05$).

CHỈ SỐ	BN	$\bar{X} \pm SE$	MIN-MAX
Tuổi mắc bệnh	Nam (n = 23)	50,3 ± 1,66	36 - 65
	Nữ (n = 78)	51,99 ± 0,96	32 - 71
	p	> 0,05	
Thời gian mắc bệnh (ngày)	Nam (n = 23)	53,04 ± 8,33	3 - 120
	Nữ (n = 78)	54,04 ± 5,12	3 - 240
	p	> 0,05	

Tuổi mắc bệnh của nam trung bình 50,3. Không có sự khác biệt đáng kể so với tuổi mắc bệnh của nữ (51,99 tuổi). Tuổi mắc bệnh sớm nhất - muộn nhất ở nam tương ứng 36 và 65 tuổi. Nữ có tuổi mắc bệnh sớm nhất - muộn nhất lần lượt là 32 và 71 tuổi.

Thời gian mắc bệnh của nam và nữ tương đương nhau (nam mắc bệnh xấp xỉ 53 ngày và nữ mắc bệnh xấp xỉ 54 ngày; $p > 0,05$). Thời gian mắc bệnh đối với nam ngắn và dài nhất tương ứng là 3 và 120 ngày. BN nữ có thời gian mắc bệnh ngắn nhất và dài nhất tương ứng 3 ngày và 240 ngày. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3: Thời gian mãn kinh của BN nữ.

	$\bar{X} \pm SE$ (n = 53)	Min-Max
Tuổi trung bình	48,8 ± 0,57	33 - 55
Thời gian mãn kinh (năm)	11,5 ± 1,1	1 - 34

Tuổi mãn kinh trung bình của BN nữ là 48,8 (dao động 33 - 55 tuổi). Trong 53/78 BN (68%) nữ đã mãn kinh, với thời gian mãn kinh đến thời điểm nghiên cứu trung bình 11,5 năm (1 - 34 năm).

2. Nồng độ TNF- α và IL-1 β huyết tương của các đối tượng nghiên cứu.

Bảng 3: So sánh nồng độ TNF- α và IL-1 β huyết tương cứu (pg/ml).

CYTOKINE \ NHÓM	BN ($\bar{X} \pm SE$)		p	CHỨNG ($\bar{X} \pm SE$)		p
	Nam (n = 8)	Nữ (n = 40)		Nam (n = 11)	Nữ (n = 29)	
TNF- α	316,7 ± 80,8	343,3 ± 67	> 0,05	55,3 ± 27,5	100,4 ± 24,6	> 0,05
	378,4 ± 62,2			87,9 ± 19,3		< 0,001
IL-1 β	128,8 ± 66,7	159,3 ± 49,6	> 0,05	1,4 ± 0,1	1,8 ± 0,3	> 0,05
	175,2 ± 48,9			1,7 ± 0,2		< 0,001

BN nghiên cứu có nồng độ cytokine viêm TNF- α huyết tương cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (378,4 pg/ml so với 87,9 pg/ml; $p < 0,001$). Không có sự khác biệt về nồng độ TNF- α huyết tương giữa BN nam và nữ ($p > 0,05$), cũng như giữa nam và nữ nhóm chứng.

Nồng độ IL-1 β huyết tương của nhóm BN cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (175,2 pg/ml so với 1,7 pg/ml; $p < 0,001$). Không có sự khác biệt về nồng độ IL-1 β huyết tương giữa BN nam và nữ ($p > 0,05$), cũng như giữa nam và nữ nhóm chứng.

3. Tương quan giữa cytokine với các yếu tố đau, tuổi mắc bệnh và mãn kinh.

Bảng 5: Tương quan cytokine với một số đặc điểm của nhóm bệnh nhân (r).

CYTOKINE LÂM SÀNG	TNF- α (n = 48)	IL-1 β (n = 48)
	Tuổi bệnh nhân	0,25
Tuổi mắc bệnh	0,33	0,33
Thời gian mắc bệnh	-0,14	-0,13
Tuổi mãn kinh	0,344	0,215
Năm mãn kinh	0,15	0,2

Có tương quan thuận chặt chẽ giữa nồng độ TNF- α với tuổi mắc bệnh ($r = 0,33$) và tuổi mãn kinh ($r = 0,344$). Nồng độ IL-1 β trong huyết tương cũng có tương quan thuận chặt chẽ với tuổi mắc bệnh của BN ($r = 0,33$).

Không có mối tương quan giữa nồng độ của cytokine với tuổi BN, thời gian mắc bệnh, năm mãn kinh ($-0,33 < r < 0,33$).

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm về tuổi và giới.

Nghiên cứu trên 101 BN, trong đó 23 BN nam và 78 BN nữ. Nhóm chứng 53 người khỏe mạnh. Trong số BN nghiên cứu, nữ chiếm tỷ lệ cao hơn nam có ý nghĩa thống kê (77,2% so với 22,8%; $p < 0,01$). Sự khác biệt này có thể liên quan đến các yếu tố nội tiết, thai sản và phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác [1, 2].

BN có tuổi trung bình 50 - 52, nhóm 50 - 59 tuổi chiếm tỷ lệ lớn nhất (43,6%). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây [1, 2]. Tuổi mãn kinh trung bình của nhóm BN nữ là 48,8, tương quan thuận chặt chẽ với nồng độ của TNF- α trong máu. Điều này một lần nữa phản ánh BN nữ thoái hóa khớp nhiều hơn BN nam (77,2% so với 22,8%).

2. Nồng độ cytokine TNF- α và IL-1 β của BN thoái hóa khớp.

Nhóm BN có nồng độ TNF- α và IL-1 β cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Tuổi mắc bệnh và tuổi mãn kinh tương quan chặt chẽ với nồng độ TNF- α và IL-1 β . Các cytokine tiền viêm (IL-1 β , TNF- α) là những yếu tố có tác dụng cảm ứng sản xuất enzym thủy phân protein, đều được giải phóng ra từ tế bào sụn của sụn khớp. Tình trạng viêm và hoạt động dị hoá mất điều hoà của cytokine có vai trò then chốt trong bệnh sinh của bệnh thoái hóa khớp. Các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* đã khẳng định: IL-1 có khả năng kích hoạt quá trình tổng hợp hầu hết enzym proteinase gây phá huỷ mô sụn [5, 6, 7]. TNF- α cũng có khả năng tác động tới tế bào sụn để kích thích chúng tăng sản xuất ra enzym proteinase, làm gián đoạn chất căn bản của mô sụn. Những công trình nghiên cứu về bệnh thoái hóa khớp cho rằng TNF- α chi phối quá trình viêm cấp tính,

trong đó IL-1 β đóng vai trò chủ đạo việc duy trì quá trình viêm và phát sinh tổn thương loét ở sụn khớp [3, 4, 8].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Đặng Hồng Hoa*. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh thoái hóa khớp gối. Luận văn Thạc sỹ Y học. Đại học Y Hà Nội. 1998.

2. *Nguyễn Mai Hồng*. Nghiên cứu giá trị của nội soi trong chẩn đoán và điều trị thoái hóa khớp gối. Luận án Tiến sỹ Y học. Học viện Quân y. 2011.

3. *Goldring MB*. The role of cytokines as inflammatory mediators in osteoarthritis: lessons from animal models. *Connect Tissue Res*. 1999, 40 (1), pp.1-11.

4. *Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP*. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*. 2002, 39 (1-2), pp.237-246.

5. *Goldring SR, Goldring MB*. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2004, (427 Suppl), S27-36.

6. *Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, van den Berg WB, Bresnihan B*. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005, 64 (9), pp.1263-1267.

7. *Krasnokutsky S, Attur M, Palmer G, Samuels J, Abramson SB*. Current concepts in the pathogenesis of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008,16, Suppl 3,S1-3.

8. *Sutton S, Clutterbuck A, Harris P, Gent T, et al*. The contribution of the synovium, synovial derived inflammatory cytokines and neuropeptides to the pathogenesis of osteoarthritis. *Vet J*. 2009, Jan,179 (1), pp.10-24.

9. *World Health Organization*. [WHO Disease and injury country estimates](#). Retrieved Nov. 2009,

11. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/index.html.