

# THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ YẾU TỐ HOẠI TỬ U $\alpha$ HUYẾT THANH TRONG ĐỢT BÙNG PHÁT CỦA BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

*Đổng Khắc Hưng\**

*Tạ Bá Thắng\*\**

## TÓM TẮT

Nghiên cứu tiến cứu trên 32 bệnh nhân (BN) bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) trong đợt bùng phát điều trị tại Khoa Lao và Bệnh phổi, Bệnh viện 103. Xét nghiệm nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh bằng phương pháp hoá phát quang miễn dịch. Kết quả cho thấy: nồng độ trung bình TNF- $\alpha$  là  $417,48 \pm 222,53$  pg/ml, tăng rất cao so với nhóm người bình thường. Nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh có mối tương quan nghịch với chỉ số khối cơ thể ( $r = -0,654$ ) và nồng độ protein huyết thanh ( $r = -0,667$ ), có mối tương quan thuận, chặt chẽ với số lượng bạch cầu ( $r = 0,934$ ). Nồng độ yếu tố hoại tử u $\alpha$  huyết thanh tăng cao và có mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trong đợt bùng phát của BPTNMT.

\* Từ khoá: Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; Yếu tố hoại tử u $\alpha$ ; Đợt bùng phát.

## THE CHANGES OF CONCENTRATION OF SERUM TUMOR NECROSIS FACTOR $\alpha$ IN EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

### SUMMARY

*The prospective study was carried out on 32 patients with chronic obstructive pulmonary disease at Department of Tuberculosis and Lung disease, 103 Hospital. Quantities of serum tumor necrosis factor  $\alpha$  by Immuno Chemiluminescence Assay. Results showed that: average concentration of serum tumor necrosis factor  $\alpha$  was  $417.48 \pm 222.53$  pg/ml and higher than normal group. Concentration of serum tumor necrosis factor  $\alpha$  had negative correlation with body mass index ( $r = -0.654$ ) and serum protein concentration ( $r = -0.667$ ) and had positive correlation with the number of leucocytes in blood ( $r = 0.934$ ). The concentration of serum tumor necrosis factor  $\alpha$  increased highly and had relation with some clinical and paraclinical characters of chronic obstructive pulmonary disease with exacerbations.*

\* Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Tumor necrosis tumor  $\alpha$ ; Exacerbation.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là bệnh phổ biến và đang có xu hướng gia tăng trên thế giới. Theo các nghiên cứu dịch tễ trên thế giới (2007), tỷ lệ mắc BPTNMT chiếm khoảng 8,2%, trong đó nam 12,4%, nữ 5,1%. Dự đoán của Tổ chức Y tế Thế giới đến năm 2020, tỷ lệ tử vong do BPTNMT sẽ đứng thứ 3, là nguyên nhân thứ 5 trong gánh nặng bệnh tật toàn cầu [1, 6].

\* Học viện Quân y

\* Bệnh viện 103

**Phản biện khoa học: PGS. TS. Đỗ Quyết**

Bệnh sinh của BPTNMT rất phức tạp. Có rất nhiều giả thuyết về cơ chế bệnh sinh, nhưng hiện tại cơ chế viêm đường thở là cơ chế chủ đạo và được quan tâm nghiên cứu nhiều trong BPTNMT. Yếu tố hoại tử u  $\alpha$  (Tumor necrosis factor  $\alpha$  - TNF- $\alpha$ ) có vai trò quan trọng trong cơ chế viêm của BPTNMT: TNF- $\alpha$  kích thích tạo chất phá hủy gian bào, tăng huy động các tế bào viêm, tăng tình trạng khí thũng và liên quan đến mức độ đợt bùng phát (ĐBP), tình trạng dinh dưỡng của BN. Các nghiên cứu cho thấy nồng độ TNF- $\alpha$  tăng trong huyết thanh và dịch phế quản của BN BPTNMT [8, 9, 10]. Mục tiêu nghiên cứu của đề tài là: *Đánh giá sự thay đổi nồng độ TNF- $\alpha$  trong huyết thanh và mối liên quan của chúng với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trong ĐBP của BPTNMT.*

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu.

- Nhóm BN: 32 BN được chẩn đoán xác định là BPTNMT trong ĐBP, trong đó nam 28, nữ 4, tuổi trung bình  $69,06 \pm 7,23$ , được điều trị nội trú tại Khoa Lao và Bệnh phổi, Bệnh viện 103, từ tháng 10 - 2006 đến 6 - 2007.

- Nhóm: 15 người khoẻ mạnh, hiện tại không mắc các bệnh, tuổi trung bình  $50,6 \pm 3,07$ , được xét nghiệm nồng độ TNF- $\alpha$  trong huyết thanh để làm đối chứng với nhóm BN.

### 2. Phương pháp nghiên cứu.

Nghiên cứu mô tả, cắt ngang.

Tất cả BN đều được chẩn đoán xác định là BPTNMT và ĐBP dựa theo tiêu chuẩn của Chiến lược dự phòng và điều trị BPTNMT 2007 (Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease 2007-GOLD, 2007).

BN được khám lâm sàng, đánh giá triệu chứng sốt, mức độ ĐBP, thể bệnh. Xác định mức độ ĐBP, thể bệnh theo tiêu chuẩn của GOLD 2007. Chỉ số khối cơ thể (BMI) tính theo công thức:  $BMI = \text{trọng lượng cơ thể (kg)} / [\text{chiều cao cơ thể (m)}]^2$ .

Xét nghiệm TNF- $\alpha$ : BN được lấy máu tĩnh mạch làm xét nghiệm nồng độ TNF- $\alpha$  trong huyết thanh ở thời điểm nằm viện và cùng thời điểm với xét nghiệm khác. Tiến hành xét nghiệm nồng độ TNF- $\alpha$  trong huyết thanh theo phương pháp hoá phát quang miễn dịch (Immuno Chemoluminescence Assay- ICA) trên máy Immulite 1000 (SIEMENS, CHLB Đức). So sánh thay đổi nồng độ TNF- $\alpha$  của nhóm BN với nhóm người bình thường.

BN được chụp X quang phổi, làm xét nghiệm số lượng bạch cầu, protein huyết thanh tại các Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Huyết học và Sinh hóa, Bệnh viện 103, trong lúc nằm viện cùng thời điểm với lấy máu xét nghiệm TNF- $\alpha$  huyết thanh.

Xử lý số liệu theo các thuật toán thống kê y học.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

### 1. Thay đổi nồng độ TNF- $\alpha$ huyết thanh ở BN BPTNMT.

*Bảng 1: Nồng độ trung bình TNF- $\alpha$  ở đối tượng nghiên cứu.*

| ĐỐI TƯỢNG<br>NGHIÊN CỨU | NỒNG ĐỘ TNF- $\alpha$<br>(pg/ml) | $\bar{X}$ | SD     |
|-------------------------|----------------------------------|-----------|--------|
| Người bình thường       |                                  | 10,05     | 6,12   |
| BN BPTNMT (n = 59)      |                                  | 417,48    | 222,53 |
| p                       |                                  | < 0,05    |        |

Nồng độ trung bình TNF- $\alpha$  huyết thanh ở BN BPTNMT là  $417,48 \pm 222,53$  pg/ml và cao hơn nhóm người bình thường rõ rệt ( $p < 0,05$ ). Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Agusti A.G. và CS (2003), MacNee W. (2007) nhận thấy trong BPTNMT, đặc biệt ĐBP, nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh thường tăng và tăng cao [1, 7]. TNF- $\alpha$  được sản xuất từ rất nhiều tế bào khác nhau như tế bào trình diện kháng nguyên, tế bào lympho T, đại thực bào... Hiện nay, cơ chế viêm đóng vai trò chính trong bệnh sinh của BPTNMT, trong đó có sự tham gia chủ yếu của các tế bào viêm và chính các tế bào viêm đã sản sinh ra TNF- $\alpha$ . Đây chính là nguyên nhân chủ yếu làm tăng nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh ở BN BPTNMT [2, 4]. Theo Takabatake N. (2000), một nguyên nhân nữa làm tăng nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh là do tình trạng giảm oxy máu. Vai trò chủ yếu của TNF- $\alpha$  trong BPTNMT là tăng đáp ứng viêm và thúc đẩy tiến triển khí thũng phổi [10]. Hiện nay, đã có nghiên cứu sử dụng kháng thể kháng TNF- $\alpha$  trong điều trị quá trình viêm ở BPTNMT và đây là xu hướng điều trị có triển vọng trong tương lai [2, 9].

2. *Mối liên quan giữa nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh với một số chỉ tiêu lâm sàng và cận lâm sàng ở BN BPTNMT.*

*Bảng 2:*

| NỒNG ĐỘ TNF- $\alpha$ TRUNG BÌNH (pg/ml) | $\bar{X}$ | SD     | p       |
|--|-----------|--------|---------|
| LÂM SÀNG BPTNMT                          |           |        |         |
| Nhiệt độ:                                |           |        |         |
| - Sốt                                    | 482,75    | 220,78 | < 0,05  |
| - Không sốt                              | 221,68    | 26,64  |         |
| Mức độ ĐBP:                              |           |        |         |
| - Nhẹ                                    | 241,75    | 43,7   | < 0,05  |
| - Trung bình                             | 285,64    | 114,43 |         |
| - Nặng                                   | 630,44    | 175,0  |         |
| Thế lâm sàng:                            |           |        |         |
| - Viêm phế quản mạn ưu thế               | 285,95    | 116,77 | < 0,001 |
| - Khí thũng phổi ưu thế                  | 609,72    | 200,1  |         |

Nồng độ trung bình TNF- $\alpha$  huyết thanh ở nhóm BN có sốt cao hơn rõ rệt so với nhóm BN không sốt ( $p < 0,05$ ). Trong ĐBP của BPTNMT, sốt có thể do nhiều nguyên nhân như nhiễm trùng, nhiễm độc, rối loạn nước, điện giải... Nhiều nghiên cứu cho thấy nồng độ TNF- $\alpha$  đóng vai trò chủ yếu gây sốt ở BN BPTNMT do TNF- $\alpha$  làm tăng sản xuất IL-2 dẫn đến tăng prostaglandin E2 và các chất này tác động lên trung khu điều hoà thân nhiệt ở vùng dưới đồi và gây sốt [10]. Ở BN có ĐBP nặng, nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh trung bình cao nhất ( $630,44 \pm 175,0$ ), tiếp đến là BN có ĐBP trung bình và nhẹ, sự khác biệt rõ rệt ( $p < 0,05$ ). Nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh trung bình ở nhóm BN khí thũng phổi ưu thế là  $609,72 \pm 200,1$  pg/ml, cao hơn rõ rệt so với nhóm BN viêm phế quản mạn ưu thế ( $p < 0,001$ ). Mức độ ĐBP của BPTNMT phụ thuộc chủ yếu vào mức độ viêm của đường thở và nhu mô phổi. Agusti A.G. và CS (2000) coi BPTNMT là một bệnh rối loạn hệ thống, trong đó biểu hiện chủ yếu là ở phổi. Trong ĐBP của BPTNMT, quá trình viêm tiến triển song song với tế bào viêm và nồng độ TNF- $\alpha$  tăng, do vậy mức độ ĐBP thường có mối liên quan chặt chẽ với nồng độ TNF- $\alpha$  [1]. Theo MacNee W. (2007), TNF- $\alpha$  còn kích thích sản xuất proteinase (melloproteinase, collagenase), làm tăng quá trình phân hủy các chất gian bào và sợi chun, sợi tạo keo, gây phá hủy thành vách phế nang, dẫn đến khí thũng phổi [7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận xét này.

*Bảng 3: Tương quan giữa nồng độ TNF- $\alpha$  với chỉ số khối cơ thể, số lượng bạch cầu và nồng độ protein huyết thanh.*

|  | NỒNG ĐỘ TNF- $\alpha$ |
|--|-----------------------|
|--|-----------------------|

| MỐI TƯƠNG QUAN      | NỒNG ĐỘ TNF- $\alpha$ |         |
|---------------------|-----------------------|---------|
|                     | r                     | p       |
| Chỉ số khối cơ thể  | -0,654                | < 0,05  |
| Số lượng bạch cầu   | 0,934                 | < 0,001 |
| Protein huyết thanh | -0,667                | < 0,001 |

Nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh ở BN BPTNMT có mối tương quan nghịch với chỉ số khối cơ thể ( $r = -0,654$ ) và nồng độ protein huyết thanh ( $r = -0,667$ ), nhưng có mối tương quan thuận và chặt với số lượng bạch cầu ( $r = 0,934$ ).

Như vậy, TNF- $\alpha$  liên quan đến tình trạng dinh dưỡng và sự gày sút ở BN BPTNMT. Cơ chế dẫn đến gày sút cân của TNF- $\alpha$  rất phức tạp như ngăn quá trình biệt hóa cơ, kích thích tiêu cơ, gây chán ăn, giảm quá trình đồng hóa... [8]. TNF- $\alpha$  cũng có vai trò tăng huy động các tế bào viêm vào máu và đường thở, trong đó có tế bào bạch cầu. Do vậy, nồng độ TNF- $\alpha$  luôn tăng song song với số lượng bạch cầu trong máu. Quá trình này tạo nên sự đồng vận của tế bào và cytokine viêm trong cơ chế viêm của BPTNMT [5, 7, 10].

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu sự thay đổi nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh ở 32 BN BPTNMT trong ĐBP, chúng tôi nhận thấy:

- Nồng độ trung bình TNF- $\alpha$  là  $417,48 \pm 222,53$  pg/ml, tăng rất cao so với nhóm người bình thường.
- Nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh trung bình có mối liên quan đến tình trạng sốt, mức độ ĐBP và tấp khí thũng phổi chiếm ưu thế của BPTNMT.
- Nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh có mối tương quan nghịch với chỉ số khối cơ thể ( $r = -0,654$ ,  $p < 0,05$ ) và nồng độ protein huyết thanh ( $r = -0,667$ ), có mối tương quan thuận chặt với số lượng bạch cầu ( $r = 0,934$ ).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Agusti A.G., Noguera A. et al.* Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003, 21, pp.347-360.
2. *Barnes P.J.* Cytokine-directed therapies for the treatment of chronic airway diseases. *Cytokine & growth factor reviews.* 2003, 14, pp.511-522.
3. *Chung K.F.* Cytokine as targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Targets.* 2006, 7 (6), pp.675-681.
4. *Cosio M.G., Saetta M., Agusti A.* Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease, *N. Engl. J. Med.* 2009, 360, pp.2445-2454.
5. *Hanania N.A., Sharafkhan A.* Update on the pharmacologic therapy for COPD. *Clin. Chest. Med.* 2007, 28, pp.589-607.
6. *Hurst J.S., Wedzicha J.A.*, The biology of a COPD with exacerbation. *Clin. Chest. Med.* 2007, 28, pp.525-536.
7. *MacNee W.* Pathogenesis of COPD, *Clin. Chest. Med.* 2007, 28, pp.479-513.
8. *Pitsiou G., Kyriazis G., Hatzisis O et al.* TNF- $\alpha$  serum levels, weigh loss and tissue oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2002, 96 (2), pp.954-958.
9. *Samy S., Pierre E., Hudson M.* TNF- $\alpha$  antagonists and the prevention of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. *Pupt.* 2007, 3, p.3.

10. Takabatake N., Nakamura H., Abe S. *et al.* The relationship between chronic hypoxemia and activation of the TNF- $\alpha$  system in patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000, 164 (4), pp.1179-1184.