

LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ IL6 VÀ CRP VỚI ĐẶC ĐIỂM SIÊU ÂM KHỚP GỐI Ở BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP GỐI NGUYÊN PHÁT

Nguyễn Thị Bích Ngọc^{1,✉}, Đặng Hồng Hoa¹, Nguyễn Vĩnh Ngọc²

¹Bệnh viện E,

²Trường Đại Học Y Hà Nội

Mức độ tăng IL6 có thể được coi là yếu tố dự báo về các tổn thương của khớp ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang 26 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là thoái hóa khớp gối theo tiêu chuẩn ACR1991 tại khoa cơ xương khớp, bệnh viện E. Các thông tin nghiên cứu được thu thập bao gồm: lâm sàng (tuổi, giới, thời gian mắc bệnh), cận lâm sàng (Protein C phản ứng - CRP, IL - 6) và đặc điểm siêu âm khớp gối bao gồm độ dày sụn khớp, tình trạng của dịch khớp. IL - 6 được coi là tăng khi $> 7 \text{ pg/ml}$. Kết quả nghiên cứu cho thấy 26 bệnh nhân (45 khớp gối) được lựa chọn vào nghiên cứu. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $64,1 \pm 11,4$ trong đó hay gặp nhất ở lứa tuổi 60 - 69, nữ chiếm tỷ lệ 88,5%. Thời gian mắc bệnh gặp chủ yếu là 1 - 5 năm chiếm 50,0% và > 5 năm chiếm tỷ lệ là 46,2%. Về đặc điểm siêu âm khớp gối cho thấy bề dày sụn khớp (mm) LLC là $1,95 \pm 0,46$; LCN là $1,91 \pm 0,51$ và LCT là $1,85 \pm 0,51$. Trong đó có 30/45 khớp có dày màng hoạt dịch chiếm tỷ lệ 66,7% và có 30/45 khớp gối có dịch khớp chiếm tỷ lệ 66,7%. Kết quả cho thấy ở nhóm có tăng IL 6 thì độ dày màng hoạt dịch và độ dày dịch khớp gối tăng hơn so với nhóm có chỉ số IL6 bình thường ($p < 0,05$). Kết luận, nghiên cứu của chúng tôi bước đầu đã xác định được mối liên quan giữa nồng độ IL6 trong huyết tương với độ dày dịch khớp trên siêu âm và nồng độ CRP ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát.

Từ khóa: IL - 6, CRP, thoái hóa khớp gối

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp là một trong các bệnh khớp thường gặp, mà hậu quả làm tăng tỷ lệ tàn phế và tử vong ở người cao tuổi.¹ Thoái hóa khớp được nhận thấy sẽ tăng lên với quá trình viêm.² Các nghiên cứu gần đây gợi ý khoảng 90% bệnh nhân thoái hóa khớp nguyên phát có tăng chiều dày lớp dịch khớp và giảm chiều dày sụn khớp trên siêu âm.³ Thêm vào đó, nghiên cứu còn chỉ ra có liên quan giữa sự thay đổi đặc tính dịch khớp và chiều dày sụn khớp tương ứng với sự thâm nhiễm của các tế bào viêm trong dịch khớp cũng như các chỉ số viêm như CPR và IL6.³

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Bích Ngọc,

Bệnh viện E

Email: Ngoclinh7203@gmail.com

Ngày nhận: 13/09/2020

Ngày được chấp nhận: 20/01/2021

Trên thực tế thoái hóa khớp gối do sự tương tác của nhiều nguyên nhân khác nhau, nhiều cơ chế khác nhau trong đó viêm là một trong các cơ chế chính liên quan tới các cytokin như Interleukin - 1 β (IL - 1 β), tumor necrosis factor α (TNF α). Hai yếu tố này sẽ thúc đẩy sự sản xuất của IL - 6, vì vậy IL - 6 là một trong các marker để đánh giá tình trạng viêm ở các bệnh nhân thoái hóa khớp gối. Khi IL - 6 tăng lên sẽ thúc đẩy gan sản xuất các protein giai đoạn cấp như C - reactive protein CRP. Vì vậy, mức độ tăng IL - 6 và CRP có thể được coi là yếu tố dự báo về các tổn thương của khớp cũng như các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát.⁴

Tuy nhiên, một số nghiên cứu lại không đồng ý với các kết luận trên.⁵ Chính vì vậy,

mục tiêu của nghiên cứu là xác định liên quan liên quan giữa nồng độ IL6 với đặc điểm siêu âm khớp gối ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

45 khớp gối của 26 bệnh nhân tuổi > 40 được khám và điều trị tại Khoa cơ xương khớp - Bệnh viện E được thu nhận vào nghiên cứu từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 7 năm 2020. Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định là thoái hóa khớp gối nguyên phát theo tiêu chuẩn ACR 1991.

2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Các thông tin nghiên cứu được thu thập bao gồm: lâm sàng (tuổi, giới, thời gian mắc bệnh), cận lâm sàng (Protein C phản ứng - CRP, IL - 6 huyết tương được xét nghiệm tại khoa Sinh hóa - Bệnh viện E). IL - 6 huyết tương được coi là tăng khi > 7 pg/ml. Riêng đặc điểm siêu âm khớp gối bao gồm độ dày sụn khớp (Liên lồi cầu - LLC, Lồi cầu trong - LCT, Lồi cầu ngoài - LCN), tình trạng của dịch khớp được thực hiện tại Khoa cơ xương khớp - Bệnh viện E. Xử lý số liệu: Các số liệu thu được xử lý theo phương pháp thống kê y học với chương trình SPSS của Tổ chức Y tế Thế giới. Tính trung bình, so sánh 2 giá trị trung bình (dùng test t student). Tính tỷ lệ %, so sánh các tỉ lệ (dùng test χ^2).

3. Đạo đức trong nghiên cứu

Đảm bảo quy định về đạo đức trong nghiên

Bảng 4. Bề dày sụn của đối tượng nghiên cứu (45 khớp gối)

Bề dày (mm)	Trung bình	Min - Max
LLC	1,95 ± 0,46	1,17 - 3,15
LCN	1,91 ± 0,51	1,02 - 3,34
LCT	1,85 ± 0,51	0,57 - 2,98

Bề dày sụn khớp (mm) LLC là 1,95 ± 0,46; LCN là 1,91 ± 0,51 và LCT là 1,85 ± 0,51.

cứu y học của Bộ đã quy định. Đã được Hội đồng Đạo đức trường Đại học Y Hà Nội thông qua ngày 30 tháng 05 năm 2017 số 104/HĐĐĐDHYN.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Phân bố tuổi của bệnh nhân

Nhóm tuổi	n	%
< 60	7	26,9
60 - 69	12	46,2
> = 70	6	23,1
Tổng	26	100,0

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 64,1 ± 11,4 trong đó hay gặp nhất ở lứa tuổi 60 - 69.

Bảng 2. Phân bố giới tính

Giới tính	n	%
Nam	3	11,5
Nữ	23	88,5
Tổng	26	100,0

Tỷ lệ gặp ở nữ giới nhiều hơn ở nam giới tương ứng là 88,5% và 11,5%.

Bảng 3. Phân loại theo thời gian mắc bệnh

Thời gian mắc bệnh	n	%
< 1 năm	1	3,8
1 - 5 năm	13	50,0
> 5 năm	12	46,2
Tổng	26	100,0

Thời gian mắc bệnh gặp chủ yếu là 1 - 5 năm chiếm 50,0% và > 5 năm chiếm tỷ lệ là 46,2%.

Bảng 5. Dày màng hoạt dịch (45 khớp gối)

Màng hoạt dịch	n	%
Bình thường	15	33,3
Dày màng hoạt dịch	30	66,7
Tổng	45	100,0
Trung bình màng hoạt dịch	4,82 ± 2,01	

Có 30/45 bệnh nhân có dày màng hoạt dịch chiếm tỷ lệ 66,7%.

Bảng 6. Đặc điểm dịch khớp (45 khớp gối)

Dịch khớp	n	%
Bình thường	15	33,3
Có dịch khớp	30	66,7
Tổng	45	100,0
Dịch khớp	4,82 ± 2,01	

Có 30/45 bệnh nhân có dịch khớp chiếm tỷ lệ 66,7%.

Bảng 7. So sánh các chỉ số với IL6 (45 khớp gối)

Đặc điểm siêu âm	Tăng 22 khớp	Bình thường 23 khớp	p
Sụn LLC	1,86 ± 0,56 22 khớp	2,00 ± 0,60 23 khớp	> 0,05
Sụn LCN	2,05 ± 0,58 22 khớp	1,87 ± 0,69 23 khớp	> 0,05
Sụn LCT	1,77 ± 0,53 22 khớp	1,96 ± 0,56 23 khớp	> 0,05
Độ dày màng hoạt dịch	5,53 ± 2,92 15/22 khớp	4,18 ± 1,88 17/23 khớp	> 0,05
Độ dày dịch khớp gối	5,53 ± 2,92 15/22 khớp	3,53 ± 1,90 17/23 khớp	< 0,05
CRP trung bình	17,2 ± 38,1	2,6 ± 6,1	< 0,05

Kết quả cho thấy ở nhóm có tăng IL 6 thì độ dày màng hoạt dịch và độ dày dịch khớp gối tăng hơn so với nhóm có chỉ số IL6 bình thường. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên 26 bệnh nhân và 45 khớp ở các bệnh nhân được chẩn đoán xác định là thoái hóa khớp gối theo tiêu chuẩn ACR 1991. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 64,1 ± 11,4 trong đó hay gặp nhất ở lứa tuổi 60 - 69, hay gặp ở nữ chiếm

tỷ lệ 88,5%. Thời gian mắc bệnh gặp chủ yếu là 1 - 5 năm chiếm 50,0% và > 5 năm chiếm tỷ lệ là 46,2%. Đây là các đặc điểm chung của bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát.⁶

Về đặc điểm siêu âm khớp gối cho thấy bề dày sụn khớp (mm) LLC là 1,95 ± 0,46; LCN

là $1,91 \pm 0,51$ và LCT là $1,85 \pm 0,51$. Trong đó có 30/45 bệnh nhân có dày màng hoạt dịch chiếm tỷ lệ 66,7% và có 30/45 bệnh nhân có dịch khớp chiếm tỷ lệ 66,7%. Đây là các đặc điểm thường gặp ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối.⁶

Hầu hết các nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh của thoái hóa khớp tập trung vào sự thoái hóa của sụn khớp và những thay đổi liên quan trong xương dưới sụn. Tuy nhiên, những thay đổi trong màng hoạt dịch cũng xảy ra. Các nghiên cứu nhỏ đã mô tả thâm nhiễm tế bào đơn nhân hoạt dịch ở khoảng 50% bệnh nhân mắc bệnh cả giai đoạn đầu và giai đoạn cuối. Các nghiên cứu về mô học và nội soi khớp đã chỉ ra rằng viêm màng hoạt dịch tập trung nhiều hơn trong thoái hóa khớp, đặc biệt rõ ràng hơn ở các vùng cạnh bên. Vì vậy kết quả ở bảng 7 đã chỉ ra không thấy có sự khác biệt đáng kể về tổn thương sụn khớp và dày màng hoạt dịch với mức độ tăng IL - 6.⁷

Ngày càng có nhiều tài liệu cho rằng viêm màng hoạt dịch có thể góp phần vào các triệu chứng và tổn thương sụn ở bệnh nhân thoái hóa khớp. Đặc biệt, có ít nhất hai nghiên cứu đã chứng minh rằng bằng chứng chụp cộng hưởng từ (MRI) về viêm màng hoạt dịch có liên quan đến đau trong thoái hóa khớp gối. Điều thú vị nhất là một nghiên cứu nội soi tiến cứu trên 420 bệnh nhân bị thoái hóa khớp gối đã chứng minh rằng những bệnh nhân bị viêm màng hoạt dịch có nhiều bệnh lý màng đệm hơn lúc ban đầu và mất sụn tiến triển hơn sau 1 năm. Ở cấp độ phân tử, axit hyaluronic được cho là có nguồn gốc chủ yếu từ màng hoạt dịch, suy giảm về số lượng và độ đàn hồi trong thoái hóa khớp và tương quan với đặc điểm về lâm sàng. Otterness và cộng sự đã nghiên cứu việc sử dụng IL6, CRP như là các marker theo dõi tiến triển của thoái hóa khớp gối. Tác giả đã đưa ra bằng chứng các dấu hiệu phân tử gây

viêm xác định sự khác biệt đáng kể giữa bệnh nhân thoái hóa khớp và quần thể đối chứng.⁸

Các nghiên cứu cho thấy nồng độ CRP tăng cao ở những bệnh nhân thoái hóa khớp gối có thể phản ánh tình trạng viêm cục bộ trong khớp. Cả nghiên cứu in vitro và in vivo đều chứng minh rằng IL - 6 là chất điều hòa chính của quá trình sản xuất CRP của tế bào gan. Do đó, chúng tôi đánh giá nồng độ IL - 6 trong huyết tương để đánh giá mối liên hệ phân tử tiềm năng này giữa viêm màng hoạt dịch cục bộ và sản xuất CRP. Các nghiên cứu về bệnh viêm khớp đã chứng minh mối liên quan giữa nồng độ IL - 6 trong dịch khớp và nồng độ CRP lưu hành. Người ta đã đề xuất rằng IL - 6 được tạo ra tại chỗ được loại bỏ nhanh chóng khỏi tuần hoàn, và có thể tích tụ trong gan để tạo ra phản ứng protein giai đoạn cấp tính. Có thể cơ chế này đang hoạt động trong cả một tập hợp con của thoái hóa khớp và viêm khớp.⁹

Nhiều loại tế bào trong khớp có khả năng sản xuất IL - 6 bao gồm nguyên bào sợi hoạt dịch, tế bào T hoạt dịch và tế bào sụn khớp. Nghiên cứu hiện tại không đề cập đến (các) loại tế bào nào là nguồn chủ yếu, nhưng chúng tôi đã quan sát thấy mối tương quan giữa IL - 6 trong huyết tương và thâm nhiễm tế bào viêm. Điều này cho thấy rằng ở nhóm bệnh nhân này, phần lớn IL - 6 được sản xuất bởi chính tế bào viêm, hoặc nguyên bào sợi hoạt dịch được kích hoạt bởi tế bào viêm. Một nghiên cứu được công bố gần đây trên 51 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp trải qua phẫu thuật đầu gối cho thấy mối liên hệ tương tự của mức IL - 6 trong dịch khớp và sự thâm nhiễm viêm màng hoạt dịch, phù hợp với kết quả được trình bày ở đây. Những mối liên quan tương tự này được tìm thấy trong một căn bệnh lâu nay được coi là không viêm và về cơ bản khác với viêm khớp dạng thấp là mối quan tâm đáng kể.¹⁰

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu đã xác định được mối liên quan giữa nồng độ IL6 trong huyết tương với độ dày dịch khớp trên siêu âm và nồng độ CRP ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát. Việc làm sáng tỏ các cơ chế tế bào tạo ra IL - 6 và tình trạng viêm ở màng hoạt dịch của một số bệnh nhân thoái hóa khớp gối có thể bổ sung hiểu biết về cơ chế bệnh sinh và giúp bệnh nhân có phác đồ điều trị phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21: 16 - 21.
2. Roemer FW, Kassim Javid M, Guermazi A, et al. Anatomical distribution of synovitis in knee osteoarthritis and its association with joint effusion assessed on non - enhanced and contrast - enhanced MRI. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18: 1269 - 1274.
3. Loeuille D, Rat AC, Goebel JC, et al. Magnetic resonance imaging in osteoarthritis: which method best reflects synovial membrane inflammation? Correlations with clinical, macroscopic and microscopic features. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17: 1186 - 1192.
4. O'Neill TW, Parkes MJ, Maricar N, et al. Synovial tissue volume: a treatment target in

knee osteoarthritis (OA). *Ann Rheum Dis* 2015.

5. Pearle AD, Scanzello CR, George S, et al. Elevated high - sensitivity C - reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15 (5): 516 - 523.
6. Sacitharan PK. Ageing and Osteoarthritis. *Subcell Biochem*. 2019;91: 123 - 159.
7. Freemont AJ, Abdellatif E. Synovial fluid analysis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. 237 - 241.
8. Hirsch G, Kitas G, Klocke R. Intra - articular corticosteroid injection in osteoarthritis of the knee and hip: factors predicting pain relief asystematic review. *Semin ArthritisRheum* 2013;42: 451 - 73.
9. Pyne, D., Intra - articular steroids in knee osteoarthritis: a comparative study of triamcinolone hexacetonide and methylprednisolone acetate. *Clin Rheumatol*, 2004. 23 (2): 116 - 120.
10. McCabe, P.S., Brief Report: Synovial Fluid White Blood Cell Count in Knee Osteoarthritis: Association With Structural Findings and Treatment Response. *Arthritis Rheumatol*, 2017. 69 (1): 103 - 107.

Summary

RELATIONSHIP BETWEEN IL6, CRP AND KNEE ULTRASOUND CHARACTERISTICS IN KNEE OSTEOARTHRITIS PATIENTS

The level of increased IL6 may be considered as a predictor of joint damage on ultrasound of patients with primary osteoarthritis. Study methods: Cross - sectional descriptive study with 26 patients diagnosed with knee osteoarthritis according to ACR1991 standards at the Department of Rheumatology, E Hospital. The collected research information included: clinical (age, sex, ailment duration), subclinical (Protein C reactive - CRP, IL - 6) and knee ultrasound characteristics including

cartilage thickness and condition of the synovial fluid. IL - 6 is considered to be increased when > 7 pg/ml. Research results: 26 patients (45 knee joints) were selected for the study. The average age of the research group was 64.1 ± 11.4 , of which the most common age group was 60 - 69 with female representing 88.5%. The main range of condition is 1 - 5 years, accounting for 50.0% and > 5 years, accounting for 46.2%. Ultrasound revealed joint cartilage thickness (mm) LLC was 1.95 ± 0.46 ; LCN was 1.91 ± 0.51 and LCT was 1.85 ± 0.51 . 30/45 patients had thickened synovial fluid accounting for 66.7% and 30/45 patients had synovial fluid accounting for 66.7%. The results showed a relationship between the synovial fluid thickness of knee, CRP index and IL - 6 concentration ($p < 0.05$). In conclusion, we had determined a relationship between plasma concentrations of IL6 with synovial fluid thickness on ultrasound and CRP levels in patients with primary osteoarthritis.

Keywords: IL - 6, CRP, Knee osteoarthritis