

- Đại học Y Dược Cần Thơ.
8. **Tạ Văn Bình** (2007), Những nguyên lý nền tảng bệnh đái tháo đường tăng glucose máu, Nhà xuất bản Y học, tr289 - 301.
9. **American Diabetes Association** (2022), "Professional Practice Committee. 10.

- Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2022", Diabetes Care, Vol.45 (Supplement 1), S144-74.
10. **Ferrannini E, Cushman WC** (2012), Diabetes and hypertension: The bad companions, The Lancet, 380, pp.601-610.

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ TNF - ALPHA, IL-6 HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN VIÊM THẬN LUPUS

Nguyễn Thị Ngọc^{1,2}, Nguyễn Thu Hương²,
Dương Thị Thanh Bình², Lê Việt Thắng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá nồng độ TNF-alpha, IL-6 huyết tương và mối liên quan giữa nồng độ TNF-alpha, IL-6 với một số đặc điểm tổn thương thận ở bệnh nhi viêm thận lupus. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang so sánh với nhóm chứng thường, 117 trẻ (87 bệnh nhân viêm thận lupus và 30 trẻ khỏe mạnh) từ 9/2019 đến 9/2022 tại Bệnh viện Nhi Trung ương. **Kết quả:** Tuổi trung bình nhóm bệnh 10,94 ± 2,1, với 81,6% trẻ nữ. Trung vị nồng độ TNF-alpha là 4,73 ng/l cao hơn nhóm chứng là 3,54 ng/L, p < 0,001, có 47,1% bệnh nhi tăng nồng độ TNF-alpha so nhóm chứng. Trung vị nồng độ IL-6 là 3,19 ng/L cao hơn nhóm chứng là 1,14 ng/L, p < 0,001, tỷ lệ bệnh nhi tăng nồng độ IL-6 so nhóm chứng là 56,3%. Tăng nồng độ TNF-alpha và IL-6 liên quan tới mức độ nặng của bệnh thông qua điểm SLEDAI. Nhóm bệnh nhi nặng và rất nặng có nồng độ TNF-alpha, IL-6 và tỷ lệ tăng nồng độ cao hơn nhóm bệnh nhi mức độ bệnh nhẹ và vừa, p < 0,001. **Kết luận:** Tăng nồng độ TNF-alpha, IL-6 huyết tương tương đối phổ biến và có liên quan với mức độ nặng của bệnh nhi viêm thận lupus.

Từ khóa: Viêm thận lupus, TNF-alpha và IL-6 huyết tương, điểm SLEDAI

SUMMARY

SURVEYING PLASMA LEVELS OF TNF ALPHA AND INTERLEUKIN 6 IN LUPUS NEPHRITIS

Objectives: To investigate plasma levels of TNF-alpha, IL-6, and its correlation between TNF-alpha, IL-6 levels with some characteristics of kidney injury in pediatric lupus nephritis. **Patients and Methods:** Cross-sectional descriptive study compared with the healthy control group. 117 children (87 patients with lupus nephritis and 30 healthy control children) from 9/2019 to 9/2022 at the National Children's Hospital.

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Thị Ngọc

Email: nguyennngoc20483@gmail.com

Ngày nhận bài: 5.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 21.7.2023

Ngày duyệt bài: 9.8.2023

Results: Mean age of the patient group was 10.94 ± 2.1; 81.6% were female. The median level of plasma TNF-alpha was 4.73 ng/L. It was higher in the disease group than in the healthy control group (3.54 ng/L), p < 0,001. there was a 47.1% increase in TNF-alpha level in LN compared with the control group. The median level of plasma IL6 was 3.19 ng/L, higher than the control group (1.14 ng/L), p < 0.001. the proportion of children with increased IL-6 levels compared to the control group was 56.3%. Elevated levels of TNF-alpha and IL-6 were associated with disease severity through the SLEDAI score. The group of severe and very severe pediatric patients had higher levels of TNF-alpha, IL-6, and the rate of increase level than the group of patients with mild and moderate disease, p < 0.001. **Conclusions:** Elevated plasma levels of TNF-alpha and IL-6 are relatively common and are associated with the severity of pediatric lupus nephritis.

Keywords: lupus nephritis, plasma TNF-alpha và IL-6, SLEDAI SCORE

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lupus ban đỏ hệ thống (SLE) là một bệnh tự miễn mạn tính, do rối loạn hệ thống tự miễn sinh ra các tự kháng thể tấn công lại các cơ quan trong cơ thể. Tổn thương thận xảy ra khoảng 50-75% bệnh nhân nhi bị SLE lúc khởi phát bệnh và có thể lên đến 90% sau 2 năm khởi phát bệnh [5]. Mức độ nghiêm trọng về lâm sàng có thể thay đổi từ biểu hiện viêm cầu thận nhẹ đến nặng dẫn đến bệnh thận giai đoạn cuối, thậm chí tử vong.

Có rất nhiều rối loạn các yếu tố miễn dịch ở bệnh nhân lupus liên quan đến cơ chế gây bệnh và mức độ hoạt động của bệnh. Có nhiều nghiên cứu cho rằng cytokines đóng một vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của viêm thận lupus. Chúng không chỉ liên quan đến rối loạn miễn dịch của SLE, mà còn trong phản ứng viêm cục bộ, dẫn đến tổn thương mô [7]. Ở Việt nam rất ít nghiên cứu về vai trò cytokin trong bệnh nhân viêm thận lupus (LN). Để góp phần theo dõi, đánh giá mức độ nặng và điều trị bệnh được tốt

hơn, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nồng độ TNF - alpha, IL - 6 ở trẻ bị LN tại Bệnh viện Nhi Trung ương với 2 mục tiêu: *Xác định nồng độ TNF-alpha, IL-6 huyết tương và phân tích mối liên quan với một số đặc điểm tổn thương thận ở bệnh nhi viêm thận lupus.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu gồm 117 trẻ, bao gồm 87 trẻ bệnh viêm thận lupus và 30 trẻ khỏe mạnh trong thời gian từ 9/2019 đến 9/2022, khám tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhi < 16 tuổi viêm thận Lupus.
- Người giám hộ và trẻ từ 13 tuổi đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm chứng khỏe mạnh:

- Trẻ dưới 16 tuổi
- Trẻ khỏe mạnh, không mắc các bệnh nhiễm trùng tại thời điểm nghiên cứu.
- Người giám hộ và trẻ từ 13 tuổi đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có nhóm chứng.

- **Cỡ mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện.

- **Nội dung và phương pháp nghiên cứu:**

- + Bệnh nhi được: khai thác tiền sử, bệnh sử mắc bệnh.
- + Khám lâm sàng, làm các xét nghiệm huyết học, sinh hoá, miễn dịch.
- + Đánh giá mức độ nặng bệnh theo thang điểm SLEDAI.

+ Định lượng nồng độ TNF alpha và IL6 huyết tương: Tất cả đối tượng nghiên cứu 87 trẻ viêm thận Lupus và 30 trẻ khỏe mạnh được lấy 1mL máu tĩnh mạch lúc đói, chống đông bằng EDTA (cùng thời điểm làm các xét nghiệm huyết học, sinh hoá, miễn dịch), ly tâm lấy huyết tương, lưu trữ trong tủ âm 80^o C cho tới khi làm xét nghiệm mới rã đông một lần duy nhất. Sử dụng phương pháp ELISA định lượng nồng độ TNF alpha bằng bộ Elisa Kit (hãng Invitrogen- mã số kit BMS223-4), IL6 bằng bộ Elisa Kit (hãng Invitrogen - mã số kit BMS213-2) của Hoa Kỳ.

Xử lý số liệu: các số liệu nghiên cứu được xử lý theo các thuật toán thống kê áp dụng trong y sinh học. Sử dụng phần mềm IBM SPSS 22.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 87 bệnh nhân viêm thận lupus đủ tiêu chuẩn nghiên cứu có 81,6% trẻ nữ, tuổi trung bình 10,94 ± 2,1 tuổi. Điểm SLEDAI trung bình 15,03 ± 4,28, không có bệnh nhân nào có mức

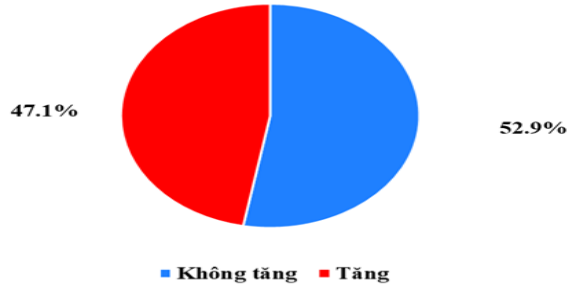
hoạt động nhẹ, có 19,5 % mức trung bình. 74,7% bệnh nhân có protein/creatinin niệu ≥ 200 mg/mmol, tỷ lệ bệnh nhân có hội chứng thận hư là 58,6%.

3.1. Đặc điểm nồng độ TNF-alpha, IL-6 huyết tương ở bệnh nhi viêm thận lupus

Bảng 3.1. So sánh nồng độ TNF-alpha, IL-6 huyết tương giữa nhóm bệnh và nhóm chứng khỏe mạnh

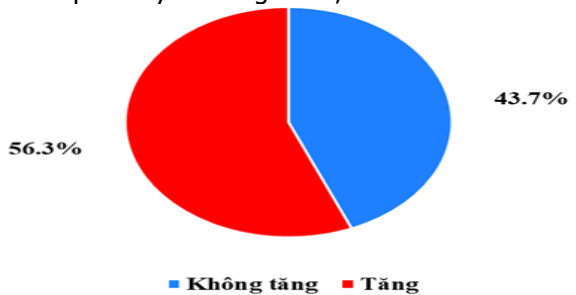
		Nhóm bệnh (n=87)	Chứng khỏe mạnh (n=30)	p
TNF-alpha (ng/L)	Trung vị (Tứ phân vị)	4,73 (3,54-5,91)	3,54 (2,24-4,11)	< 0,001
	Nhỏ nhất	1,41	0,85	
	Lớn nhất	131,46	4,73	
IL-6 (ng/L)	Trung vị (Tứ phân vị)	3,19 (1,73-5,64)	1,14 (0,91-1,47)	< 0,001
	Nhỏ nhất	0,82	0,45	
	Lớn nhất	143,5	2,82	

Nhận xét: Nhóm bệnh có nồng độ TNF-alpha và IL-6 huyết tương cao hơn nhóm chứng khỏe mạnh, có ý nghĩa với p < 0,001.



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ bệnh nhi tăng nồng độ TNF-alpha huyết tương

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhi tăng nồng độ TNF-alpha huyết tương là 47,1%.



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ bệnh nhi tăng nồng độ IL-6 huyết tương

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhi tăng nồng độ IL-6 huyết tương là 56,3%.

3.2. Phân tích mối liên quan giữa nồng độ TNF-alpha, IL-6 huyết tương với một số đặc điểm tổn thương thận

Bảng 3.2. Liên quan nồng độ TNF-alpha, IL-6 huyết tương với mức độ nặng của bệnh theo điểm SLEDAI.

		Nhẹ + Trung bình (n=17)	Nặng + Rất nặng (n=70)	OR, P
TNF-alpha (ng/L)	Trung vị (Tứ phân vị)	3,3 (2,54 – 3,96)	5,02 (3,82 – 6,24)	< 0,001
	Tăng, n (%)	39 (55,7)	2 (11,8)	p < 0,005 OR=9,435
IL-6 (ng/L)	Trung vị (Tứ phân vị)	1,6 (0,91 – 2,41)	4,22 (2,1 – 7,51)	< 0,001
	Tăng, n (%)	47 (67,1)	2 (11,8)	p < 0,001 OR=15,326

Nhận xét: Có mối liên quan giữa nồng độ, tỷ lệ tăng TNF-alpha, IL-6 huyết tương với mức độ nặng của bệnh theo điểm SLEDAI với p < 0,001.

Bảng 3.3. Liên quan nồng độ TNF-alpha, IL-6 huyết tương với đặc điểm uPCR

		uPCR ≥ 200 mg/mmol (n=65)	uPCR < 200 mg/mmol (n=22)	OR, p
TNF-alpha (ng/L)	Trung vị (Tứ phân vị)	4,73(3,54 -5,61)	5,05(3,26-7,41)	> 0,05
	Tăng, n (%)	29 (44,6)	12 (54,5)	p > 0,05 OR=0,671
IL-6 (ng/L)	Trung vị (Tứ phân vị)	3,45(1,83 -5,59)	2,82(1,51-8,07)	> 0,05
	Tăng, n (%)	38 (58,5)	11 (50)	p > 0,05 OR=1,407

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa nồng độ TNF-alpha, IL-6 huyết tương với tình trạng protein/creatin niệu với p > 0,05.

Bảng 3.4. Liên quan nồng độ TNF-alpha, IL-6 huyết tương với hội chứng thận hư (HCTH)

		Không HCTH (n=36)	Có HCTH (n=51)	OR, P
TNF-alpha (ng/L)	Trung vị (Tứ phân vị)	5,01(3,36 -6,23)	4,73 (3,54 -5,61)	> 0,05
	Tăng, n (%)	19 (52,8)	22 (43,1)	p > 0,05 OR=0,679
IL-6 (ng/L)	Trung vị (Tứ phân vị)	3,06(1,36 -8,15)	3,45(1,95 – 5,59)	> 0,05
	Tăng, n (%)	19 (52,8)	30 (58,8)	p > 0,05 OR=1,278

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa nồng độ TNF-alpha, IL-6 huyết tương với tình trạng có hay không có hội chứng thận hư với p > 0,05.

Bảng 3.5. Liên quan nồng độ TNF-alpha, IL-6 huyết tương với thể tổn thương thận trên sinh thiết

		Class 1+2 (n=11)	Class 3+4 (n=70)	Class 5+6 (n=6)	P
TNF-alpha (ng/L)	Trung vị (Tứ phân vị)	3,54 (3,26 – 5,08)	4,87 (3,47 – 5,91)	4,73 (3,84 – 7,48)	> 0,05
	Tăng, n (%)	4 (36,4)	35 (50)	2 (33,3)	> 0,05
IL-6 (ng/L)	Trung vị (Tứ phân vị)	2,11 (1,0 – 4,81)	3,53 (1,94 – 6,04)	3,22 (1,41 – 5,87)	> 0,05
	Tăng, n (%)	3 (27,3)	43 (61,4)	3 (50)	> 0,05

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa nồng độ TNF-alpha, IL-6 huyết tương với thể tổn thương thận trên sinh thiết với p > 0,05.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi khởi phát bệnh trung bình là: 10,94 ± 2,1 tuổi, và nữ chiếm tỷ lệ cao 81,6%. Kết quả phù hợp với hầu hết các nghiên cứu báo cáo độ tuổi trung bình khởi phát lupus trẻ em trong khoảng 11-12 tuổi, kết quả này tương tự trong các nghiên cứu của

Bùi Song Hương tuổi trung bình 10,52 ± 2,91 và nữ chiếm tỷ lệ 88,8% [1], tác giả Lewandowski tuổi trung bình 11,5 tuổi [6]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với tính chất của bệnh Lupus là thường gặp ở tuổi dậy thì và liên quan đến cơ chế bệnh sinh tác động của hormon sinh dục lên hệ miễn dịch. Đặc điểm lupus ở trẻ em thường nặng hơn ở người lớn, trong nghiên cứu của chúng tôi thấy không có trường hợp bệnh nào có mức hoạt động nhẹ và chỉ có 19,5% hoạt động mức trung bình. Tỷ lệ bệnh nhân

protein niệu ngưỡng thận hư và hội chứng thận hư chiếm tỷ lệ cao.

Lắng đọng phức hợp miễn dịch có thể kích hoạt các nhánh khác của phản ứng viêm, kích hoạt các phân tử bám dính trên nội mô có thể dẫn đến tuyển dụng các bạch cầu tiền viêm và bắt đầu tổn thương tự miễn dịch. Tế bào gian mạch được kích hoạt, đại thực bào xâm nhập và tế bào T tạo ra các cytokine gây viêm, bao gồm yếu tố hoại tử khối u (TNF)-alpha, interleukin (IL) 6, yếu tố tăng trưởng khối u-beta, interferon-gamma, chemokine và yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu. Tất cả các chất trung gian gây viêm này đều có khả năng kéo dài tổn thương thận. Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy nồng độ TNF alpha và IL-6 tăng là 47,1% và 56,3% tương ứng, nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng thường có ý nghĩa ($p < 0,001$), nồng độ TNF alpha (trung vị 4,73 ng/L) và IL-6 (trung vị 3,19 ng/L) nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng thường (3,54 và 1,14 ng/L tương ứng). Kết quả này cũng tương tự kết tác giả Alaa A Sabry ở ấn độ khi nghiên cứu 40 bệnh nhân LN và 20 người khỏe mạnh [2]. TNF- α vừa là yếu tố tiền viêm vừa là cytokine điều hòa miễn dịch với sự tác động lên tế bào B, tế bào T và tế bào đuôi gai cũng như trong quá trình lập trình chết tế bào có thể giải thích vai trò của nó trong SLE. TNF- α đã được báo cáo biểu hiện cao ở cầu thận trong tất cả các dạng viêm thận lupus và mức độ biểu hiện TNF- α tương quan với hoạt động viêm thận.

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ tăng TNF-alpha, IL-6 huyết tương có mối tương quan với mức độ nặng của bệnh theo điểm SLEDAI ($p < 0,001$). Nhóm bệnh nhân tăng nồng độ TNF-alpha; IL-6 có điểm SLEDAI ở mức độ nặng và rất nặng cao gấp 9,44; 15,33 lần so với nhóm bệnh nhi viêm thận lupus không tăng nồng độ hai chất trên ($p < 0,001$). Kết quả này cũng tương tự với tác giả Alaa A Sabry và cộng sự cho thấy nồng độ TNF-alpha, IL-6 tăng ở nhóm viêm thận lupus hoạt động so với nhóm không hoạt động [2]. Trong nghiên cứu của tác giả Aringer M và cộng sự cho thấy TNF- α đã được báo cáo biểu hiện cao ở cầu thận trong tất cả các dạng viêm thận lupus và mức độ biểu hiện TNF- α tương quan với hoạt động viêm thận [3]. Mối tương quan này cho thấy sự tham gia của TNF- α trong quá trình viêm và tổn thương thận.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không thấy có mối tương quan giữa nồng độ TNF-alpha, IL-6 huyết tương với các chỉ số protein niệu, hội chứng thận hư và mức độ tổn thương thận trên

sinh thiết thận ($p > 0,05$). IL-6 được chứng minh là có liên kết đặc biệt với tổn thương thận lupus, IL-6 tăng cao trong nước tiểu của bệnh nhân lupus có viêm cầu thận, ống thận. Hơn nữa, nồng độ IL-6 tăng cao trong huyết thanh và mẫu nước tiểu từ bệnh nhân SLE hoặc viêm thận lupus có tương quan với bệnh hoạt động. IL-6 được biểu hiện cao ở thận trong viêm cầu thận do lupus ở người, điều trị với các thuốc kháng IL-6 có thể ngăn ngừa viêm thận, do vậy việc chặn IL-6 có thể một phương pháp điều trị cho bệnh nhân viêm thận lupus [4].

V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát nồng độ TNF-alpha, IL-6 huyết tương ở 87 bệnh nhi viêm thận lupus so sánh với 30 trẻ khỏe mạnh, chúng tôi rút ra một số nhận xét sau:

- Trung vị nồng độ TNF-alpha là 4,73 ng/l cao hơn nhóm chứng là 3,54 ng/L, $p < 0,001$, có 47,1% bệnh nhi tăng nồng độ TNF-alpha so nhóm chứng. Trung vị nồng độ IL-6 là 3,19 ng/L cao hơn nhóm chứng là 1,14 ng/L, $p < 0,001$, tỷ lệ bệnh nhi tăng nồng độ IL-6 so nhóm chứng là 56,3%.

- Tăng nồng độ TNF-alpha và IL-6 liên quan tới mức độ nặng của bệnh thông qua điểm SLEDAI. Nhóm bệnh nhi nặng và rất nặng có nồng độ TNF-alpha, IL-6 và tỷ lệ tăng nồng độ cao hơn nhóm bệnh nhi mức độ bệnh nhẹ và vừa, $p < 0,001$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Song Hương** (2019), Nghiên cứu mối liên quan giữa kháng thể nucleosome và C1q với mức độ hoạt động bệnh và tổn thương thận trong Lupus ban đỏ hệ thống ở trẻ em, Luận án tiến sĩ Y học chuyên ngành Nhi Khoa, Đại học Y Hà nội.
2. **Alaa A Sabry, et al** (2005): Proinflammatory cytokine (TNF alpha and IL-6) in Egyptian SLE patients with lupus nephritis Is it correlated with disease activity? Eur J Gen Med; 2(4):153-158.
3. **Aringer M, Zimmermann C, Graninger WB et al** (2002): TNF- α is an essential mediator in lupus nephritis. Arthritis Rheum; 46:3418-9.
4. **Ernest H. Choy, et al** (2020): Translating IL-6 biology into effective treatments. Rheumatology. Volume 16 | June.
5. **Levy DM, Kamphuis S** (2012): Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. Pediatr Clin North Am;59:345-64.
6. **Lewandowski LB, Schanberg LE, Thielman N, et al** (2017): Severe disease presentation and poor outcomes among pediatric systemic lupus erythematosus patients in South Africa.Lupus; 26(2), 186-194.
7. **Yasunori Iwata, et al** (2011): The Role of Cytokine in the Lupus Nephritis. BioMed Research International.