

BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ INTERLEUKINE - 1 β HUYẾT THANH VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN BỎNG NẶNG

PGS.TS. NGUYỄN NHƯ LÂM, TS. NGUYỄN HẢI AN

Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác

ThS. PHAN QUỐC KHÁNH - Bệnh viện Quân y 4

Phản biện khoa học: (1) GS.TS. NGUYỄN LĨNH TOÀN

(2) TS. CHU ANH TUẤN

TÓM TẮT: Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ interleukin-1 β huyết thanh, các yếu tố liên quan và vai trò tiên lượng đối với bệnh nhân người lớn bỏng nặng. **Kết quả:** Nồng độ interleukin-1 β huyết thanh tại thời điểm vào viện và vào ngày thứ 7 sau bỏng tăng cao đáng kể so với giới hạn sinh lý ($p < 0,01$), nhưng không bị ảnh hưởng bởi tuổi, giới tính, diện tích bỏng, bỏng hô hấp. Nồng độ interleukin-1 β huyết thanh ở ngày thứ 7 tăng cao hơn so với thời điểm vào viện, khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Không thấy có sự tương quan chặt chẽ giữa thân nhiệt của bệnh nhân với nồng độ interleukin-1 β huyết thanh. Ghép cặp về tuổi, diện tích bỏng, nồng độ interleukin-1 β huyết thanh ở nhóm bệnh nhân tử vong có xu hướng thấp hơn so với nhóm được cứu sống, khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Từ khóa: Bỏng nặng, interleukin-1 β huyết thanh.

ABSTRACT: This study investigated changes of serum interleukin-1 β concentration, relating factor and prognosis value for severely adult burn patients. **Result:** Indicated that serum interleukin-1 β level at admission and 7th day after burn significantly increased as compared to normal physiological value ($p < 0.01$), but were not affected by age, gender, burn extent, inhalation injury. Serum interleukin-1 β concentration was insignificantly higher on 7th day after burn comparing to that on admission. Weak correlation was seen between body temperature with serum interleukin-1 β level. In addition, plasma interleukin-1 β levels were lower in non-survivor comparing to that in survivor but the difference did not reach significant level ($p > 0.05$).

Keywords: Severe burn, serum interleukin-1 β .

Chịu trách nhiệm nội dung: PGS.TS. Nguyễn Như Lâm, Email: lamnguyenau@yahoo.com

Ngày nhận bài: 17/12/2020; mời phản biện khoa học: 12/2020; chấp nhận đăng: 15/01/2021.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Bỏng nặng kích hoạt quá trình viêm và giải phóng các cytokine. Sự giải phóng ồ ạt các cytokine viêm gây rối loạn miễn dịch, tổn thương các cơ quan, suy đa tạng và tử vong. Interleukin-1 β (IL-1 β) thuộc nhóm các cytokine IL-1, được coi là một yếu tố có khả năng gây ra các phản ứng giai đoạn cấp cũng như gây sốt cùng với IL-6 và TNF α . Một số nghiên cứu cho thấy, sau chấn thương, nồng độ cytokine này tăng cao và là chỉ báo cho diễn biến bệnh lý nặng, tuy nhiên, kết quả còn chưa thống nhất trên bệnh nhân (BN) bỏng nặng.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm khảo sát biến đổi nồng độ IL-1 β huyết thanh và các yếu tố liên quan ở BN bỏng nặng.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

44 BN bỏng nặng, điều trị tại Khoa Hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác, từ tháng 6/2016 đến tháng 6/2018.

Lựa chọn BN từ 16-60 tuổi, vào viện trong vòng

72 giờ sau bỏng, diện tích bỏng $\geq 20\%$ diện tích cơ thể; BN không mắc bệnh, không có chấn thương kết hợp; BN vào viện được điều trị hồi sức dịch thể, chăm sóc và điều trị cùng phác đồ; BN hoặc người nhà đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu.

- Phương pháp tiến hành: tất cả BN được xét nghiệm nồng độ IL-1 β tại thời điểm vào viện (N1) và ngày thứ 7 (N7) sau bỏng. Xét nghiệm thực hiện theo phương pháp ELISA bằng máy DTX-880 của Beckman Coulter (Mỹ) tại Trung tâm Công nghệ cao, Học viện Quân y.

- Giá trị bình thường của IL-1 β trên người khỏe mạnh dựa theo kết quả của nhóm tác giả Kliener G và cộng sự (2013): nồng độ IL-1 β huyết thanh người bình thường khỏe mạnh $< 3,2$ pg/ml [3].

- Xử lý số liệu: bằng phần mềm Stata 14.0, khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Phân tích, so sánh với giá trị sinh lý, so sánh giữa các phân nhóm về tuổi, giới tính, diện tích bỏng, bỏng hô hấp và kết quả điều trị; xác định mức độ tương quan giữa

nồng độ IL-1 β huyết thanh và thân nhiệt bằng hệ số Spearman's rho. So sánh từng cặp giữa nhóm BN tử vong và BN cứu sống theo tiêu chí ghép cặp tối ưu về tuổi và diện tích bỏng.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

3.1. Đặc điểm BN nghiên cứu:

Bảng 1. Đặc điểm BN nghiên cứu (n = 44).

Đặc điểm		Trung bình	Nhỏ nhất- lớn nhất
Tuổi (năm)		34,3 \pm 9,8	19-53
Thời gian nhập viện (giờ)		7,4 \pm 8,1	1-50
Diện tích (%)	Bỏng trung bình	52,5 \pm 17,5	20-95
	Bỏng sâu	19,3 \pm 17,2	0-69
IL-1 β (pg/ml)	Vào viện	13,09	0,04-75,96
	Ngày thứ 7	15,94	0,06-80,95
Bỏng hô hấp		5/44 BN (11,4%)	
Tử vong		7/44 BN (15,9%)	
Giới tính	Nam	35/44 BN (79,5%)	
	Nữ	9/44 BN (20,5%)	

BN từ 19-53 tuổi, trung bình 34,3 \pm 9,8 tuổi. BN nam (79,5%) nhiều hơn BN nữ (20,5%); diện tích bỏng trung bình là 52,5 \pm 17,5% diện tích cơ thể; 11,4% BN bỏng hô hấp; tỉ lệ tử vong 15,9%. Nồng độ IL-1 β huyết thanh trung bình thời điểm vào viện (13,011 pg/ml) và ngày thứ 7 sau bỏng (15,94 pg/ml) cao gấp 4-5 lần so với giới hạn sinh lí, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

3.2. Các yếu tố liên quan tới nồng độ IL-1 β :

Kết quả so sánh các trung vị cho thấy, nồng độ IL-1 β ở N7 cao hơn N1, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với thời điểm vào viện (trung vị: 11,73 pg/ml so với 8,55 pg/ml; p = 0,41). Khi so

sánh cùng thời điểm, nồng độ IL-1 β của các phân nhóm về giới tính, diện tích bỏng, diện tích bỏng sâu, bỏng hô hấp khác nhau không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05 (bảng 2).

Bảng 2. Nồng độ IL-1 β huyết thanh và các yếu tố liên quan (*: so sánh hai trung vị).

Đặc điểm		Nồng độ IL-1 β *	
		N1 (pg/ml)	N7 (pg/ml)
Tất cả BN		8,55 (4,93-13,41)	11,73 (7,00-17,41)
Giới tính	Nam (n = 35)	9,31 (4,91-17,51)	10,82 (6,99-17,51)
	Nữ (n = 9)	6,83 (4,49-8,85)	12,82 (6,58-17,78)
Diện tích bỏng	\geq 60% (n = 12)	8,76 (4,07-16,49)	12,33 (6,88-17,41)
	< 60% (n = 32)	8,55 (4,93-13,09)	11,22 (7,00-18,52)
Diện bỏng sâu	\geq 20% (n = 15)	10,51 (6,83-13,44)	13,30 (10,82-17,13)
	< 20% (n = 29)	5,50 (4,59-14,28)	8,68 (5,68-17,80)
Bỏng hô hấp	Có (n = 5)	5,34 (1,84-11,11)	11,84 (3,86-14,76)
	Không (n = 39)	8,58 (5,02-15,36)	11,63 (6,99-18,10)

Bảng 3. Mối tương quan giữa nồng độ IL-1 β huyết thanh và thân nhiệt.

Thời điểm	Spearman's rho	p
N1	- 0,15	0,33
N7	0,09	0,54

Tương quan giữa thân nhiệt BN và nồng độ IL-1 β huyết thanh ở mức không chặt chẽ cả thời điểm vào viện và N7 sau bỏng (r < 0,1; p > 0,05).

Bảng 4. Kết quả phân tích theo cặp về tuổi, diện tích bỏng liên quan giữa nồng độ IL-1 β với tử vong.

Cặp BN	Nhóm tử vong				Nhóm cứu sống			
	Tuổi	Diện bỏng	IL-1 β N1	IL-1 β N7	Tuổi	Diện bỏng	IL-1 β N1	IL-1 β N7
1	29	95	13,44	16,48	26	87	2,34	5,18
2	31	90	10,69	17,13	41	86	3,65	11,84
3	23	90	0,04	0,06	50	75	6,83	12,82
4	32	66	5,34	7,67	40	63	27,87	24,20
5	29	50	34,28	34,31	20	49	50,48	48,20
6	51	47	8,78	13,04	47	47	4,27	11,63
7	25	66	13,33	6,62	36	60	5,50	10,82
Trung bình	31,42	72	12,27	13,61	37,14	66,71	14,42	17,81
SD	9,19	19,82	10,79	10,93	10,83	16,39	6,87	14,55

Ghép cặp nhóm 7 BN tử vong với nhóm 7 BN cứu sống cho kết quả, tuổi, diện tích bỏng trung bình của hai nhóm khác nhau không đáng kể (p > 0,05). Ở thời điểm vào viện, nồng độ IL-1 β của BN tử vong có xu hướng thấp hơn so với nhóm được cứu sống (12,27 \pm 10,79 pg/ml so với 14,42 \pm 6,87pg/ml), tuy

nhiên, khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Tương tự, ở thời điểm sau bỏng 1 tuần khác biệt không đáng kể ($13,61 \pm 10,93$ pg/ml so với $17,81 \pm 14,45$ pg/ml; $p > 0,05$).

4. BÀN LUẬN.

Chấn thương hoặc các trạng thái bệnh lý nặng gây ra các phản ứng viêm, làm thay đổi nồng độ các cytokine dẫn đến rối loạn miễn dịch, tổn thương các cơ quan, suy đa cơ quan và tử vong. Cùng với IL-6, IL-1 được sản xuất bởi các tế bào đại thực bào; các tế bào của biểu bì cũng có vai trò quan trọng trong đáp ứng tăng chuyển hóa trong bỏng. Hai cytokine này tác động trực tiếp lên vùng dưới đồi gây sốt, gây tăng dị hóa hệ cơ xương, tăng phân giải lipid ngoại vi, tăng tổng hợp lipid và tăng sản xuất các protein phản ứng cấp tại gan [4]. Các nghiên cứu đã chứng minh nồng độ IL-1 β có liên quan đến việc tăng tiêu hao năng lượng và suy mòn ở BN ung thư và AIDS [3].

Trên BN bỏng, biến đổi và vai trò tiên lượng của IL-1 β đã được nghiên cứu ở các mức độ khác nhau. Nghiên cứu của Jeschke M.G và cộng sự trên trẻ em bỏng nặng thấy, nồng độ IL-1 β và các cytokin tiền viêm khác như IL-2, IL-7, IL-10 tăng từ 2-20 lần và duy trì ở mức cao cho tới tận 3 năm sau bỏng [1]. Babu J.R nghiên cứu 30 BN từ 25-40 tuổi, diện tích bỏng từ 30-50% diện tích cơ thể, thấy nồng độ IL-1 β huyết thanh thời điểm ngày thứ 9 sau bỏng tăng so với ngày thứ 4 sau bỏng. Nhóm tử vong có nồng độ IL-1 β huyết thanh thời điểm ngày thứ 14 và 19 sau bỏng tăng cao hơn nhóm được cứu sống [2]. Trong khi đó, nghiên cứu của Vindenes H.A trước đó cho thấy, nồng độ IL-1 β huyết thanh tăng ở tất cả BN và cao nhất tại thời điểm nhập viện (trung bình 8,3 pg/ml). Nồng độ IL-1 β cao hơn đáng kể ở nhóm BN bị nhiễm khuẩn và được cứu sống. Tại thời điểm ra viện, nồng độ IL-1 β huyết thanh giảm còn 1,4 pg/ml. Không thấy mối liên quan giữa IL-1 β với tuổi, giới tính, diện tích bỏng, diện tích bỏng sâu, bỏng hô hấp và thân nhiệt của cơ thể [5]. Tương tự, Hur J nghiên cứu 67 BN bỏng, thấy nồng độ IL-1 β huyết thanh thời điểm ngày thứ 1, thứ 3 sau bỏng không khác biệt so với giới hạn giá trị sinh lý bình thường [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IL-1 β huyết thanh tại các thời điểm đều cao hơn nhiều lần so với giới hạn bình thường. Không có mối liên quan giữa nồng độ IL-1 β huyết thanh với diện tích bỏng, diện tích bỏng sâu, bỏng hô hấp và kết quả điều trị.

Về mối tương quan giữa nồng độ IL-1 β huyết thanh và thân nhiệt BN, các nghiên cứu cho thấy tiềm IL-1 β cho động vật thực nghiệm làm tăng giải phóng PGE2 vùng dưới đồi, từ đó, làm thay đổi ngưỡng thân nhiệt dẫn đến tăng thân nhiệt cơ thể [7]. Trên BN bỏng nặng, nghiên cứu của Cannon

J.G cũng chứng minh điều này [4]. Nhưng nghiên cứu của chúng tôi không thấy có tương quan đáng kể giữa hai yếu tố này. Sự khác nhau về kết quả giữa các nghiên cứu có thể do sự khác nhau về cỡ mẫu nghiên cứu, lứa tuổi, mức độ bỏng và thời điểm nghiên cứu sau bỏng. Cần có các nghiên cứu sâu hơn với cỡ mẫu lớn hơn để xác định thêm về vai trò tiên lượng của nồng độ IL-1 β huyết thanh ở BN bỏng nặng.

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu 44 BN bỏng nặng, điều trị tại Khoa Hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác, kết luận:

- BN nam (79,5%) nhiều hơn BN nữ (20,5%). Diện tích bỏng trung bình $52,5 \pm 17,5\%$ diện tích cơ thể, 11,4% BN bỏng hô hấp, 15,9% BN tử vong. Tại thời điểm BN vào viện và ngày thứ 7 sau bỏng, nồng độ IL-1 β huyết thanh cao gấp 4-5 lần so với giới hạn sinh lý ($13,011$ pg/ml và $15,94$ pg/ml), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Nồng độ IL-1 β huyết thanh ở BN bỏng nặng tăng cao gấp nhiều lần so với giới hạn sinh lý sau bỏng, nhưng không thấy mối liên quan đáng kể với tuổi, giới tính, diện tích bỏng, thân nhiệt và khả năng cứu sống BN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Jeschke M.G, Gauglitz G.G, Kulp G.A, Finnerty C.C et al (2011), "Long-term persistence of the pathophysiologic response to severe burn injury", *PloS one*, 6 (7): e21245.
2. Babu R.J, Karthikeyan G, Ponnambalam N (2017), "Could serum cytokines serve as predictors in outcome of thermal burn injuries", *Indian Journal of Burns*, 25: 18-22.
3. Kleiner G, Marcuzzi A, Zanin V, Monasta L, Zauli G (2013), "Cytokine levels in the serum of healthy subjects", *Mediators Inflamm*, 434010.
4. Cannon J.G, Friedberg J.S, Gelfand J.A et al (1992), "Circulating IL-1 β and tumor necrosis factor-alpha concentrations after burn injury in humans", *Crit Care Med*, 20(10): 1414-1419.
5. Vindenes H.A, Ulvestad E, Bjerknes R (1998), "Concentrations of cytokines in plasma of patients with large burns: their relation to time after injury, burn size, inflammatory variables, infection, and outcome", *The European journal of surgery*, 164: 647-656.
6. Hur J, Yang H.T, Chun W, Kim J.H et al (2015), "Inflammatory cytokines and their prognostic ability in cases of major burn injury", *Annals of laboratory medicine*, 35(1): 105-110.
7. Dinarello C.A, Cannon J.G, Wolff S.M (1988), "New concept in the pathogenesis of fever", *Rev Infect Dis*, 10: 168-189. □