

KHẢO SÁT HÀM LƯỢNG MỘT SỐ CYTOKINE TRONG BỆNH VIÊM TỤY CẤP

BS. VŨ ĐỨC ĐỊNH, BS. VŨ HỒNG ANH

Bệnh viện E Trung ương

BS. PHẠM QUANG PHÚ

Bệnh viện Quân y 103

BS. TRẦN THU HƯỜNG - Bệnh viện Quân y 105

BS. PHẠM XUÂN HUY - Học viện Quân y

Phản biện khoa học: PGS.TS. NGUYỄN QUANG DUẬT

Chủ nhiệm Khoa Nội tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103

TÓM TẮT: **Mục tiêu:** Đánh giá biến động của một số cytokine (bao gồm IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ) trong máu của bệnh nhân viêm tụy cấp nặng và so sánh sự biến động của các cytokine trong máu, dịch ổ bụng của các bệnh nhân viêm tụy cấp. **Đối tượng và phương pháp:** Bệnh nhân viêm tụy cấp nặng được lấy máu và dịch ổ bụng xét nghiệm, khảo sát một số cytokine bằng phương pháp ELISA. **Kết quả:** Hàm lượng IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ trong máu tăng đột biến ở bệnh nhân viêm tụy cấp. Nồng độ của các cytokine trong dịch ổ bụng cao hơn hẳn trong máu. **Kết luận:** Nồng độ các cytokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF- α trong máu cao hơn rõ rệt ở nhóm bệnh nhân viêm tụy cấp so với nhóm đối chứng và ở dịch ổ bụng tăng đột biến so với trong máu.

Từ khóa: Viêm tụy cấp, dịch ổ bụng, tử vong.

ABSTRACT: Objectives: Evaluate the changes of some cytokines (included IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α and IFN- γ) in the blood of patients suffering from severe acute pancreatitis and compare the changes of the cytokines in the blood and abdominal juice of patients with acute pancreatitis. **Subjects and methods:** Patients with severe acute pancreatitis were taken blood and abdominal juice to examine and investigate some cytokines by ELISA method. **Results:** The concentration of the IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , and IFN- γ in the blood were dramatically increased in patients with acute pancreatitis. The concentration of the cytokines in the abdominal juice was higher than in the blood. **Conclusion:** The concentration of the cytokines IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IFN- γ , and TNF- α in blood of group patients with acute pancreatitis was significantly higher than control group and in abdominal juice was dramatically increased compared to blood samples.

Keywords: Acute pancreatitis, abdominal juice, death.

Chịu trách nhiệm nội dung: BS. Phạm Quang Phú, Email: bsphu79@yahoo.com

Nhận bài ngày: 24/02/2017; mời phản biện khoa học: 20/4/2017; chấp nhận đăng: 25/5/2017.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Tỉ lệ mắc bệnh viêm tụy cấp trên thế giới nói chung và ở Việt Nam nói riêng hiện chưa có số liệu thống kê chính xác, do một số trường hợp nhẹ bị bỏ qua và khoảng 10% trường hợp nặng tử vong trước khi được chẩn đoán xác định [7].

Theo các thống kê, tỉ lệ viêm tụy cấp trên 100.000 dân hằng năm tại Anh, Đan Mạch và Mỹ dao động từ 4,8-24,2 ca; tại Phần Lan từ 46,6-73,4 ca; tại Thụy Điển từ 27-30 ca... Độ tuổi mắc viêm tụy cấp đa số từ 30-80, trung bình là 55 tuổi. Một nghiên cứu cho thấy, viêm tụy cấp có tần suất tăng dần theo tuổi và ở người da đen mắc cao gấp 3 lần người da trắng [5], [8], [9].

Tại Việt Nam, từ năm 1991-1993, Bệnh viện Việt Đức tiếp nhận 288 bệnh nhân (BN) viêm tụy cấp. Khoa Tiêu hóa, Bệnh viện Bạch Mai, năm 2001 và 2002 đã tiếp nhận 292 BN viêm tụy cấp, chiếm 7,3% tổng số BN tại khoa. Tại Bệnh viện E, hằng năm có

khoảng 80-120 trường hợp viêm tụy cấp, chiếm 0,4% tổng số BN nhập viện, trong đó, viêm tụy cấp nặng chiếm tỉ lệ 9-10% [1], [2].

Cytokine là những glycoprotein có trọng lượng phân tử thấp, hòa tan. Hoạt động của chúng là điều hòa các đáp ứng miễn dịch tiên thiên và miễn dịch đặc hiệu. Ngoài ra, chúng cũng đóng vai trò là các chất trung gian điều hòa viêm [4]. Mỗi loại cytokine có thể được sản xuất bởi nhiều loại tế bào khác nhau và có thể tác động lên nhiều tế bào đích khác nhau theo nhiều con đường khác nhau tùy theo nồng độ cũng như thời điểm [6]. Một số cytokine đóng vai trò quan trọng trong miễn dịch sinh lý bệnh là TNF- α (tumour necrosis factor α), các interleukin (IL-1, IL-8, IL-6, IL-10, IL-4, IL-13), interferon γ và yếu tố phát triển chuyển dạng β (transforming growth factor β). Có mối tương quan giữa nồng độ lưu hành của các cytokine như TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 và IL-10 với tỉ lệ tử vong và bệnh tật ở những BN nhiễm trùng huyết

[4], [6]. Một giả thiết được đặt ra là những tổn thương sau tái tưới máu khi vi tuần hoàn đã được tái thiết lập (giống như sau nhồi máu cơ tim, thiếu máu ruột hoặc cơ). Sau tái tưới máu, các gốc tự do, các cytokine từ vùng tổn thương sẽ đi vào hệ tuần hoàn gây thêm tổn thương. Việc khôi phục sớm vi tuần hoàn bằng truyền đủ dịch sẽ góp phần làm giảm tổn thương trong viêm tụy cấp [8], [9]. Sự hoạt hóa bạch cầu hạt và đại thực bào gây nên sự giải phóng các cytokine gây viêm (TNF- α , IL-1, IL-6 và IL-8) [4].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá biến động của một số cytokine bao gồm IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α và IFN- γ trong máu BN viêm tụy cấp nặng; so sánh sự biến động của các cytokine trong máu và dịch ổ bụng của BN viêm tụy cấp, từ đó, có thể rút ra những yếu tố mang tính tiên lượng hiệu quả của mẫu trong việc định lượng cytokine của những BN viêm tụy cấp nặng.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Tất cả các BN viêm tụy cấp nặng, điều trị tại các Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện E, từ tháng 1/2009-12/2014. Các BN đều trên 18 tuổi, đồng ý hợp tác nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm tụy cấp nặng: viêm tụy cấp có hội chứng đáp ứng viêm hệ thống và/hoặc đang có tiến triển suy tạng (trong tuần đầu kể từ khi

khởi phát cơn đau đầu tiên); viêm tụy cấp có suy tạng, suy đa tạng (kể từ tuần thứ 2 trở đi).

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

46 BN vào viện cấp cứu được lấy máu tĩnh mạch 3-5 ml, cho vào ống nghiệm không chống đông, đậy kín, để đông tự nhiên ở nhiệt độ phòng (22-23°C) cho đến khi đông hoàn toàn. Dem ly tâm kỹ để tách lấy huyết thanh (tốc độ ly tâm 5000 vòng/phút).

Lấy 1 mẫu dịch ổ bụng ở thời điểm lấy mẫu máu đầu tiên (11 BN). Chọc hút dịch ổ bụng dưới sự hướng dẫn của siêu âm, hút lấy 3-5 ml, dem ly tâm kỹ để tách lấy huyết thanh (tốc độ ly tâm 5000 vòng/phút).

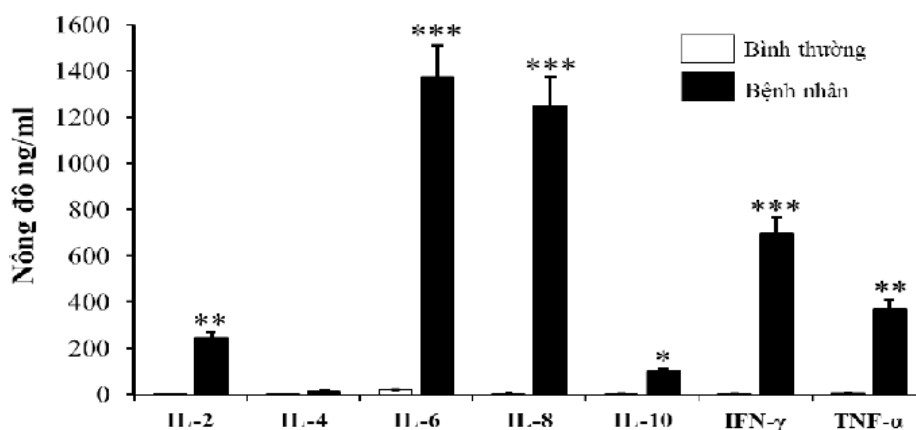
Hai mẫu huyết thanh tách từ máu và dịch ổ bụng được đem đi xét nghiệm ngay, nếu không làm ngay được thì lưu ở tủ âm 80°C cho đến khi xét nghiệm. Xét nghiệm theo mẫu định sẵn tại Trung tâm Y - Sinh - Dược học, Học viện Quân y.

Định lượng các cytokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ , được phát hiện bằng phương pháp ELISA sandwich. Sử dụng kit xét nghiệm cytokine Bio-Rad (Mỹ).

Số liệu nghiên cứu được xử lý tại Trung tâm Máy tính, Bộ môn Toán - Tin và Bộ môn Dịch tễ, Học viện Quân y. Giá trị của các chỉ số được trình bày dưới dạng số trung bình và độ lệch chuẩn ($\pm$ SD); so sánh bằng kiểm định t-test. Sự khác biệt so sánh giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

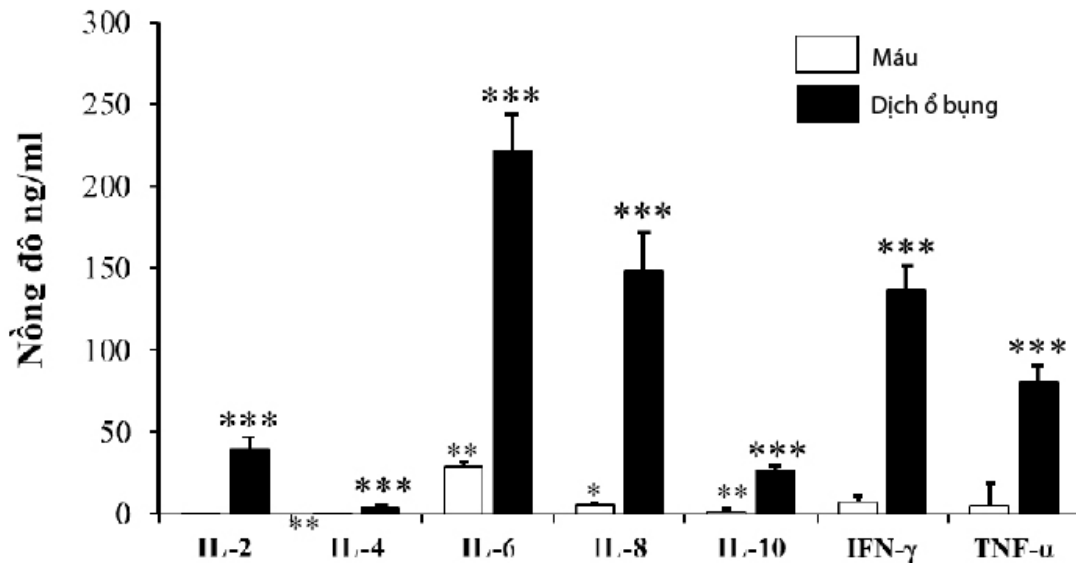
3.1. Khảo sát hàm lượng một số cytokine máu của nhóm BN viêm tụy cấp nặng vào cấp cứu:



Hình 1. Đồ thị biểu diễn nồng độ của một số cytokine máu ở BN viêm tụy cấp nặng và người bình thường (*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$)

Kết quả cho thấy, nồng độ các cytokine máu ở nhóm viêm tụy cấp: IL-2 (245,5 ng/ml), IL-6 (1372,5 ng/ml), IL-8 (1248,1 ng/ml), IL-10 (100,2 ng/ml), IFN- γ (696,7 ng/ml) và TNF- α (371 ng/ml) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường, trong khi đó, sự biểu hiện của IL-4 không rõ ràng giữa hai nhóm. Như vậy, sự thay đổi về nồng độ các cytokine là khác nhau tùy theo đặc điểm bệnh lý của viêm tụy cấp, trong đó, đáng chú ý là lượng IL-6, IL-8, TNF- α và IFN- γ ở nhóm viêm tụy cấp có suy đa tạng tăng cao đột biến so với người bình thường.

3.2. Biến động nồng độ các cytokine máu và cytokine dịch ổ bụng của nhóm BN viêm tụy cấp nặng vào cấp cứu:



Hình 2. Đồ thị biểu diễn nồng độ của một số cytokine máu và cytokine dịch ổ bụng ở nhóm BN viêm tụy cấp nặng (*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$).

Kết quả cho thấy, có sự khác nhau rất lớn về biểu hiện nồng độ của các cytokine trong máu và dịch ổ bụng. Kết quả chỉ ra rằng, nồng độ các cytokine trong dịch ổ bụng biểu hiện tăng đột biến, đặc biệt là IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ và TNF- α . Từ kết quả trên, gợi mở ra việc đánh giá sự biểu hiện tăng hoặc giảm nồng độ cytokine trong dịch ổ bụng là một công cụ hoặc thước đo hữu hiệu trong việc đánh giá bệnh viêm tụy cấp.

4. BÀN LUẬN.

Khảo sát nồng độ một số cytokine trong huyết thanh của các BN viêm tụy cấp nặng (hình 1), nhận thấy nồng độ các cytokine này (đặc biệt là IL-6) tăng rất cao trong máu ở ngay những ngày đầu tiên của viêm tụy cấp. Năm 2004, Jiang C.F và cộng sự đã nghiên cứu vai trò của IL-6 và TNF- α trong việc xác định mức độ nặng của viêm tụy cấp. Kết quả cho thấy, trong ngày đầu, IL-6 có độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 89,7% và độ chính xác 91%. TNF- α cũng có giá trị tiên lượng trong ngày đầu nhưng không cao bằng IL-6. Từ ngày thứ 2 trở đi, vai trò của TNF- α mới rõ rệt trong việc tiên lượng mức độ của viêm tụy cấp nặng [6]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Trọng Hiếu cũng cho thấy, xét nghiệm IL-6 đạt giá trị tốt nhất ngay trong ngày đầu của bệnh với độ nhạy 81,8%, độ đặc hiệu 95,5% và giá trị dự báo dương tính đạt tới 90%. Xét nghiệm có độ nhạy và độ đặc hiệu trên 80% ở các ngày tiếp theo [3].

Một trong những nguyên nhân chủ yếu gây tăng áp lực ổ bụng là do quá trình viêm nhiễm tại ổ bụng với vai trò của các cytokine [5], [6]. Vấn đề đặt ra là cytokine trong dịch ổ bụng có vai trò như thế nào trong quá trình viêm nhiễm tại chỗ? Để bước đầu tìm

hiểu câu hỏi này, chúng tôi đã tiến hành lấy dịch ổ bụng và máu của một nhóm BN (lấy cùng thời điểm) để định lượng một số cytokine. Nhận xét sơ bộ chúng tôi thấy:

- Nồng độ các cytokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α trong dịch ổ bụng cao hơn rất nhiều so với trong máu, trên cùng một BN (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê). Có lẽ lượng cytokine cao như vậy đã chứng tỏ có những phản ứng viêm tại chỗ rất mạnh dẫn đến chướng bụng.

- Nồng độ cytokine trên tỉ lệ thuận với số lượng dịch ổ bụng và mức độ tăng áp lực ổ bụng;.

- Dẫn lưu dịch ổ bụng làm giảm nhanh áp lực ổ bụng, ngoài tác dụng cơ học (làm giảm thể tích dịch gây chèn ép ổ bụng đơn thuần) có lẽ còn do thải bỏ được các cytokine gây viêm? Trên thực nghiệm ở chuột, sau 6 giờ gây viêm tụy cấp, Mikami Y và cộng sự nhận thấy có sự thâm nhập của đại thực bào và các tế bào viêm khác gây tăng nồng độ các cytokine tại chỗ [8]. Trong một nghiên cứu về các cytokine trong dịch ổ bụng ở trẻ em có hội chứng đáp ứng viêm hệ thống sau mổ tim phổi, Bokesch P.M và cộng sự cho thấy nồng độ IL-10 (kháng viêm) rất thấp trong khi nồng độ IL-6 và IL-8 tăng rất cao [7]. Như vậy, có thể dịch ổ bụng là chỗ chứa các cytokine gây viêm và việc lấy bỏ dịch ổ bụng có chứa nhiều cytokine gây viêm có thể làm giảm nồng độ các cytokine này trong máu. Oiva J khi nghiên cứu trên 16 BN viêm tụy cấp nặng có suy tạng cho thấy có sự bất thường trong khi truyền tín hiệu của các lymphocyte, từ đó dẫn đến

việc tăng sản xuất các cytokine có liên quan đến quá trình viêm. Nghiên cứu của Hirota và nhóm các tác giả Nhật Bản cũng khẳng định nồng độ IL-1 β , IL-8, IL-6 và TNF- α trong máu BN viêm tụy cấp có suy đa tạng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm viêm tụy cấp nặng không có suy đa tạng [3].

5. KẾT LUẬN.

Sự biến động nồng độ các cytokine máu (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α) cao hơn rõ rệt ở nhóm BN viêm tụy cấp nặng so với nhóm đối chứng và nồng độ các cytokine trong dịch ổ bụng cao hơn hẳn trong máu. Điều này gợi mở ra việc đánh giá sự biểu hiện tăng hoặc giảm nồng độ cytokine trong dịch ổ bụng là một công cụ hoặc thước đo hữu hiệu trong đánh giá bệnh viêm tụy cấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Lê Mạnh Cường (2004), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả gần điều trị can thiệp viêm tụy cấp do sỏi giun tại Bệnh viện Việt Đức*, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Nguyễn Tâm Dũng, Đỗ Đình Công (2004), "Viêm tụy cấp trên bệnh nhân sỏi mật", *Kỷ yếu tóm tắt các đề tài khoa học*, Đại hội Hội Ngoại khoa Việt Nam lần thứ XI, (Hà Nội, 2004), trang 46.
3. Trần Ngọc Hương (2008), *Nghiên cứu chẩn đoán và kết quả điều trị phẫu thuật viêm tụy cấp không do nguyên nhân cơ học tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ tháng 6/2003-6/2008*, Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. An S, De Vriese, Francis A et al (1999), "Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients", *J. Am. Soc. Nephrol*, 10, pp. 846-853.
5. Bellomo R, Tipping P (1991), "Tumor necrosis factor clearance during veno-venous hemodiafiltration in the critically ill", *ASAIO trans*, 37, pp. 332-322.
6. Chen C.C, Wang S.S, Lee F.Y (1999), "Proinflammatory cytokine in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis", *The American journal of gastroenterology*, 49, pp. 213-218.
7. Hirota M, Nozawa F, Okabe A, Shibata M, Beppu T, Shimada S, Egami H, Yamaguchi Y, Ikei S, Okajima T, Okamoto K, Ogawa M (2000), "Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis", *Pancreas*, 21(2), pp. 141-146.
8. Jani Oiva, Harri Mustonen et al (2010), "Acute pancreatitis with organ dysfunction associates with abnormal blood lymphocyte signaling: controlled laboratory study", *Critical Care*, 14(207), pp. 1-11.
9. Naoki Matsumura, Yoshifumi Takeyama, Takashi Ueda et al (2007), "Decreased Expression of toll-like receptor 2 and 4 on macrophages in experimental severe acute pancreatitis", *Kobe J. Med. Sci*, 53(5), pp. 219-227.

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM NỘI SOI, CHỤP CẮT LỚP VI TINH 64 DÂY ...

(Tiếp theo trang 30)

2000 đến 2004, Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường đại học Y Hà Nội, trang 61-65.

4. Nguyễn Quang Thái (2003), *Nghiên cứu giá trị một số phương pháp chẩn đoán và kết quả sống 5 năm sau điều trị phẫu thuật ung thư đại tràng*, Luận án Tiến sĩ Ung thư, Học viện Quân y.

5. Nguyễn Văn Tú (2015), *Đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ XELOX bệnh ung thư đại tràng có di căn gan tại Bệnh Viện K*, Luận văn thạc sĩ y học, Trường đại học Y Hà Nội.

6. Nguyễn Thanh Tâm (2010), *Nghiên cứu tổn thương hạch trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng được phẫu thuật triệt căn*, Tóm tắt luận án tiến sĩ y học, trang. 10-17.

7. Abdelli N, Devuler F, Bouche O, Diebold M.D, et Zeitun P (1994), "Leions colorectales Pre'disposant au cancer", *Revue du Praticien*, 44, pp. 2688-2692.

8. Jaap Bonjer H, Charlotte L. Deijen, Gabor A. Abis, Miguel A. Cuesta, et al (2015), "A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer", *N Engl J Med*, 372. 1324-133.

9. Horton K.M, Abrams R.A, Fishman E.K (2000), "Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management", *RadioGraphics*, 20, 419-430.

10. Marco Coccetta, Carla Migliaccio, Francesco La Mura, Eriberto Farinella, et al (2009), "Virtual colonoscopy in stenosing colorectal cancer", *Ann Surg Innov Res*, 3:11.

11. Freeny P.C, Marks W.M, Ryan J.A, Bolen J.W (1986), "Colorectal carcinoma evaluation with CT: preoperative staging and detection of postoperative recurrence", *Radiology*, 158, pp. 347-353.

12. Pickhardt P.J, Choi J.R, Hwang I, Bunder J.A, Puckett M.L, Hildebrandt H.A (2003), "Computed tomography virtual colonoscopy to screen for rectal for rectal neoplasia in asymptomatic adults", *N Engl Med J*, 349, 2191-200.