

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ HIỀN

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ VITAMIN D<sub>3</sub>(25-OH),  
INTERLEUKIN-6 HUYẾT THANH VÀ MỐI LIÊN QUAN  
ĐẾN MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG BỆNH CỦA BỆNH  
VIÊM KHỚP DẠNG THẤP**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN THỊ HIỀN

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ VITAMIN D3(25-OH),  
INTERLEUKIN-6 HUYẾT THANH VÀ MỐI LIÊN QUAN  
ĐẾN MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG BỆNH CỦA BỆNH  
VIÊM KHỚP DẠNG THẤP**

Chuyên ngành : Nội - Xương khớp

Mã số : 62720142

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Trần Thị Minh Hoa

**HÀ NỘI - 2021**

## LỜI CẢM ƠN

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Hiền, nghiên cứu sinh khóa 34, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội – Xương Khớp, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS Trần Thị Minh Hoa
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày 25 tháng 05 năm 2021*

Người viết cam đoan

Nguyễn Thị Hiền

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

TT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
1	Anti-CCP	Anti-cyclic citrullinated peptide
2	ACR	American College of Rheumatology - Hội Thấp Mỹ
3	CDAI	Clinical Disease Activity Index Chỉ số hoạt động bệnh lâm sàng
4	CKBS	Cứng khớp buổi sáng
5	CRP	C-reactive protein
6	DAS	Disease Activity Score - Chỉ số hoạt động bệnh
7	DAS28	Disease Activity Score for 28 Joints Chỉ số hoạt động bệnh 28 khớp
8	DAS28-CRP	Chỉ số DAS28 sử dụng nồng độ CRP
9	DAS28-ERS	Chỉ số DAS28 sử dụng tốc độ lắng hồng cầu
10	DMARDs	Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Nhóm thuốc cải thiện tiến triển bệnh
11	ESR/TĐLHC	Erythrocyte Sedimentation Rate - Tốc độ lắng hồng cầu
12	ĐGBN/ PtGA	Đánh giá của bệnh nhân về mức độ ảnh hưởng của tình trạng viêm khớp đến sức khỏe hiện tại
13	ĐGBS/ PhGA	Đánh giá của bác sỹ về mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp hiện tại
14	EULAR	European League Against Rheumatism Hội Thấp khớp học châu Âu
15	HĐB	Hoạt động bệnh
16	IL	Interleukin
17	RF	Rheumatoid Factor - Yếu tố thấp
18	SD	Standard Deviation - Độ lệch chuẩn
19	SDAI	Simple Disease Activity Index

<b>TT</b>	<b>Phần viết tắt</b>	<b>Phần viết đầy đủ</b>
		Chỉ số hoạt động bệnh đơn giản
20	TJC28/SLKĐ28	Số lượng khớp đau trong 28 khớp ngoại vi
21	SJC28/SLKS28	Số lượng khớp sưng trong 28 khớp ngoại vi
22	T0	Thời điểm bắt đầu điều trị chuẩn
23	T3	Thời điểm 3 tháng sau điều trị chuẩn
24	T6	Thời điểm 6 tháng sau điều trị chuẩn
25	TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor alpha -Yếu tố hoại tử u alpha
26	VKDT	Viêm khớp dạng thấp
27	$\bar{x}$	Trung bình
28	ROC	Receiver Operating Characteristic
29	ACR	American College of Rheumatology - Hội thấp khớp học Hoa Kỳ
30	VAS	Mức độ đau/mức độ bệnh
31	RAPID3	The Routine Assessment of Patient Index Data 3
32	VDR	Receptor của vitamin D
33	VDBP	Protein vận chuyển vitamin D
34	INF $\alpha$	Interferon alpha

# MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....</b>	<b>3</b>
1.1. Đại cương về bệnh viêm khớp dạng thấp .....	3
1.1.1. Khái niệm bệnh viêm khớp dạng thấp .....	3
1.1.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của bệnh VKDT .....	3
1.1.3. Triệu chứng học bệnh viêm khớp dạng thấp.....	5
1.1.4. Chẩn đoán bệnh viêm khớp dạng thấp.....	6
1.1.5. Chẩn đoán mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp.....	8
1.1.6. Điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp.....	12
1.2. Vai trò của vitamin D3(25-OH) trong bệnh viêm khớp dạng thấp.....	13
1.2.1. Khái niệm và nguồn gốc vitamin D3(25-OH) .....	13
1.2.2. Cơ chế tổng hợp vitamin D .....	16
1.2.3. Cơ chế tác dụng sinh học của 1,25(OH) <sub>2</sub> D .....	17
1.2.4. Phương pháp định lượng vitamin D3(25-OH).....	20
1.2.5. Vai trò sinh học của vitamin D3(25-OH) trong bệnh VKDT .....	21
1.2.6. Nguyên nhân giảm vitamin D3(25-OH) ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp .....	23
1.2.7. Các nghiên cứu về vai trò của vitamin D3(25-OH) trong bệnh viêm khớp dạng thấp.....	24
1.3. Vai trò IL-6 trong cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm khớp dạng thấp...	25
1.3.1. Khái niệm về interleukin-6 .....	25
1.3.2. Vai trò của IL-6 trong bệnh tự miễn .....	30
1.3.3. Vai trò IL-6 trong cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm khớp dạng thấp .	31
1.3.4. Các nghiên cứu về IL-6 và bệnh viêm khớp dạng thấp trong nước và ngoài nước.....	33
1.4. Nghiên cứu đánh giá mối tương quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh với mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp.....	36

## **CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU..... 40**

2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu .....	40
2.2. Đối tượng nghiên cứu .....	40
2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn .....	40
2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	41
2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	42
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	42
2.3.2. Phương pháp chọn mẫu.....	43
2.3.3. Quy trình nghiên cứu .....	43
2.3.4. Phương pháp thu thập số liệu.....	46
2.3.5. Các xét nghiệm thường quy .....	46
2.3.6. Phương pháp xét nghiệm IL-6 .....	47
2.3.7. Phương pháp xét nghiệm vitamin D3(25-OH) .....	49
2.3.8. Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu.....	50
2.3.9. Xử lý số liệu .....	53
2.4. Đạo đức trong nghiên cứu.....	55
2.5. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu.....	56

## **CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ..... 57**

3.1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu .....	57
3.1.1. Đặc điểm nhân chủng học của các đối tượng nghiên cứu .....	57
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp... 60	
3.2. Đặc điểm nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.....	62
3.2.1. Đặc điểm nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.....	62
3.2.2. Đặc điểm nồng độ IL-6 huyết thanh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp .....	64



3.2.3. Liên quan giữa nồng độ nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh trong bệnh viêm khớp dạng thấp .....	67
3.3. Mối liên quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) với IL-6 huyết thanh và mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp .....	69
3.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ vitamin D3 (25-OH), IL-6 huyết thanh với các chỉ tiêu cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp	69
3.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh với các chỉ tiêu đánh giá mức độ hoạt động bệnh trước điều trị.....	72
3.3.3. Mối liên quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh với các chỉ tiêu đánh giá mức độ hoạt động bệnh sau điều trị ở 31 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp .....	74
<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN .....</b>	<b>78</b>
4.1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu .....	78
4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp .....	80
4.2.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.....	80
4.2.2. Đặc điểm nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.....	85
4.2.3. Đặc điểm nồng độ IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp	89
4.3. Liên quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh với mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp .....	91
4.3.1. Mối tương quan của nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.....	91
4.3.2. Liên quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh với mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp .....	93
4.3.3. Liên quan giữa nồng độ IL-6 huyết thanh với mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp .....	98

4.4. Sự thay đổi nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh sau điều trị ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp .....	103
4.4.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được theo dõi điều trị .....	103
4.4.2. Thay đổi nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh sau điều trị chuẩn ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp .....	104
4.4.3. Thay đổi nồng độ IL-6 huyết thanh sau điều trị ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.....	106
<b>MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI.....</b>	<b>110</b>
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>111</b>
<b>KIẾN NGHỊ .....</b>	<b>113</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1.	Tuổi, tuổi khởi phát bệnh và thời gian bị bệnh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.....	58
Bảng 3.2.	Một số đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp	60
Bảng 3.3.	Một số đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.	60
Bảng 3.4.	Các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.....	60
Bảng 3.5.	Nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh của các đối tượng nghiên cứu.....	62
Bảng 3.6.	Nồng độ IL-6 huyết thanh của các đối tượng nghiên cứu .....	64
Bảng 3.7.	Đặc điểm nồng độ IL-6 huyết thanh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.....	65
Bảng 3.8.	So sánh nồng độ IL-6 theo nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh.	67
Bảng 3.9.	Liên quan giữa một số chỉ tiêu cận lâm sàng với nồng độ vitamin D3 (25-OH) ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. ....	69
Bảng 3.10.	Liên quan giữa một số chỉ tiêu cận lâm sàng với nồng độ IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. ....	70
Bảng 3.11.	Liên quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh với tổn thương trên X-quang ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. ....	71
Bảng 3.12.	So sánh nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh theo điều trị glucocorticoid.....	71
Bảng 3.13.	So sánh các chỉ tiêu đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh.....	72
Bảng 3.14.	So sánh các chỉ tiêu đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo nồng độ IL-6 huyết thanh.....	72
Bảng 3.15.	So sánh nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh theo chỉ số DAS28-CRP .....	73

Bảng 3.16.	So sánh tương quan nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh với các chỉ số đánh giá HDB .....	73
Bảng 3.17.	Đặc điểm chung của nhóm bệnh được theo dõi sau điều trị.....	74
Bảng 3.18.	Thay đổi các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp sau điều trị chuẩn .....	74
Bảng 3.19.	Thay đổi nồng độ vitamin D3 (25-OH), IL-6 huyết thanh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp sau điều trị chuẩn.....	75
Bảng 3.20.	Tương quan nồng độ vitamin D3(25-OH) với IL-6 huyết thanh ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu, sau 3 tháng (T3), sau 6 tháng (T6) ..	75
Bảng 3.21.	Tương quan nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh với các chỉ tiêu đánh giá mức độ HDB ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) .....	76
Bảng 3.22.	Tương quan nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh với các chỉ tiêu đánh giá mức độ HDB ở thời điểm sau 3 tháng (T3).....	76
Bảng 3.23.	Tương quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh với các chỉ tiêu đánh giá mức độ HDB ở thời điểm sau 6 tháng (T6).....	77
Bảng 4.1.	So sánh nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và nhóm chứng.....	88
Bảng 4.2.	So sánh nồng độ IL-6 huyết thanh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và nhóm chứng.....	91

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố bệnh nhân viêm khớp dạng thấp theo giới tính .....	57
Biểu đồ 3.2.	Phân bố bệnh nhân viêm khớp dạng thấp theo độ tuổi .....	58
Biểu đồ 3.3.	Phân bố bệnh nhân viêm khớp dạng thấp theo thời gian mắc bệnh.	59
Biểu đồ 3.4.	Đặc điểm về điều trị của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp trước khi vào nghiên cứu .....	59
Biểu đồ 3.5.	Phân bố bệnh nhân viêm khớp dạng thấp theo chỉ số DAS28-CRP.	61
Biểu đồ 3.6.	Phân bố bệnh nhân viêm khớp dạng thấp theo tổn thương X quang	61
Biểu đồ 3.7.	Phân bố bệnh nhân viêm khớp dạng thấp theo nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh .....	62
Biểu đồ 3.8.	Phân bố nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh ở bệnh nhân VKDT theo giới tính .....	63
Biểu đồ 3.9.	Phân bố nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh ở bệnh nhân VKDT theo tuổi .....	64
Biểu đồ 3.10.	Đường cong ROC của nồng độ IL-6 huyết thanh .....	65
Biểu đồ 3.11.	Phân bố bệnh nhân viêm khớp dạng thấp theo nồng độ IL-6 ...	66
Biểu đồ 3.12.	Phân bố nồng độ IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân VKDT theo giới tính .....	66
Biểu đồ 3.13.	Phân bố nồng độ IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân VKDT theo tuổi .	67
Biểu đồ 3.14.	Tương quan nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh .....	68

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Cơ chế bệnh sinh của viêm khớp dạng thấp.....	4
Hình 1.2.	Cấu trúc của vitamin D.....	14
Hình 1.3.	Nguồn vitamin D ở người .....	15
Hình 1.4.	Vai trò của vitamin D <sub>3</sub> (25-OH) trong điều hoà miễn dịch .....	18
Hình 1.5.	Vitamin D <sub>3</sub> (25-OH) điều hòa miễn dịch trong bệnh VKDT .....	21
Hình 1.6.	Cấu tạo phân tử của IL-6.....	26
Hình 1.7.	Tác dụng miễn dịch của IL-6 .....	27
Hình 1.8.	Cơ chế tác dụng của IL-6 .....	28
Hình 1.9.	Các con đường viêm được kích hoạt bởi IL-6 .....	31
Hình 1.10.	Cơ chế vitamin D <sub>3</sub> (25-OH) ức chế sản xuất IL-6.....	37
Hình 1.11.	Mối liên quan của vitamin D và IL-6 trong cơ chế điều hoà miễn dịch..	38
Hình 2.1.	Vị trí 28 khớp ngoại vi để xác định số lượng khớp sưng và số lượng khớp đau.....	51
Hình 2.2.	Thước đánh giá thang điểm đau VAS.....	52
Hình 2.3.	Sơ đồ thiết kế nghiên cứu.....	56

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là bệnh tự miễn được điều khiển bởi nhiều tế bào miễn dịch và các cytokine [1]. Bệnh gặp nhiều nhất trong nhóm bệnh tự miễn (chiếm 20%) gây nhiều biến chứng nặng nề. Tổn thương cơ bản của bệnh tại màng hoạt dịch khớp dẫn tới sưng đau, biến dạng và phá hủy màng hoạt dịch khớp, gây tàn phế và tử vong sớm cho người bệnh [2]. Việc đánh giá mức độ hoạt động bệnh rất quan trọng trong chẩn đoán, điều trị và theo dõi bệnh. Cho tới nay có tới hơn 60 công cụ đánh giá mức độ hoạt động bệnh tuy nhiên thang điểm DAS28, CDAI, SDAI được sử dụng nhiều nhất do độ chính xác và tính thông dụng.

Vitamin D là một nhóm tiền hormon tan trong dầu, không chỉ có vai trò quan trọng trong chuyển hóa xương và canxi mà còn là một trong những yếu tố môi trường quan trọng liên quan đến nhiều bệnh tự miễn do có vai trò điều chỉnh quá trình miễn dịch. Vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) là dạng lưu hành của vitamin D trong huyết thanh có vai trò ức chế miễn dịch, bảo vệ chống lại các bệnh tự miễn, ngăn ngừa sự tiến triển nặng lên của bệnh do ức chế miễn dịch ở cả miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào [3],[4]. Sự thiếu hụt vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) hay gặp ở bệnh nhân VKDT và giảm nồng độ vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) huyết thanh có liên quan đến đợt tiến triển của bệnh [5],[6].

Interleukin 6 (IL-6) là một cytokin đa chức năng đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh VKDT và có liên quan đến mức độ hoạt động bệnh, các triệu chứng lâm sàng và mức độ phá hủy khớp trên hình ảnh X-quang [7]. Hiểu biết về IL-6 mang lại giá trị và tiến bộ lớn trong điều trị bệnh, thuốc ức chế IL-6 (tocilizumab) kiểm soát được quá trình viêm khớp, bảo tồn cấu trúc khớp, tránh tàn phế, cải thiện được các triệu chứng toàn thân và chất lượng sống của bệnh nhân. Hiệu quả và tính an toàn của thuốc đã được chứng

minh qua các nghiên cứu trong và ngoài nước, hiện nay thuốc ức chế IL-6 trở thành một lựa chọn mong muốn đạt đích trong điều trị bệnh VKDT [8].

Hiện nay có nhiều nghiên cứu thấy rằng vitamin D và IL-6 có vai trò quan trọng trong bệnh tự miễn, đặc biệt với bệnh VKDT. Vitamin D3(25-OH) có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh VKDT bằng cách ức chế sự biểu hiện của các cytokin gây viêm bao gồm cả IL-6 [9]. Nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh có mối tương quan nghịch với nồng độ IL6 huyết thanh đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu [10], tuy nhiên cho đến nay vẫn còn nhiều mâu thuẫn. Vitamin D3(25-OH) ức chế tác dụng sinh lý của IL-6 cũng như làm giảm nồng độ IL-6 trong tế bào màng hoạt dịch khớp do ức chế sự tăng sinh và sản xuất IL-6 ở các tế bào miễn dịch của bệnh nhân VKDT [10, 11]. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu riêng rẽ về nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân VKDT nhưng những nghiên cứu đánh giá về cơ chế tác động của vitamin D3(25-OH) lên hoạt động của IL-6 và mức độ hoạt động bệnh VKDT còn hạn chế mặc dù vai trò vitamin D3(25-OH) trong cơ chế bệnh sinh của bệnh VKDT là đề tài rất lớn đã và đang được các nhà nghiên cứu quan tâm mở rộng. Vì vậy chúng tôi thực hiện đồng thời kết hợp nghiên cứu vitamin D3(25-OH) và IL-6 trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh VKDT với đề tài **“Nghiên cứu nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh và mối liên quan đến mức độ hoạt động bệnh của bệnh viêm khớp dạng thấp”** gồm 2 mục tiêu sau:

1. *Xác định nồng độ vitamin D3(25-OH), interleukin-6 huyết thanh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.*
2. *Tìm hiểu mối liên quan của nồng độ vitamin D3(25-OH), interleukin-6 huyết thanh với mức độ hoạt động của bệnh viêm khớp dạng thấp.*



# CHƯƠNG 1

## TỔNG QUAN

### 1.1. Đại cương về bệnh viêm khớp dạng thấp (VKDT)

#### 1.1.1. Khái niệm bệnh viêm khớp dạng thấp

VKDT là một bệnh tự miễn dịch đặc trưng bởi tình trạng viêm mạn tính ở màng hoạt dịch khớp, hiện tại nguyên nhân chưa rõ tuy nhiên VKDT là bệnh hệ thống nên có thể có nhiều triệu chứng ngoài khớp, bao gồm mệt mỏi, hạt dưới da, hội chứng Sjögren, tổn thương phổi, viêm màng ngoài tim, bệnh thần kinh ngoại vi, viêm mạch và các bất thường về huyết học [12].

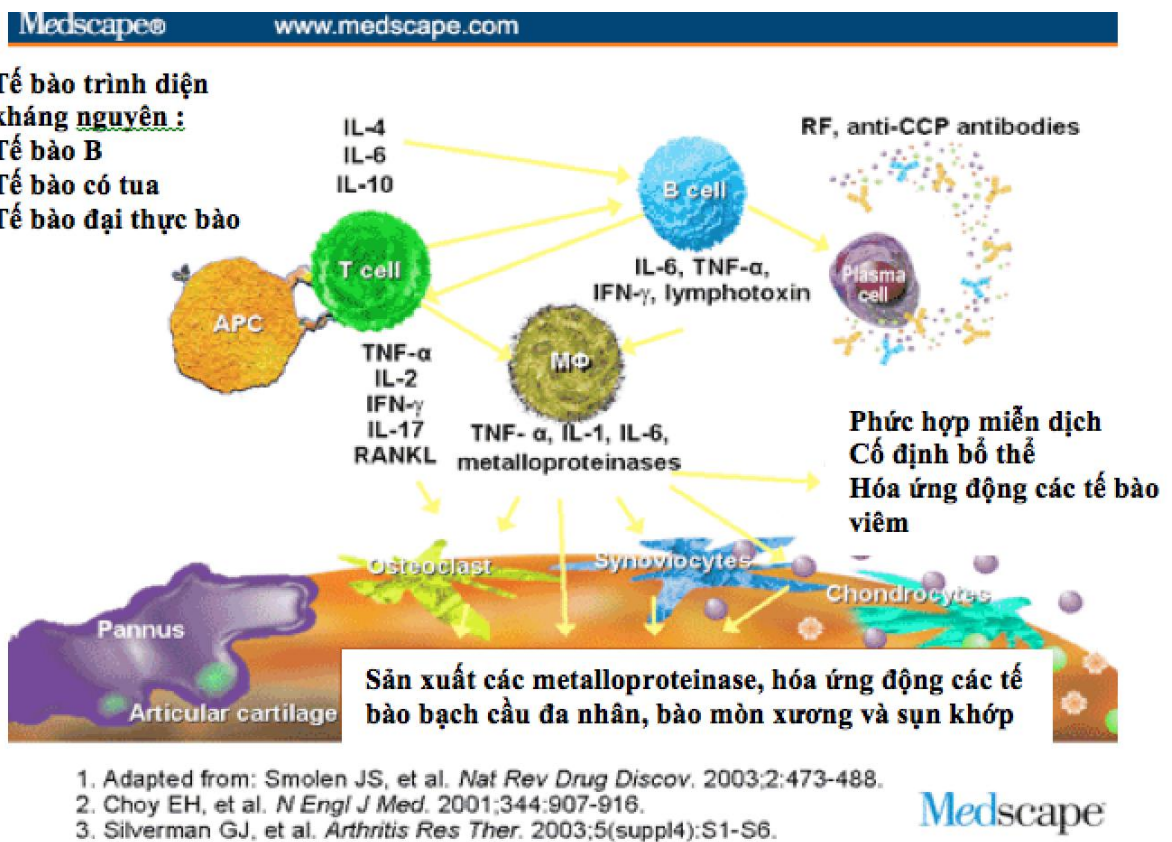
#### 1.1.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của bệnh VKDT

Nguyên nhân gây bệnh chưa rõ ràng, viêm khớp dạng thấp được coi là bệnh tự miễn với sự tham gia của nhiều yếu tố như nhiễm khuẩn hoặc di truyền. Nhiều giả thuyết cho rằng, một số virus hay vi khuẩn phổ biến tác động vào yếu tố cơ địa thuận lợi hoặc yếu tố môi trường làm khởi phát bệnh.

Cơ chế bệnh sinh của viêm màng hoạt dịch trong bệnh VKDT là sự phối hợp của nhiều yếu tố: gen, môi trường, miễn dịch; dẫn đến rối loạn hệ thống miễn dịch và phá vỡ cơ chế tự dung nạp. Hiện nay các yếu tố chính xác khởi động những quá trình này cũng như vai trò của yếu tố gen và môi trường phá vỡ hệ thống miễn dịch còn chưa rõ. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cho thấy phản ứng miễn dịch xảy ra ở màng hoạt dịch đóng một vai trò cơ bản trong bệnh viêm khớp dạng thấp [13],[14].

Kháng nguyên là các tác nhân gây bệnh xâm nhập vào cơ thể khởi phát một chuỗi các phản ứng miễn dịch, trong đó tế bào lympho T đóng vai trò then chốt. Các tế bào lympho T hoạt hóa, sau khi tiếp xúc với kháng nguyên, sẽ tập trung nhiều ở các khớp bị ảnh hưởng và giải phóng ra các cytokin như IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-2... Các cytokin này có vai trò tác động lên các tế bào miễn dịch khác, trong đó có 3 loại tế bào chủ yếu: tế bào lympho B, tế bào đại thực

bào, tế bào nội mạch máu màng hoạt dịch. Dưới tác động của các cytokin trên, các tế bào lympho B sản xuất ra yếu tố dạng thấp bản chất là các immunoglobulin, từ đó tạo ra các phức hợp miễn dịch lắng đọng trong khớp và gây tổn thương khớp. Các cytokin cũng hoạt hóa các đại thực bào sản xuất ra các cytokin khác gây kích thích các tế bào màng hoạt dịch, tế bào sụn, nguyên bào xơ tăng sinh, xâm lấn vào sụn tạo thành màng máu. Các tế bào trên sẽ sản xuất ra một loạt các enzyme như collagenase,... gây hủy hoại sụn khớp và xương. Các cytokin do tế bào lympho T tiết ra còn hoạt hóa tế bào nội mô mao mạch màng hoạt dịch sản xuất ra các phân tử kết dính, thu hút các tế bào viêm đến khoang khớp. Các tế bào viêm lại giải phóng ra các cytokine khác...Hậu quả của các quá trình này là hình thành màng máu, hủy hoại sụn khớp, đầu xương dưới sụn, cuối cùng dẫn đến xơ hóa, dính và biến dạng khớp (Hình 1.1).



Hình 1.1. Cơ chế bệnh sinh của viêm khớp dạng thấp [16]

Như vậy, cơ chế sinh bệnh VKDT là do cơ chế tự miễn dịch, dưới sự điều tiết của các tế bào như lympho T, T-CD4+, Th1 và Th17, tế bào lympho B, các cytokin tiền viêm như: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 và IL-33 dẫn đến tổn thương cơ bản là viêm mạn tính màng hoạt dịch và phá huỷ sụn khớp. Hậu quả của các quá trình này là hình thành màng máu, huỷ hoại sụn khớp, đầu xương dưới sụn cuối cùng dẫn đến xơ hoá, dính và biến dạng khớp.

### ***1.1.3. Triệu chứng học bệnh viêm khớp dạng thấp***

- *Triệu chứng tại hệ vận động [18],[19],[20]*

Các triệu chứng lâm sàng phổ biến của bệnh VKDT là kết quả của quá trình viêm ở các khớp, bao gân, gân và các túi thanh dịch. Bệnh nhân thường có triệu chứng cứng khớp buổi sáng kéo dài hơn 1 giờ. Khớp tổn thương sớm nhất phổ biến là các khớp nhỏ ở bàn tay và bàn chân. Số lượng khớp viêm lúc đầu có thể một khớp, vài khớp ( $\leq 4$  khớp), hoặc nhiều khớp ( $\geq 5$  khớp)[2].

- *Triệu chứng ngoài hệ vận động*

Các biểu hiện ngoài khớp có thể xuất hiện trong các giai đoạn lâm sàng của VKDT, thậm chí còn có trước khi khởi phát viêm khớp. Thiếu máu mạn tính, hạt dưới da, hội chứng Sjögren thứ phát, hạt ở phổi, là những biểu hiện hay gặp nhất trong các triệu chứng ngoài khớp.

- *Cận lâm sàng bệnh viêm khớp dạng thấp*

Các xét nghiệm sử dụng phổ biến để chẩn đoán VKDT bao gồm xét nghiệm cơ bản cho thấy tăng các chất phản ứng pha cấp như nồng độ CRP huyết tương và tốc độ lắng hồng cầu trong đợt tiến triển của bệnh. Dịch khớp của bệnh nhân VKDT là dịch khớp viêm. X-quang có hình ảnh bào mòn xương và loãng xương cạnh khớp, là những tổn thương điển hình có giá trị chẩn đoán VKDT theo Hội thấp Mỹ ACR 1987. Xét nghiệm phát hiện các tự

kháng thể RF huyết thanh và anti-CCP huyết thanh có giá trị chẩn đoán và chẩn đoán sớm bệnh VKDT [21].

#### ***1.1.4. Chẩn đoán bệnh viêm khớp dạng thấp***

- *Chẩn đoán xác định bệnh viêm khớp dạng thấp*

Hiện nay đang áp dụng hai tiêu chuẩn để chẩn đoán VKDT đó là tiêu chuẩn của Hội thấp khớp học Hoa kỳ năm 1987 (ACR 1987) và tiêu chuẩn EULAR/ACR2010. Theo tiêu chuẩn ACR 1987 bệnh nhân được chẩn đoán khi triệu chứng điển hình và thường ở giai đoạn muộn, trong khi đó tiêu chuẩn EULAR/ACR 2010 có thể chẩn đoán được bệnh ở những giai đoạn sớm do đó việc điều trị sẽ đạt hiệu quả tốt.

\* Chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn của Hội thấp khớp học Hoa Kỳ năm 1987 (ACR 1987) [19],[22].

1. Thời gian cứng khớp buổi sáng kéo dài trên một giờ.
2. Viêm ít nhất 3 trong số 14 khớp sau: ngón gần, bàn ngón tay, cổ tay, khuỷu, gối, cổ chân, bàn ngón chân (hai bên).
3. Trong đó có ít nhất một khớp thuộc các vị trí sau: ngón gần, bàn ngón tay, cổ tay.
4. Có tính chất đối xứng.
5. Hạt dưới da.
6. Yếu tố dạng thấp huyết thanh (kỹ thuật đạt độ đặc hiệu 95%) dương tính.
7. Xquang điển hình ở khối xương cổ tay (hình bào mòn, mất chất khoáng đầu xương).

*Thời gian diễn biến của bệnh ít nhất phải 6 tuần.*

**Chẩn đoán xác định khi có ít nhất 4 trong số 7 yếu tố.**

\* Chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn EULAR/ACR 2010 [23],[24],[25]

Các tiêu chuẩn		Điểm
Khớp tổn thương	1 khớp lớn	0
	2-10 khớp lớn	1
	1-3 khớp nhỏ	2
	4-10 khớp nhỏ	3
	>10 khớp nhỏ	5
RF và anti CCP	Âm tính	0
RF hoặc anti CCP	Dương tính thấp (Tăng <3 lần)	2
	Dương tính cao (Tăng >3 lần)	3
CRP và Máu lắng	Bình thường	0
CRP hoặc Máu lắng	Tăng	1
Thời gian bệnh	< 6 tuần	0
	≥ 6 tuần	1
<b>Chẩn đoán VKDT khi tổng điểm ≥ 6</b>		

- Chẩn đoán giai đoạn bệnh viêm khớp dạng thấp [26]

Steinbroker đã dựa vào chức năng vận động và tổn thương X quang của khớp để chia ra 4 giai đoạn như sau:

- Giai đoạn 1: tổn thương mới khu trú ở màng hoạt dịch, sưng đau chỉ ở phần mềm, X quang chưa có thay đổi, vận động gần như bình thường.

- Giai đoạn 2: tổn thương đã ảnh hưởng một phần đến đầu xương, sụn khớp. Trên Xquang có hình bào mòn, khe khớp hẹp. Khả năng vận động bị hạn chế ít, tay còn nắm được, đi lại được bằng nạng.

- Giai đoạn 3: tổn thương nhiều ở đầu xương, sụn khớp, dính khớp một phần. Khả năng vận động còn ít, bệnh nhân chỉ còn tự phục vụ mình trong sinh hoạt, không đi lại được.

- Giai đoạn 4: dính khớp và biến dạng trầm trọng, mất hết chức năng vận động, tàn phế hoàn toàn.

### ***1.1.5. Chẩn đoán mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp***

Quá trình đánh giá mức độ hoạt động bệnh (HĐB) được tiến hành thường xuyên ở bệnh nhân VKDT, hàng tháng với bệnh nhân có mức độ HĐB cao/trung bình, không quá 6 tháng một lần ở bệnh nhân có mức độ HĐB thấp/lui bệnh. Hiện nay, để theo dõi và đánh giá kết quả điều trị bệnh VKDT người ta sử dụng các công cụ đánh giá mức độ HĐB, các công cụ bệnh nhân tự đánh giá (patient-reported instruments), các công cụ đánh giá đáp ứng điều trị, các công cụ đánh giá lui bệnh và các biomarker (multi-biomarker disease activity-MBDA) [28].

Chẩn đoán các giai đoạn tiến triển bệnh VKDT dựa trên lâm sàng và chỉ số đánh giá mức độ HĐB bao gồm các yếu tố sau: số lượng khớp đau, số lượng khớp sưng, các chỉ số xét nghiệm bao gồm tốc độ lắng hồng cầu (Erythrocyte Sedimentation Rate - ESR), nồng độ CRP huyết tương, mức độ đau/mức độ bệnh trên thang điểm VAS; trên cơ sở đó để tính các chỉ số kết hợp như Disease Activity Score (DAS), DAS hiệu chỉnh cho 28 khớp (DAS28) [29], the Simplified Disease Activity Index (SDAI) [30], the Clinical Disease Activity Index (CDAI) [31], và the Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3) [32]. Các chỉ số này có ưu điểm là phân biệt được các mức độ HĐB thấp, trung bình, cao và lui bệnh, có thể áp dụng dễ dàng trên lâm sàng. Vì vậy, khi áp dụng các công cụ này trong thực hành lâm sàng, thầy thuốc có thể điều trị VKDT đạt mục tiêu và bắt đầu sử dụng hiệu quả các khuyến cáo của ACR năm 1987 trong điều trị VKDT. Các chỉ số đánh giá mức độ HĐB không chỉ có mối tương quan có ý nghĩa với sự tiến triển của quá trình phá hủy khớp, mà còn là một yếu tố để tiên lượng bệnh VKDT [19],[27].

#### ***1.1.5.1. Các công cụ đánh giá mức độ hoạt động viêm khớp dạng thấp***

Để đánh giá mức độ hoạt động của VKDT người ta căn cứ các chỉ số thường qui sau:

- *Thời gian cứng khớp buổi sáng*

Trong bệnh VKDT, các khớp sưng đau có đặc điểm kéo dài cả ngày, tăng về đêm và gần sáng, khi mới ngủ dậy người bệnh thấy có cảm giác cứng

khớp, bó chặt khớp, vận động khó, cử động một thời gian mới thấy khớp mềm trở lại và dễ vận động hơn. Dấu hiệu này hay gặp ở hai bàn tay và khớp gối. Thời gian cứng khớp càng dài thì mức độ HDB càng nặng. Theo tiêu chuẩn ACR-1987 thời gian cứng khớp buổi sáng trong giai đoạn tiến triển bệnh kéo dài trên 1 giờ.

- *Số lượng khớp đau (TJCs), số lượng khớp sưng (SJC)s* [33]

Càng nhiều khớp sưng đau thì mức độ hoạt động của bệnh càng nặng. Trong giai đoạn tiến triển của bệnh ít nhất có 3 khớp sưng theo tiêu chuẩn ACR-1987. Số lượng khớp đau (TJCs) hoặc sưng (SJC)s được tính trên 28 khớp (2 khớp vai, 2 khớp khuỷu, 2 khớp cổ tay, 10 khớp bàn ngón tay, 10 khớp liên đốt gần bàn tay và 2 khớp gối).

- *Xác định mức độ đau theo thang điểm VAS (Visual Analogue Score)* [34]

Mức độ đau/mức độ bệnh được đánh giá trên thang nhìn bằng thước đo (VAS: Visual Analog Scale). Thang nhìn được trình bày trên một thước có 2 mặt. Một mặt có đường kẻ và chia vạch từ 0 đến 100 (tương đương với 100 mm). Mặt bên kia được ghi dấu ở hai đầu của đường thẳng tương ứng với đường thẳng ở mặt trước là: không đau/bệnh khỏi tương ứng với số 0; mức độ đau nhất/bệnh nặng nhất có thể tưởng tượng được tương ứng với 100 [35].

Đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS theo mức độ đau:

Thang điểm VAS(mm)	Không đau	đau nhẹ	đau trung bình	đau nặng
	< 10	10 < VAS < 40	40 < VAS < 70	> 70

- *Tình trạng viêm trên xét nghiệm*

Bao gồm tốc độ máu lắng hồng cầu (Erythrocyte Sedimentation Rate - ESR), protein C phản ứng (CRP) tăng cao trong đợt tiến triển [36],[37]; kết hợp với mức độ đau/mức độ bệnh trên thang điểm VAS; trên cơ sở đó để tính các chỉ số DAS [38], DAS28 [29], SDAI [30], CDAI [31], RAPID3 [32].

### 1.1.5.2. Các thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp

Đánh giá mức độ hoạt động bệnh đã và đang trở thành một vấn đề quan trọng trong điều trị bệnh VKDT đã được Hội Thấp Khớp học Hoa Kỳ (the American College of Rheumatology - ACR) [39], Hội Thấp khớp học châu Âu (the European League Against Rheumatism - EULAR) [40], và the Treat to Target task force [41] khuyến cáo. Cho đến nay có tới hơn 60 công cụ dùng để đánh giá mức độ hoạt động bệnh VKDT, tuy nhiên thang điểm DAS28, CDAI, SDAI được sử dụng nhiều nhất do tính chính xác và thông dụng. Chiến lược kiểm soát chặt chẽ mức độ hoạt động bệnh cho thấy cải thiện kết quả điều trị, giảm nhiều hơn mức độ hoạt động, tăng tỷ lệ lui bệnh và cải thiện mức độ phá hủy khớp trên X quang [42].

- *Điểm mức độ hoạt động bệnh theo DAS28*

DAS là thang điểm đánh giá mức độ HDB đã được biết đến từ năm 1983 trong một thử nghiệm lâm sàng của Van Reil và được áp dụng phổ biến từ những năm 90 [38].

Công thức DAS28: vì lý do thuận tiện, dựa trên cơ sở công thức DAS cổ điển, Prevoo và cộng sự (1995) đã đề xuất DAS rút gọn (DAS28) sử dụng 28 khớp bao gồm các khớp chi trên và 2 khớp gối để đánh giá mức độ HDB thay thế cho 44 khớp đã sử dụng trước đó [43]. Đây cũng là những khớp đã được chứng minh thường bị tổn thương trong VKDT. DAS28 được tính bằng phương trình sau:

$$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{(TJC28)} + 0,28 \times \sqrt{(SJC28)} + 0,70 \times \ln(ESR) + 0,01 \times GH$$

Điểm DAS28 dao động từ 0,49 đến 9,07 điểm

Việc sử dụng DAS28 được EULAR chính thức đề xuất để đánh giá hoạt động và sự cải thiện hoạt động bệnh trong các thử nghiệm lâm sàng và thực hành lâm sàng hàng ngày [44]. DAS và DAS28 không thể hoán đổi cho nhau. DAS không thể được tính toán từ DAS28, trong khi DAS28 có thể được tính



từ DAS ( $[1,072 \times \text{DAS}] + 0,938$ ). Giá trị DAS28 cao hơn giá trị DAS trong cùng một bệnh nhân. Đã có nhiều nghiên cứu so sánh về tính ưu việt của DAS28 so với DAS cổ điển, Smolen và cộng sự năm 2010 đã nghiên cứu trên 735 bệnh nhân VKDT với mục đích so sánh giữa phương pháp đếm 28 khớp và 44 khớp cho thấy đếm 28 khớp là phương pháp đơn giản, dễ thực hiện và đáng tin cậy hơn [45].

- *Công thức DAS28-ESR và DAS28-CRP*

Mặc dù CRP được biết đến từ rất sớm nhưng đến năm 2008 George Wells và cộng sự mới xây dựng và áp dụng DAS28 sử dụng CRP để chẩn đoán mức độ HDB của bệnh nhân VKDT. Nghiên cứu này cho thấy DAS28 sử dụng CRP đánh giá tốt hơn DAS28 sử dụng tốc độ máu lắng [46].

**DAS28 (CRP/ESR)** (Disease Activity Score (C-Reactive Protein/Erythrocyte Sediment Rate)) [47]:

$$\text{DAS28} = 0,56\sqrt{(\text{Số khớp đau})} + 0,28\sqrt{(\text{Số khớp sưng})} + 0,70 \ln(\text{CRP/ESR}) + 0,014.VAS$$

+ Số khớp sưng, số khớp đau: trong 28 khớp (hai khớp vai, hai khớp khuỷu, hai khớp cổ tay, 10 khớp bàn ngón tay, 10 khớp liên đốt gần bàn tay, hai khớp gối).

+ CRP: đơn vị mg/L hoặc ESR: đơn vị mm/h.

Tiêu chí đánh giá:

Điểm DAS28	HDB cao	HDB vừa	HDB thấp	Bệnh thuyên giảm/ không HDB
	> 5,1	3,2 < DAS ≤ 5,1	2,6 < DAS28 ≤ 3,2	≤ 2,6

Mặc dù các tác giả gần đây đưa ra các nghiên cứu về giá trị tương đương giữa DAS28-CRP và DAS28-ESR [47],[48]; tuy nhiên hai nghiên cứu lớn của các nhà khoa học Nhật Bản lại cho thấy giá trị của DAS28-CRP cao hơn hẳn

DAS28-ESR và đưa ra công thức điều chỉnh DAS28-ESR bằng phép hồi quy trên DAS28-CRP ( $DAS28-ESR = 1,01 \times DAS28-CRP + 0,590$ ) [49],[50].

- *Điểm mức độ hoạt động bệnh theo chỉ số CDAI và SDAI*

SDAI và CDAI đều sử dụng đếm 28 khớp để liệt kê các khớp bị sưng và đau. SDAI ra đời năm 2003 để đưa ra công cụ tính đơn giản hơn DAS.

\* **SDAI** (Simplified Disease Activity Index) [51]

$$SDAI = \text{Số khớp đau} + \text{Số khớp sưng} + \text{PtGA} + \text{PhGA} + \text{CRP}$$

\* **CDAI** (Clinical Disease Activity Index) [51]

$$CDAI = \text{Số khớp đau} + \text{Số khớp sưng} + \text{PtGA} + \text{PhGA}$$

+ Số khớp sưng, số khớp đau: trong 28 khớp (hai khớp vai, hai khớp khuỷu, hai khớp cổ tay, 10 khớp bàn ngón tay, 10 khớp liên đốt bàn tay, hai khớp gối).

+ PtGA: đánh giá mức độ HDB của bệnh nhân (căn cứ VAS 0 - 10 cm).

+ PhGA: đánh giá mức độ HDB của bác sỹ (căn cứ VAS 0 - 10 cm).

+ CRP: đơn vị mg/dL.

Tiêu chí đánh giá:

Chỉ số	Không HDB	HDB nhẹ	HDB trung bình	HDB nặng
SDAI	$SDAI \leq 3,3$	$3,3 < SDAI \leq 11,0$	$11,0 < SDAI \leq 26$	$26 < SDAI$
CDAI	$CDAI \leq 2,8$	$2,8 < CDAI \leq 10,0$	$10,0 < CDAI \leq 22$	$22 < CDAI$

CDAI là chỉ số có giá trị nhất trong thực hành lâm sàng hơn là trong nghiên cứu vì chỉ cần khám lâm sàng và không cần sử dụng máy tính. Do đó, CDAI được sử dụng ở khắp mọi nơi và bất cứ lúc nào để đánh giá hoạt động ở bệnh nhân VKDT [51].

### **1.1.6. Điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp**

Điều trị nội khoa bệnh VKDT bao gồm các biện pháp điều trị không dùng thuốc và dùng thuốc. Trong đó, các biện pháp điều trị bằng thuốc có nhiều bước tiến nổi bật trong thời gian gần đây, bắt đầu từ cuối những năm 90 của thế kỷ

trước, khi các thử nghiệm lâm sàng FINRACO, ATTRACT [52] cho thấy vai trò quan trọng của methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine và infliximab trong điều trị VKDT.

Cho tới nay, thuốc điều trị VKDT bao gồm hai nhóm, các thuốc chống viêm, gồm các thuốc NSAIDs và các glucocorticoid, và các thuốc điều trị cơ bản cải thiện tiên triển bệnh (DMARDs). Các thuốc NSAIDs và glucocorticoid kiểm soát nhanh tình trạng viêm khớp, đặc biệt là glucocorticoid, tuy nhiên do có nhiều tác dụng ngoại ý, vì vậy chỉ sử dụng tạm thời với vai trò ‘*cầu nối*’ cho tới khi các DMARDs phát huy hiệu quả.

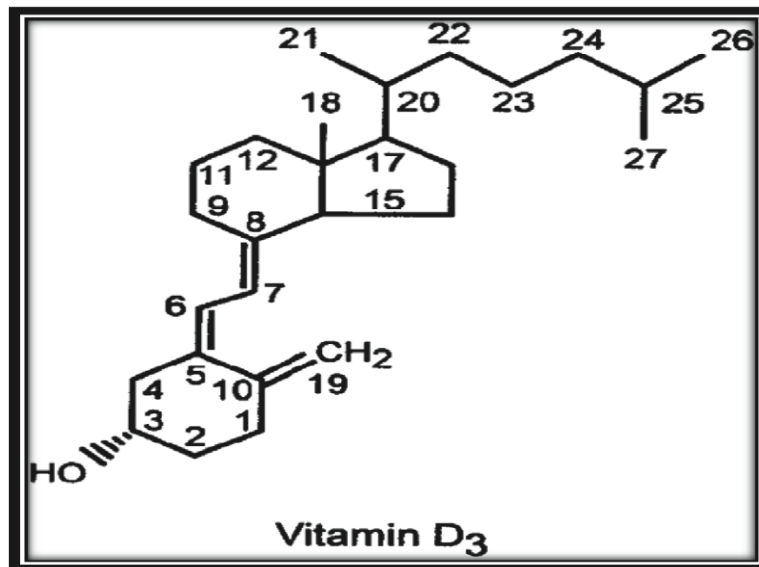
Các thuốc DMARDs bao gồm hai nhóm, các DMARDs tổng hợp (các DMARDs không sinh học) và các DMARDs sinh học. Các DMARDs tổng hợp bao gồm, các DMARDs cổ điển và các thuốc phân tử nhỏ. Các DMARDs cổ điển hay được sử dụng điều trị VKDT bao gồm bốn thuốc: methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine và leflunomide. Các DMARDs sinh học bao gồm các thuốc điều trị đích cytokine, thụ cảm thể cytokine và tế bào. Các thuốc điều trị đích cytokine bao gồm thuốc ức chế TNF- $\alpha$  (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol), thuốc đối vận thụ cảm thể IL-1 (anakinra) và thuốc đối vận thụ cảm thể IL-6 (tocilizumab).

## **1.2. Vai trò của vitamin D3(25-OH) trong bệnh viêm khớp dạng thấp.**

### ***1.2.1. Khái niệm và nguồn gốc vitamin D3(25-OH)***

Vitamin D là một secosteroid có cấu trúc tương tự steroid, chức năng sinh học đa dạng, đóng vai trò chính trong chuyển hóa xương và canxi, cân bằng nội môi để thúc đẩy sự phát triển xương [53],[54]. Ngoài ra, vitamin D còn có vai trò quan trọng trong hệ thống miễn dịch, thần kinh, tim mạch và liên quan đến nhiều bệnh tự miễn [55]. Vai trò chính của vitamin D được biết đến là tăng hấp thu vận chuyển canxi, phospho từ ruột và thận vào máu dẫn đến việc duy trì ổn định canxi, phospho máu cùng với sự tham gia của

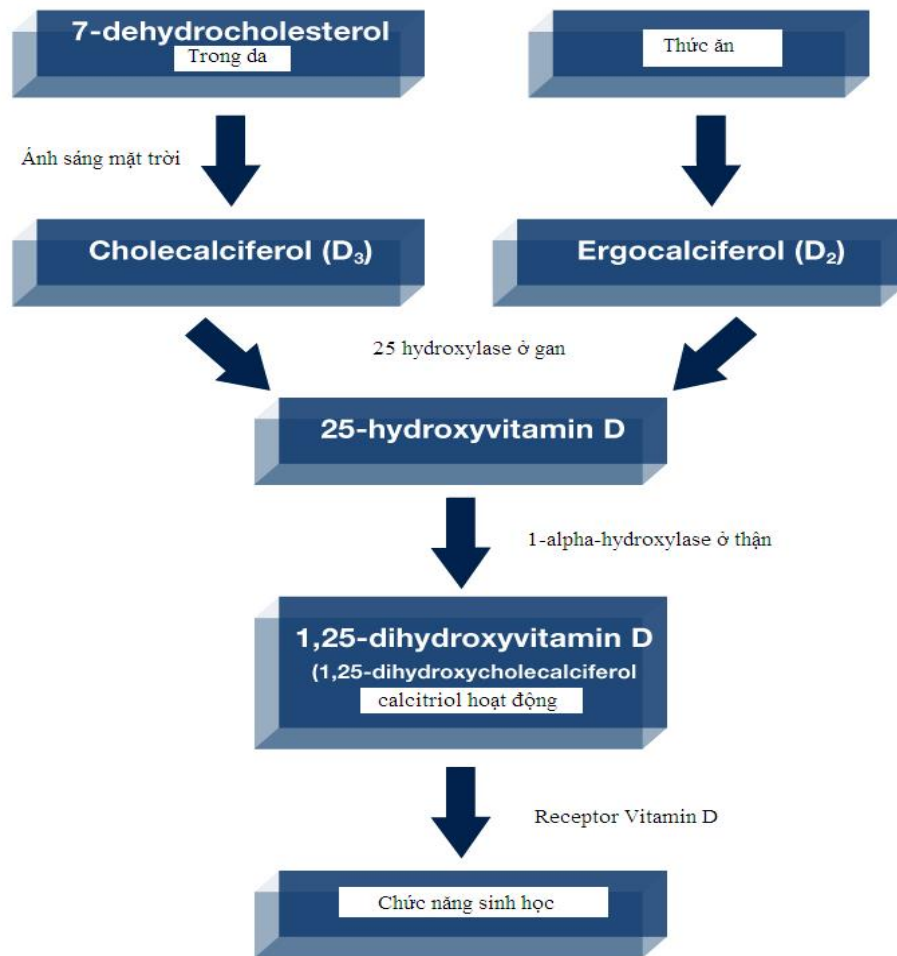
hormon tuyến cận giáp và calcitonin duy trì và phát triển xương. Thiếu vitamin D sẽ ngừng hấp thu canxi do đó làm rối loạn sự khoáng hóa xương gây còi xương hoặc loãng xương [56].



Hình 1.2. Cấu trúc của vitamin D [57]

Vitamin D có 2 dạng chính là vitamin D2 và vitamin D3, còn được gọi là ergocalciferol và cholecalciferol, đều trải qua quá trình chuyển hóa giống nhau và chỉ khác nhau về số lượng/vị trí của các liên kết carbon-carbon kép (hình 1.2). Vitamin D2 có hai liên kết C = C, trong khi vitamin D3 có ba liên kết nên vitamin D2 có ái lực thấp hơn với protein liên kết vitamin D (DBP), do đó tăng độ thanh thải và giảm sinh khả dụng so với vitamin D3.

Trong cơ thể người, dạng vitamin D chính được gọi là vitamin D3 có nguồn gốc từ dehydrocholesterol (hình1.3). Trong da, dehydrocholesterol được chuyển thành vitamin D3 dưới tác dụng của ánh sáng mặt trời, sau đó được vận chuyển đến gan, tại đây dưới xúc tác bởi enzym cytochrome P450 2R1 chuyển thành dạng tuần hoàn chính là 25-hydroxyvitamin D3 (25OH)D3. Sau đó chúng được hydroxy hóa thêm trong thận bằng enzym cytochrome P450 27B1 thành dạng có hoạt tính sinh học là 1 $\alpha$ 25-dihydroxyvitamin D3.



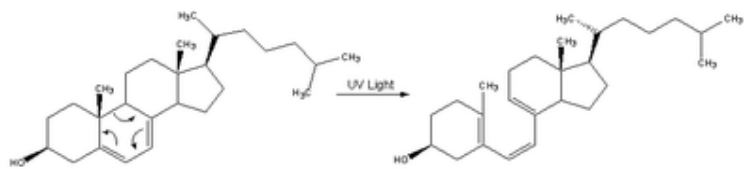
Hình 1.3. Nguồn vitamin D ở người [55]

Một dạng vitamin D chính khác ở người, được gọi là vitamin D<sub>2</sub> có nguồn gốc từ ergosterol sterol thực vật, chỉ thu được từ các nguồn thực phẩm (ví dụ: cá hồi, cá mòi, lòng đỏ trứng, tôm). Ngoài ra, một số loại thực phẩm như sữa chua, ngũ cốc hoặc đồ uống (sữa, nước cam...) cũng có thể cung cấp thêm vitamin D<sub>2</sub> ở những người thiếu hụt vitamin D. Vitamin D 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> (25OH) và 1 $\alpha$ 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> được làm từ vitamin D<sub>2</sub>. Mặc dù ít mạnh hơn nhưng 25OHD<sub>2</sub> cũng có tác dụng sinh học giống như 25(OH)D<sub>3</sub>. Cả vitamin D<sub>3</sub> và vitamin D<sub>2</sub> đều được hoạt hoá sinh học bởi các enzyme tương tự để cung cấp cho hai dạng hydroxyl hóa vitamin D chung, được gọi là vitamin D 25 hydroxy (25OH)D<sub>2</sub>. Thiếu vitamin D là một vấn đề sức khỏe nghiêm trọng trên toàn thế giới [55].

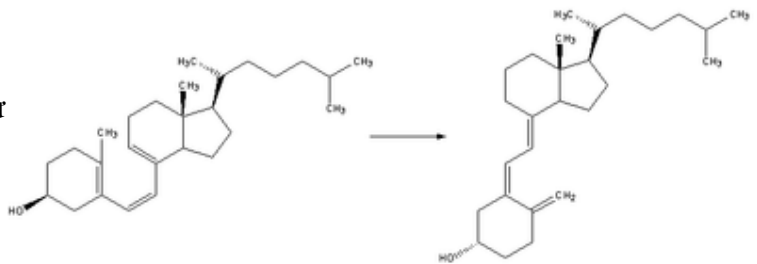
Như vậy, vitamin D<sub>3</sub> được tổng hợp trong cơ thể còn vitamin D<sub>2</sub> thu được từ các nguồn thực phẩm. Cả hai đều được hydroxyl hóa trong gan và thận thành các dạng hoạt động và 1,25(OH)<sub>2</sub>D là hình thức lưu hành chính cũng là yếu tố dùng để đánh giá tình trạng vitamin D trong cơ thể. Ngoài ra trẻ nữ nhi còn có lượng vitamin D dự trữ trong thời kỳ bào thai. Nhu cầu vitamin D của cơ thể: Đối với trẻ nhỏ 100- 400IU/ngày. Tuổi càng tăng nhu cầu vitamin D càng thấp nhưng ở phụ nữ có thai và cho con bú nhu cầu có thể tăng lên 200IU/ngày [58].

### 1.2.2. Cơ chế tổng hợp vitamin D

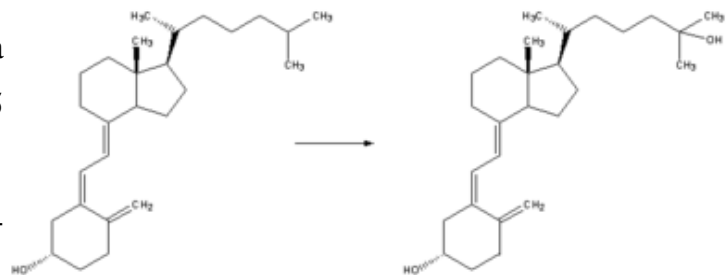
Trong da, dưới tác dụng của tia cực tím 7-dehydrocholesterol phản ứng tạo sản phẩm tiền vitamin D<sub>3</sub>



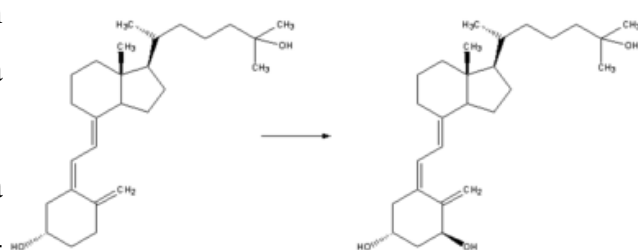
Tiền vitamin D<sub>3</sub> đồng phân tự phát thành vitamin D<sub>3</sub>



Vitamin D<sub>3</sub> (sản xuất trong da hay hấp thu qua thức ăn) qua gan được hydroxylated tại C25 tạo 25-hydroxycalciferol (25OHD) nhờ enzym 25-hydroxylase (CYP2R1)



25OHD qua thận chuyển hóa tiếp thành chất có hoạt tính sinh học chính là 1,25dihydroxycalciferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D hay calcidiol) và 24R,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> nhờ enzym 1- $\alpha$  hydroxylase (CYP27B1)



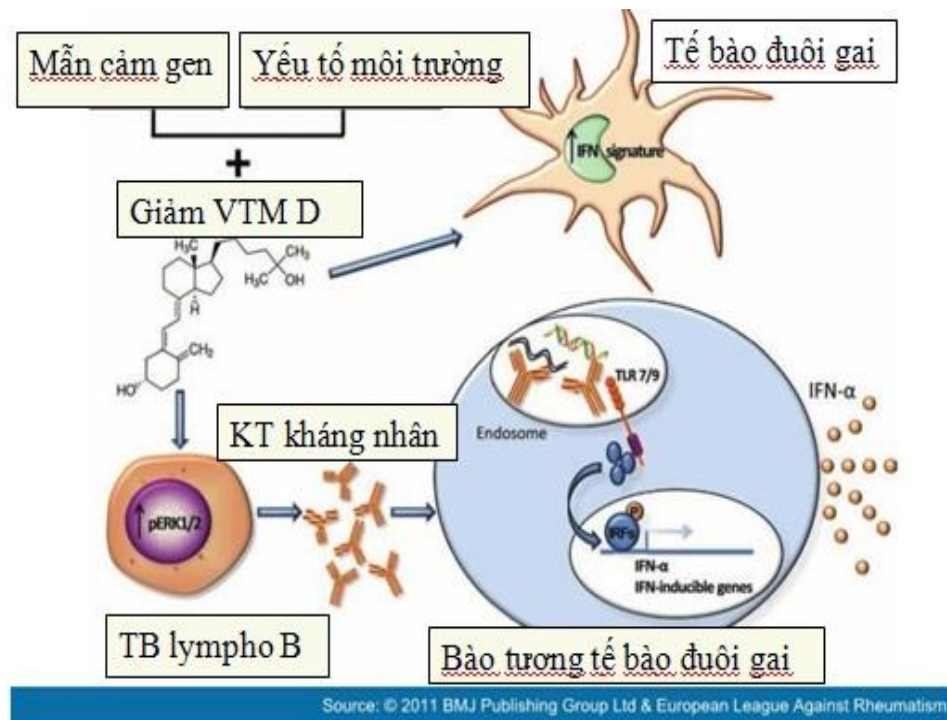
Có khoảng 35 chất là chất chuyển hóa của vitamin D đã được xác định, các chất chuyển hóa có thể là sản phẩm thoái hóa của vitamin D. Hầu hết quá trình hydroxy hóa xảy ra ở vị trí C23, C24 và C26. Sự nối tiếp chuyển hóa gây nên sự khử hoạt tính sinh học của 1,25(OH)<sub>2</sub>D tạo ra sản phẩm cuối cùng là 1hydroxyvitaminD-23 carboxylic acid tan trong nước không có hoạt tính sinh học. Điều hòa quá trình tổng hợp 25OHD và 1,25 (OH)<sub>2</sub>D theo cơ chế điều hòa ngược, yếu tố điều hòa chính là nồng độ của nó. Ngoài ra khi canxi máu giảm tuyến cận giáp tăng sản xuất hormon PTH kích thích hoạt tính CYP27B1 làm tăng tổng hợp 1,25(OH)<sub>2</sub>D ở thận gây tăng hấp thu canxi ở ruột, huy động canxi ở xương và ngược lại. Mặt khác giảm phospho máu cũng sẽ kích thích hoạt tính enzym CYP27B1. Một số hormon prolactin, GH, oestrogen, insulin và calcitonin cũng kích thích tổng hợp 1,25(OH)<sub>2</sub>D [58].

1,25(OH)<sub>2</sub>D cũng ảnh hưởng đến chuyển hóa 25OHD ở thận bằng cách giảm hoạt động CYP27B1 và tăng chuyển hóa 24,25(OH)<sub>2</sub>D. 24,25(OH)<sub>2</sub>D là chất chuyển hóa lưu hành của 25OHD ở thận dưới xúc tác của CYP27B1 chuyển thành 1,24,25 (OH)<sub>3</sub>D. 1,25(OH)<sub>2</sub>D cũng là cơ chất cho 24 hydroxylase để chuyển thành 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D. Chất này ít có hiệu lực sinh học so với 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

### ***1.2.3. Cơ chế tác dụng sinh học của 1,25(OH)<sub>2</sub>D***

1,25(OH)<sub>2</sub>D là dạng hoạt tính của vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) được giải phóng vào trong tuần hoàn gắn vào protein vận chuyển (VDBP), có tính chất của hormon steroid cổ điển được bài tiết ở cơ quan nội tiết (thận) và được vận chuyển đến mô đích ruột, xương... Tại đây nó gắn vào các receptor của vitamin D (VDR), điều khiển tổng hợp RNA<sub>m</sub> và dịch mã protein để tiến hành hoạt động sinh học của hormone. Receptor 1,25(OH)<sub>2</sub>D ở người là một protein 50 KD gồm 427 acid amin, có một vùng gắn DNA và một vùng gắn hormone. Vùng gắn hormone là vùng giàu cystine chịu trách nhiệm cho sự gắn đặc hiệu 1,25 (OH)<sub>2</sub>D. Receptor nhân (VDR) của 1,25 (OH)<sub>2</sub>D có trong các loại tế bào miễn dịch bao gồm cả tế bào miễn dịch bẩm sinh và tế bào miễn

dịch thu được, ở hầu hết các cơ quan bao gồm cả các tế bào ở ruột, cơ, xương, da, não, tim, tuyến sinh dục, các tế bào của hệ miễn dịch như bạch cầu đơn nhân (monocyte) và các tế bào đại thực bào (macrophage), tế bào thần kinh (tế bào đuôi gai dendritic cell), tế bào NK (tế bào diệt tự nhiên), tế bào T và tế bào B hoạt động [56]. Hoạt động của vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) có tác dụng chống tăng sinh, tăng cường biệt hoá và điều hoà chức năng miễn dịch bao gồm cả chức năng tăng cường miễn dịch và ức chế miễn dịch [59]. Tác dụng của vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) trên tế bào T bao gồm ức chế sự hoạt hoá tế bào T, ức chế tế bào T bài tiết các cytokine. Vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) cũng ảnh hưởng đến sự trưởng thành, biệt hoá và di trú của tế bào đuôi gai và ức chế tế bào đuôi gai (phụ thuộc sự hoạt hoá tế bào T), dẫn đến sự ức chế toàn bộ quá trình miễn dịch (Hình 1.4).



Hình 1.4. Vai trò của vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) trong điều hoà miễn dịch [60]

Trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh (miễn dịch tự nhiên), dạng hoạt tính 1,25 (OH)<sub>2</sub>D liên kết với các VDR có trên bề mặt tế bào miễn dịch làm gia tăng hoạt động của các tế bào diệt tự nhiên và tăng cường hoạt động thực bào của các đại thực bào [61]. Hơn nữa 1,25(OH)<sub>2</sub>D tăng cảm ứng gen tổng hợp



peptide kháng khuẩn cathelicidin LL-37 sau khi được kích hoạt bởi vi khuẩn, nấm, ký sinh trùng và virus. Các đại thực bào, bạch cầu đa nhân và các tế bào biểu mô như các lớp biểu bì, biểu mô đường tiêu hóa, hô hấp, sinh dục có khả năng đáp ứng và sản xuất  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (cả hai đều có VDR và enzym CYP27B1). Kích thích các thụ thể TLR2 trên các đại thực bào bởi thành phần lipoprotein của vi sinh vật hay sự kích thích TLR2 trong keratinocytes có trong lớp biểu bì da bị thương, kết quả tăng tổng hợp VDR và CYP27B1 để chuyển  $25\text{OHD}_3$  thành  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  dẫn đến tăng tổng hợp peptide kháng khuẩn (AMPs) LL-37.

Trong đáp ứng miễn dịch thu được, thực hiện bởi các tế bào lympho T, lympho B với việc sản xuất các cytokin và globulin miễn dịch chống lại kháng nguyên đã được trình diện bởi các tế bào như đại thực bào và tế bào đuôi gai,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ức chế sự tăng sinh của globulin miễn dịch, ngăn chặn sự biệt hóa của các tương bào thành lympho B [62].  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ức chế sự phát triển của tế bào lympho T, đặc biệt là tế bào Th1 có khả năng sản xuất interferon ( $\text{IFN-}\gamma$ ) và interleukin-2 ( $\text{IL-2}$ ) và hóa ứng động các đại thực bào [63]. Mặt khác trên các tế bào đuôi gai  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  làm giảm sự biểu hiện của thụ thể CD40, CD80, CD86 và giảm bài tiết IL-12 quan trọng cho tế bào Th1 phát triển. Những thay đổi trên làm giảm quá trình nhận biết, trình diện xử lý kháng nguyên của các tế bào miễn dịch. Với khả năng của  $1,25\text{OHD}_3$  là ức chế đáp ứng của hệ thống miễn dịch có lợi trong một số trường hợp như các bệnh tự miễn xơ cứng bì, viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, đái tháo đường typ 1... [64]. Hoạt động bình thường của vitamin D ức chế một số thành phần của hệ thống miễn dịch, bao gồm ức chế sự biệt hóa và trưởng thành của tế bào đuôi gai, sự biệt hóa tế bào B, tăng phản ứng tế bào T với kích thích thụ thể tế bào T dẫn tới tăng tiết  $\text{TNF}\alpha$  và tăng tiết IL -12 trong khi sản xuất IL- 10 được duy trì [65].

Việc phát hiện ra hầu hết các mô và tế bào trong cơ thể đều có thụ thể VDR và có hệ thống enzyme để chuyển vitamin  $\text{D}_3(25\text{-OH})$  huyết thanh

thành dạng có hoạt tính  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  đã chứng minh vai trò quan trọng của vitamin  $\text{D}_3(25\text{-OH})$  đối với bệnh tật, làm giảm nguy cơ mắc ung thư, các bệnh tự miễn, bệnh nhiễm trùng, tăng huyết áp và bệnh tim mạch. Năm 2007 tạp chí Time đã trích dẫn những lợi ích của vitamin D trong danh sách “Top 10 đột phá y tế” với việc khám phá ra rằng vitamin D điều chỉnh hoạt động của gene mã hóa cho peptide kháng khuẩn. Mặc dù nghiên cứu sâu rộng đã được thực hiện trên vitamin D ở các cơ chế phân tử, tế bào nhưng vai trò của nó vẫn chưa thực sự được hoàn toàn làm sáng tỏ [66].

#### **1.2.4. Phương pháp định lượng vitamin $\text{D}_3(25\text{-OH})$**

Nồng độ  $25(\text{OH})\text{D}$  được sử dụng để đánh giá tình trạng vitamin D trong huyết thanh.  $25(\text{OH})\text{D}$  là chất chuyển hóa lưu hành chính của vitamin D có thời gian bán hủy là 15 ngày, phản ánh sản xuất vitamin D trong da cũng như các hình thức bổ sung khác từ chế độ dinh dưỡng. Nồng độ  $25(\text{OH})\text{D}$  này phản ánh cả  $25(\text{OH})\text{D}_2$  và  $25(\text{OH})\text{D}_3$ . Hơn 95%  $25(\text{OH})\text{D}$  trong huyết thanh là của  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , còn được viết là vitamin  $\text{D}_3(25\text{-OH})$ . Tuy nhiên nó không phản ánh nồng độ vitamin D lưu trữ trong các mô cơ thể.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  thường không được sử dụng để xác định tình trạng vitamin D vì nó có thời gian bán hủy ngắn khoảng 15 giờ và bị điều hoà bởi hormone tuyến cận giáp, canxi và phosphate duy trì ổn định cho đến khi tình trạng thiếu vitamin D được cải thiện.

Nồng độ vitamin  $\text{D}_3(25\text{-OH})$  trong huyết thanh phụ thuộc nhiều yếu tố như chủng tộc, địa dư, điều kiện kinh tế xã hội... và các phương pháp định lượng khác nhau. Cho nên hiện nay trên thế giới vẫn chưa có định nghĩa chuẩn về nồng độ tối ưu của vitamin  $\text{D}_3(25\text{-OH})$  huyết thanh.

Phân loại của Holick 2007: nồng độ vitamin  $\text{D}_3(25\text{-OH})$  [67].

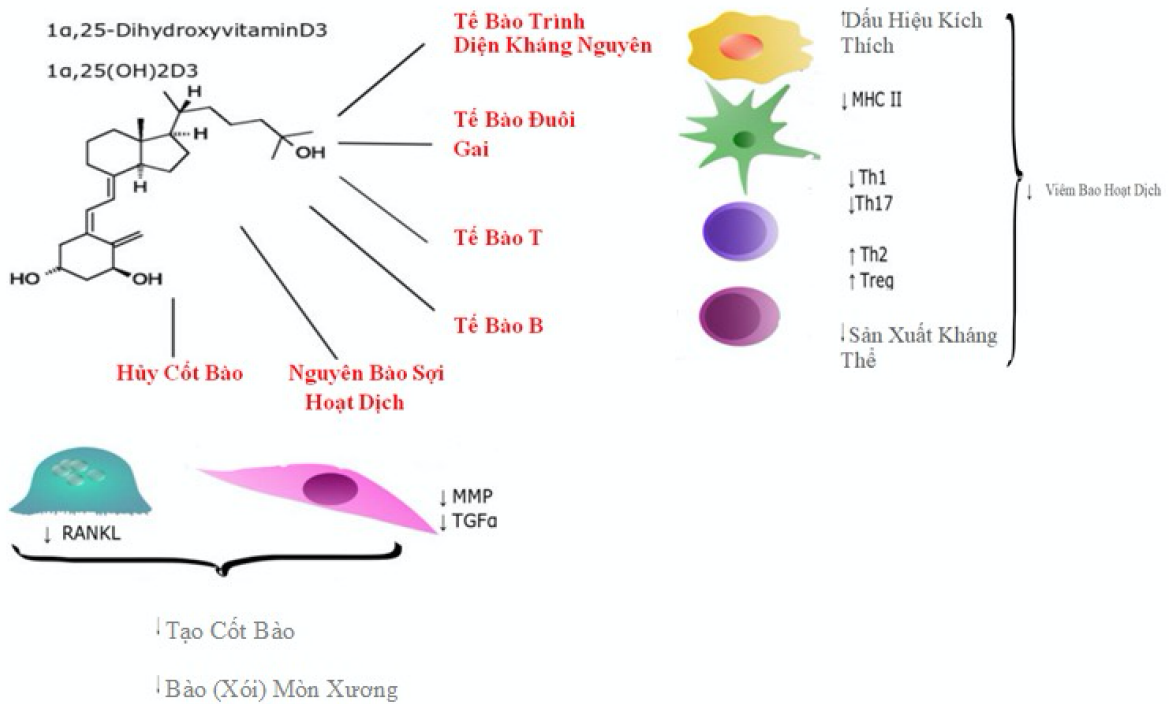
- < 20 ng/ ml : thiếu nặng.
- 21- 29 ng/ ml : thiếu nhẹ
- >= 30 ng/ml : tối ưu.
- > 150 ng/ml : có thể ngộ độc.

Khuyến cáo điều trị thiếu vitamin D là 2000 IU vitamin D3 hàng ngày hoặc 50.000 IU vitamin D2 hàng tuần trong 8–16 tuần, tiếp theo là điều trị duy trì với 50.000 IU mỗi 2 đến 4 tuần. Liều cao hơn có thể cần thiết cho một số bệnh nhân, tùy thuộc vào mức cơ sở và các yếu tố nguy cơ thiếu hụt vitamin D [68].

Hiện nay trên thế giới có nhiều phương pháp được sử dụng để xác định nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh, trong đó phương pháp miễn dịch điện hoá phát quang được sử dụng phổ biến nhất. Phương pháp này thực hiện công nghệ biotin streptavidin để tạo điều kiện hình thành phức hợp thay vì dựa vào các phức hợp kháng thể /kháng nguyên [55].

**1.2.5. Vai trò sinh học của vitamin D3(25-OH) trong bệnh VKDT**

Theo nghiên cứu của nhiều tác giả, việc điều trị chế phẩm vitamin D trong giai đoạn đầu của bệnh có thể ngăn ngừa được các biến chứng ở một mức độ nhất định và làm giảm xuất hiện các đợt tiến triển của bệnh [70]. Trong vài năm gần đây, hiểu biết về vai trò của vitamin D3(25-OH) trong cơ chế bệnh sinh, hoạt động và điều trị bệnh VKDT ngày càng sâu rộng dựa trên nhiều kết quả của các nghiên cứu lâm sàng và xét nghiệm [71].



Hình 1.5. Vitamin D3(25-OH) điều hòa miễn dịch trong bệnh VKDT [60]

Thụ thể vitamin D (VDR) có trên hầu hết màng của các tế bào miễn dịch nên nhiều loại tế bào khác nhau đều đáp ứng với vitamin D. Ngoài ra, VDR còn biểu hiện tác dụng trong các tế bào sụn và tế bào màng hoạt dịch khớp viêm ở bệnh nhân VKDT và sự biến đổi di truyền trong gen VDR cũng có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh VKDT [11].  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  là dạng hoạt tính biểu hiện tác dụng sinh học của vitamin D $_3$ (25-OH) lưu hành trong máu, tác động đến cả miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thu được, bao gồm tế bào màng hoạt dịch cũng như tế bào hủy xương, dẫn đến giảm phản ứng viêm tại màng hoạt dịch khớp và giảm sự hủy xương [65, 69]. Hình 1.5 thể hiện vai trò sinh học của vitamin D $_3$ (25-OH) trong bệnh VKDT với các tác dụng sau:

- Cơ chế sinh bệnh trong VKDT do tế bào đuôi gai hoạt động quá mức gây tăng tiết interferon alpha ( $\text{INF}\alpha$ ),  $\text{INF}\alpha$  có nhiều hiệu ứng gây viêm, là yếu tố chính trong quá trình phát triển và duy trì sự tự miễn dịch. Vitamin D $_3$ (25-OH) làm giảm đáp ứng tế bào đuôi gai với các tác động kích thích của phức hợp miễn dịch dẫn tới làm giảm sản xuất  $\text{INF}\alpha$ , làm giảm quá trình viêm.

- Vitamin D $_3$ (25-OH) điều chỉnh tế bào lympho B sản xuất các kháng thể Ig. Nhiều tế bào miễn dịch có chứa thụ thể vitamin D $_3$ (25-OH) bao gồm các bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, tế bào đuôi gai. Tế bào T hoạt hóa và các tế bào B có các enzym ( $1\alpha$ -hydroxylase, CYP27B1) cần thiết để chuyển đổi vitamin D $_3$ (25-OH) thành dạng hoạt động.

- Vitamin D $_3$ (25-OH) điều chỉnh hoạt động và biệt hoá của các tế bào miễn dịch như tế bào T, đại thực bào... sản xuất các cytokin như IL-6, IL-2, IL-4... có vai trò quan trọng trong phản ứng miễn dịch của bệnh VKDT.

- Vitamin D $_3$ (25-OH) làm giảm sự tăng sinh tế bào cũng như sản xuất các kháng thể kháng DsDNA từ các tế bào đơn nhân.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  được chứng minh gây ra chết theo chương trình trong tế bào B hoạt hóa và ức chế tạo ra tế bào plasma, tế bào B và tế bào T.

- Thiếu vitamin D3(25-OH) có thể làm tăng hoạt động tế bào B, góp phần tăng sản xuất tự kháng thể, đặc biệt các tự kháng thể kháng lại acid nucleic, dẫn tới tăng sản xuất INF $\alpha$  bởi các tế bào đuôi gai qua thụ thể truyền tín hiệu qua trung gian phức hợp miễn dịch. Giảm vitamin D3(25-OH) còn đóng góp một phần làm tăng dấu ấn interferon (TNF) trong các tế bào đuôi gai dòng tủy.

### ***1.2.6. Nguyên nhân giảm vitamin D3(25-OH) ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp***

Bệnh nhân mắc bệnh tự miễn cho thấy có nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh thấp. Đặc biệt, bệnh nhân VKDT có nhiều yếu tố nguy cơ thiếu hụt vitamin D3(25-OH) và mức độ nghiêm trọng bệnh có tương quan với giảm nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh [10].

#### **❖ Dân tộc**

Lượng melanin cao hơn làm giảm tỷ lệ vitamin D3(25-OH) tổng hợp, do đó người Mỹ gốc Phi (da đen) có nguy cơ thiếu vitamin D3(25-OH) cao hơn người da vàng và da trắng.

#### **❖ Chỉ số khối cơ thể**

Béo phì là một yếu tố nguy cơ giảm nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh, nhưng vitamin này được lưu trữ trong chất béo. Khi bổ sung cùng một hàm lượng chế phẩm vitamin D cho hai đối tượng béo phì (tính theo chỉ số BMI) và không béo phì người ta thấy rằng nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh ở các đối tượng béo phì tăng chỉ khoảng 50% so với các đối tượng không béo phì.

#### **❖ Địa lý và các yếu tố theo mùa**

Ở các khu vực có vĩ độ trên 37° phía bắc hoặc dưới 35° nam có sự giảm đáng kể tỷ lệ tia UVB (ánh sáng mặt trời) trong những tháng mùa đông, tăng nguy cơ thiếu hụt vitamin D3(25-OH). Nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh cao nhất vào cuối mùa hè và thấp nhất ở đầu mùa xuân.

❖ Tuổi tác

Lão hóa có liên quan đến việc giảm tổng hợp vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) trong da, vì hàm lượng 7-dehydrocholesterol giảm.

❖ Thuốc

Một số loại thuốc làm thay đổi nồng độ vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) huyết thanh như thuốc chống co giật, corticoid, cimetidin, thuốc chống lao, theophylline và orlistat giảm nồng độ vitamin D<sub>3</sub>(25-OH), trong khi thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm tăng nồng độ vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) huyết thanh.

+ Sử dụng thuốc steroid lâu ngày có thể làm thay đổi chuyển hoá vitamin D<sub>3</sub>(25-OH). Nồng độ vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) huyết thanh đã được chứng minh giảm ở các bệnh nhân được điều trị corticosteroid.

+ Sử dụng thuốc hydrochloroquine có thể làm giảm mức độ chuyển hoá của vitamin D<sub>2</sub> thành vitamin D<sub>3</sub> có hoạt tính sinh học hơn.

Hơn nữa, đau khớp cùng với biến dạng khớp khiến người bệnh giảm vận động gây thiếu tiếp xúc ánh sáng mặt trời cũng có thể làm sự chuyển hoá vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) suy giảm.

Việc ít tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và giảm chỉ số khối cơ thể (BMI) là những yếu tố nguy cơ gây thiếu hụt vitamin D ở bệnh nhân VKDT. Theo tác giả Merlino và cộng sự (2004) nghiên cứu trên 29.368 phụ nữ tuổi từ 55-69 đã phát hiện việc bổ sung lượng lớn chế phẩm vitamin D có thể giảm nguy cơ mắc bệnh VKDT, tác giả cho rằng giảm vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) huyết thanh có thể làm tăng nguy cơ phát triển bệnh VKDT thể hiện rõ trong chế độ ăn uống và bổ sung chế phẩm vitamin D hàng ngày [72].

***1.2.7. Các nghiên cứu về vai trò của vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) trong bệnh viêm khớp dạng thấp.***

Trong bệnh viêm khớp dạng thấp, nồng độ vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) huyết thanh có liên quan đến mức độ nghiêm trọng bệnh, các cytokin viêm, và sự mất khoáng xương. Tác giả Rossini và cộng sự (2010) nghiên cứu trên 1191

bệnh nhân VKDT và 1019 nhóm chứng, tìm thấy mối tương quan nghịch giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh và hoạt động bệnh VKDT [73]. Tương tự nghiên cứu của Welsh, Kerr và cộng sự (2011) nhận thấy giảm nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh có liên quan với mức độ hoạt động bệnh VKDT. Nghiên cứu của Cutolo (2006), Haque và Bartlett (2010) cũng cho thấy có mối tương quan nghịch giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh và hoạt động bệnh VKDT [74].

Năm 2010, Wang M. và cộng sự đã chứng minh vitamin D3(25-OH) có liên quan đến hoạt động của bệnh VKDT và mang lại hiệu quả trong việc điều trị bệnh. Theo đó tác giả cho rằng nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh có mối liên quan nghịch với HDB bệnh VKDT và bổ sung chế phẩm vitamin D làm giảm tần suất xuất hiện các đợt tiến triển của bệnh [75]. Kröger và cộng sự nghiên cứu trên 143 phụ nữ Phần Lan bị bệnh VKDT thấy rằng ở những bệnh nhân có mức độ HDB cao nhất có nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh thấp nhất [76]. Tác giả Andjelkovic Z. và cộng sự (1999) [77] nghiên cứu 19 bệnh nhân VKDT được điều trị bằng các thuốc cơ bản (DMARDs), bổ sung đường uống với liều cao chế phẩm vitamin D trong 3 tháng đã làm giảm mức độ trầm trọng của các triệu chứng bệnh ở 89% bệnh nhân, 45% trong số đó đạt được bệnh thuyên giảm hoàn toàn, và 44% có kết quả tốt. Nghiên cứu của Harel M. và cộng sự (2006) cho thấy việc sử dụng chế phẩm vitamin D kết hợp với các thuốc điều trị bệnh VKDT có hiệu quả về giảm chi phí điều trị với giảm tác dụng phụ của thuốc điều trị bệnh. Vitamin D3(25-OH) được tác giả khuyến dùng để điều trị dự phòng cho những người có nguy cơ cao mắc bệnh VKDT [74].

### **1.3. Vai trò IL-6 trong cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm khớp dạng thấp**

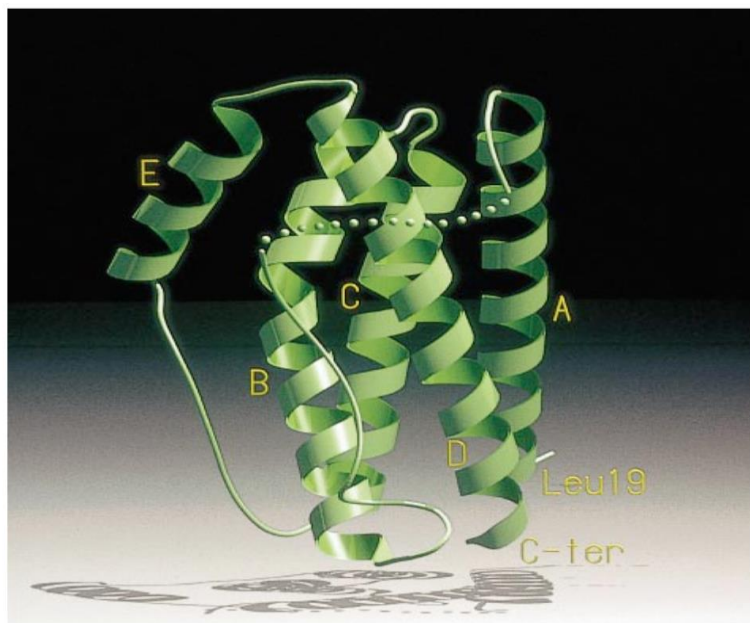
#### **1.3.1. Khái niệm về interleukin-6**

##### **❖ Cấu trúc và nguồn gốc**

IL-6 được phát hiện lần đầu vào năm 1986 với tên gọi là yếu tố hoạt hóa tế bào lympho B. IL-6 là một cytokin đa chức năng có tác dụng kích thích

trên các tế bào tạo máu và các tế bào của hệ thống miễn dịch. Ban đầu IL-6 được biết đến là một yếu tố của tế bào T kích thích tế bào B sản xuất các globulin miễn dịch, về sau được biết đến như một cytokin đa chức năng với nhiều hoạt động sinh học thiết yếu. IL-6 là glycopeptide trọng lượng 26kDa, được mã hóa bởi gen IL-6 nằm trên nhiễm sắc thể 7p21 gồm 185 amino acid có cấu trúc 4 nhánh hình xoáy ốc được nối với nhau bởi các vòng và một nhánh hình xoáy ốc nhỏ (Hình 1.6) [78].

IL-6 gây ra một loạt các hoạt động sinh học trên các tế bào đích khác nhau, đóng vai trò quan trọng trong điều hòa đáp ứng miễn dịch và các phản ứng viêm, việc sản xuất quá mức IL-6 có liên quan đến các bệnh viêm tự miễn như viêm khớp dạng thấp, viêm khớp thiếu niên tự phát...[79].



Hình 1.6. Cấu tạo phân tử của IL-6 [78]

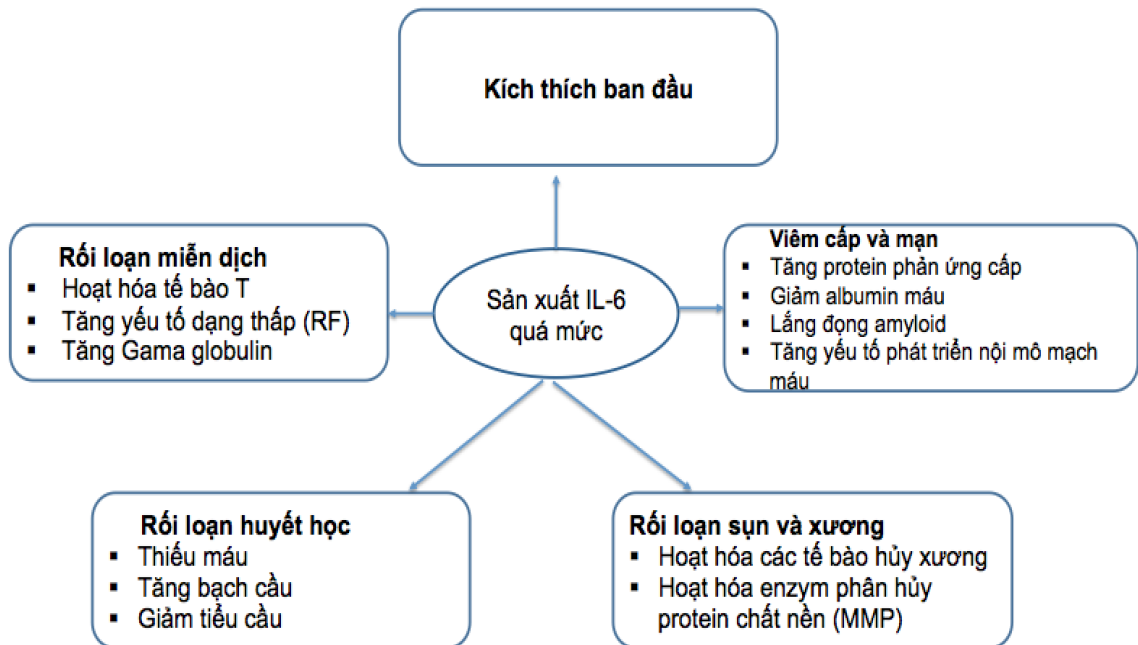
IL-6 được sản xuất bởi các tế bào miễn dịch khác nhau, bao gồm tế bào biểu mô, nguyên bào sợi, bạch cầu đơn nhân và tế bào T [80]. IL-6 là chất trung gian chính gây viêm, nồng độ của cytokin này tăng lên đáng kể trong huyết thanh của bệnh nhân VKDT. IL-6 có vai trò quan trọng trong quá trình sản xuất tự kháng thể và hoạt động như một chất điều hòa sự biệt hóa của tế bào Th. Con đường tín hiệu được kích hoạt bởi IL-6 cuối cùng dẫn đến viêm



khớp và huỷ xương ở bệnh nhân VKDT. IL-6 cũng tham gia vào việc khởi phát các phản ứng viêm cấp, tăng sinh các nguyên bào sợi hoạt dịch và kích thích các tế bào tiền thân của tế bào tạo máu [11].

❖ Tác dụng sinh lý

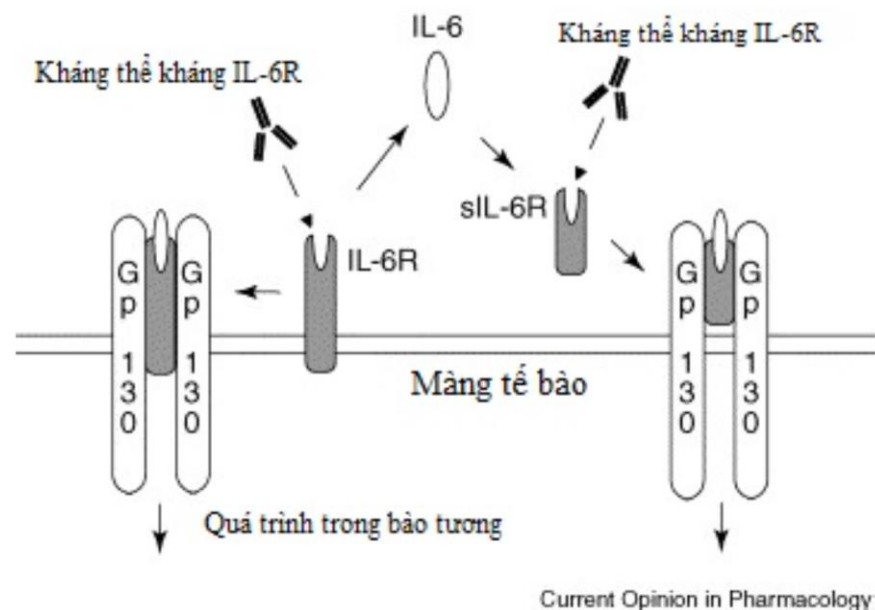
Từ lâu, IL-6 được biết đến là một cytokin tiền viêm đa chức năng có tác động sinh học rộng lớn điều hòa nhiều quá trình bao gồm các đáp ứng viêm cấp tại gan, chuyển hóa sắt, tạo máu, chuyển hóa xương và trong các bệnh lý tim mạch. IL-6 kích thích tổng hợp cả acid béo của gan và ly giải mô mỡ gây rối loạn lipid máu và tăng nguy cơ các biến cố tim mạch. Sự sản xuất quá mức IL-6 gây nên các rối loạn miễn dịch như hoạt hoá tế bào T, tăng sản xuất RF, tăng gama-globulin ; rối loạn huyết học như tăng bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu ; rối loạn sụn và xương như hoạt hoá các tế bào huỷ xương, hoạt hoá enzym phân huỷ protein chất nền (MMP: matrix metalprotease); các phản ứng viêm cấp và mạn tính như tăng protein phản ứng cấp (CRP), giảm albumin máu, lắng đọng amyloid, tăng yếu tố phát triển tế bào nội mô mạch máu.



Hình 1.7. Tác dụng miễn dịch của IL-6 [81]

IL-6 hoạt động chủ yếu thông qua phức hợp protein bao gồm tiểu đơn vị thụ thể  $\alpha$  - thụ thể gắn với màng (IL-6R) và hai tiểu đơn vị gp130 truyền tín

hiệu. Trong khi gp130 có mặt ở khắp nơi thì IL-6R chủ yếu ở trên bề mặt tế bào gan, bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và một số tế bào lympho. Quá trình viêm cấp tính ở bệnh VKDT có sự tham gia của bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và tế bào nội mô giải phóng IL-6, kèm theo có sự gia tăng bạch cầu trung tính ở trong dịch khớp. Khi IL-6 gắn với IL-6R trên màng tế bào, dẫn đến phản ứng trùng ngưng hai phân tử gp130, tạo thành phức hợp IL-6/IL-6R/gp130 hoạt hóa JAKs (Janus kinases) nội bào [80],[82]. Kháng thể kháng IL-6R ức chế tín hiệu qua cả màng và IL-6R hòa tan. Hệ thống IL-6R bao gồm hai phân tử chức năng: chuỗi liên kết phối tử 80 kDa (IL-6R) và chuỗi truyền tín hiệu nhưng không liên kết phối tử 130 kDa (gp130). IL-6 liên kết với IL-6R bề mặt tế bào, và phức hợp IL-6/IL-6R gây ra quá trình homodimer hóa các phân tử gp130, tiếp theo là sự hình thành phức hợp thụ thể chức năng ái lực cao của IL-6, IL-6R và gp130. Dạng hòa tan của IL-6R (sIL-6R), không có phần IL-6R trong tế bào chất, cũng có khả năng truyền tín hiệu như một thụ thể liên kết phối tử vào các tế bào biểu hiện gp130. Kháng thể kháng IL-6R được nhân bản hóa (mAb kháng IL-6R) ngăn chặn sự gắn kết của IL-6 với cả màng và sIL-6R (Hình 1.8).



Hình 1.8. Cơ chế tác dụng của IL-6 [81]

Trong đợt tiến triển của bệnh IL-6 được cho là yếu tố có ảnh hưởng đến sự thay đổi từ viêm cấp tính sang mãn tính, đánh dấu bằng sự gia tăng bạch cầu đơn nhân. IL-6 liên quan với cả ba quá trình bệnh lý tại chỗ của bệnh VKDT là viêm màng hoạt dịch, phá hủy sụn khớp và bào mòn xương. Phức hợp IL-6/sIL-6R (solute IL-6 receptor - thụ thể IL-6 hòa tan) tăng cường quá trình sản xuất yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGF) từ các tế bào nguyên bào sợi màng hoạt dịch của bệnh nhân VKDT, ngược lại một mình IL-6 không có tác dụng này. Việc giải phóng sIL-6R đóng vai trò chính trong việc điều chỉnh tình trạng viêm cấp tính và mãn tính, nồng độ IL-6 và sIL-6R cao ở dịch khớp của bệnh nhân VKDT có thể làm tăng nguy cơ phá hủy khớp và dính khớp [83].

Ngoài ra, IL-6 còn làm trầm trọng thêm tình trạng viêm màng hoạt dịch khớp do khuếch đại quá trình thâm nhiễm tế bào viêm ở màng hoạt dịch. Để thực hiện vai trò này, IL-6 tăng cường quá trình sản xuất các chemokine như MCP-1 và IL-8 từ các tế bào nội mạc, tế bào mono, tế bào nguyên bào sợi, đồng thời kích thích quá trình sản xuất các phân tử bám dính (Intercellular Adhesion Molecule-1 - ICAM-1) từ các tế bào nội mạc, và làm tăng sự kết dính của các tế bào mono với các tế bào nội mạc [84]. Quá trình di chuyển của các tế bào viêm vào màng hoạt dịch giảm xuống khi ức chế quá trình hình thành tân mạch, do các mạch máu là đường ống để các tế bào viêm di chuyển đến màng hoạt dịch.

IL-6 còn có vai trò kích thích quá trình tăng sinh, phì đại màng hoạt dịch ở các khớp viêm. Người ta thấy có mối quan hệ hai chiều giữa IL-6 và các nguyên bào sợi màng hoạt dịch, tế bào đóng vai trò chủ chốt dẫn đến tình trạng tăng sinh của màng hoạt dịch. Các nguyên bào sợi màng hoạt dịch sản xuất số lượng lớn IL-6 khi có mặt của các cytokin tiền viêm như IL-1, TNF $\alpha$ , và IL-17, ngược lại IL-6 tăng cường quá trình tăng sinh các nguyên bào sợi ở màng hoạt dịch khi có sự hiện diện của sIL-6 [83],[85].

#### ❖ Các yếu tố ảnh hưởng

IL-6 tăng cao trong một số bệnh lý viêm tự miễn như bệnh viêm khớp dạng thấp, viêm khớp tự phát thiếu niên... Ngược lại, glucocorticoid ức chế

quá trình sản xuất và bài tiết IL-6 từ các tế bào lympho Th1 [80],[82]. Ngoài ra, nồng độ IL-6 tăng cao ở bệnh nhân VKDT còn có thể do stress tâm lý. Stress tâm lý làm tăng nồng độ nền của IL-6 ở bệnh nhân VKDT mà không gây tăng ở bệnh nhân thoái hóa khớp [86],[79].

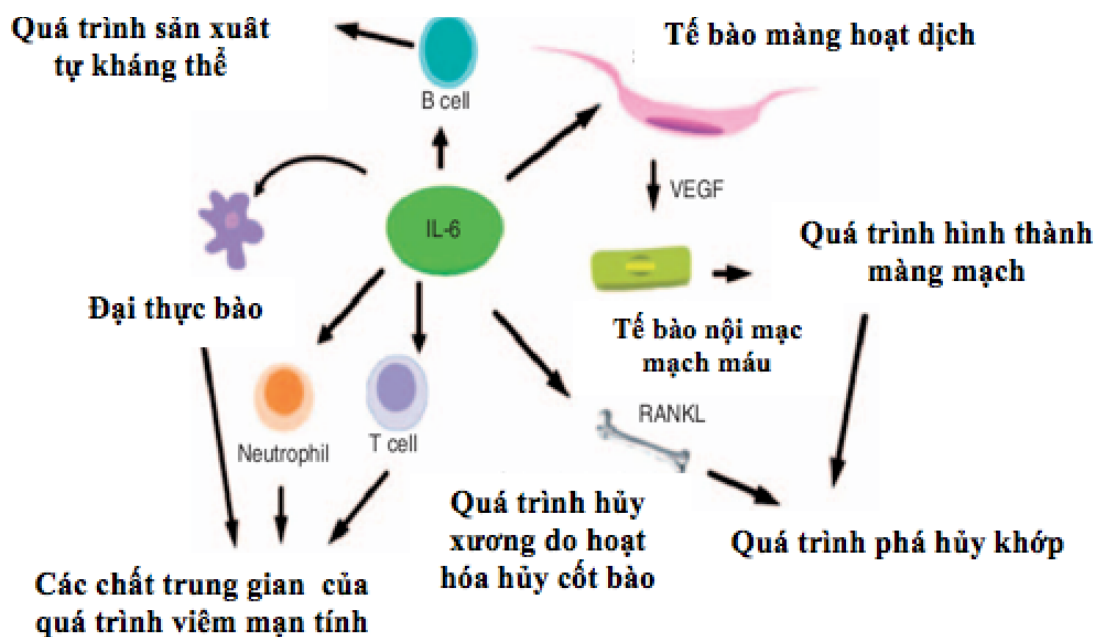
### ***1.3.2. Vai trò của IL-6 trong bệnh tự miễn***

Hệ miễn dịch rất cần thiết cho sự tồn tại của con người, vì nó nhận ra và loại bỏ virus, vi khuẩn và các mầm bệnh lây nhiễm khác. Tuy nhiên, phản ứng miễn dịch quá mức ngược lại có thể gây hại cho sức khỏe, ví dụ như trong các bệnh tự miễn, bệnh viêm khớp dạng thấp. Do đó, hệ miễn dịch là một con dao hai lưỡi. IL-6 là một cytokin đa chức năng có tác động sinh học rộng lớn điều hòa nhiều quá trình bao gồm các đáp ứng viêm cấp tại gan, chuyển hóa sắt, tạo máu, chuyển hóa xương và các bệnh lý tim mạch. IL-6 kích thích tổng hợp cả acid béo của gan và ly giải mô mỡ gây rối loạn lipid máu và tăng nguy cơ các biến cố tim mạch. Bên cạnh đó, IL-6 còn đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của rất nhiều bệnh tự miễn đặc biệt là bệnh viêm khớp dạng thấp. IL-6 ảnh hưởng tới các khớp thông qua việc sản xuất yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (vascular endothelial growth factor- VEGF) góp phần hình thành màng máu màng hoạt dịch pannus, kích thích hủy cốt bào trưởng thành và tăng hoạt hóa, và là chất trung gian trong quá trình viêm mạn tính (tập hợp bạch cầu).

IL-6 gây các triệu chứng toàn thân do cytokin này là tác nhân kích thích chính trong tổng hợp protein viêm giai đoạn cấp [87]. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu còn cho thấy có mối liên quan giữa IL-6 và tình trạng thiếu máu trong bệnh lý viêm. IL-6 tác động trên hệ miễn dịch do đóng vai trò chính trong điều hòa các tác nhân tham gia vào quá trình miễn dịch dịch thể (tế bào B), miễn dịch tế bào (tế bào T), hủy cốt bào. IL-6 có thể duy trì đáp ứng tự kháng thể trong bệnh sinh VKDT thông qua hoạt hóa Th17. Do đó IL-6 đóng góp đáng kể cho cả đáp ứng miễn dịch bình thường và tự miễn dịch. Sự hiểu biết về vai trò của IL-6 trong cơ chế miễn dịch đã mở đường cho sự ra đời những phương pháp điều trị mới các bệnh tự miễn, bệnh VKDT, và các bệnh viêm khác [88].

### 1.3.3. Vai trò IL-6 trong cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm khớp dạng thấp

Cơ chế sinh bệnh của bệnh VKDT bao gồm các phản ứng dịch thể và tế bào phức tạp với sự hình thành vi mạch, phản ứng mạch máu, xâm nhập của tế bào lympho và bạch cầu đơn nhân vào màng hoạt dịch khớp. Các tế bào thâm nhiễm và tế bào hoạt dịch này giải phóng các chất trung gian gây viêm, bao gồm IL-6, cytokin này kéo dài quá trình viêm và phá hủy khớp do tác động lên các loại tế bào miễn dịch khác trong cấu trúc màng hoạt dịch và sụn khớp [89]. Vì IL-6 rất quan trọng trong quá trình trưởng thành của tế bào B và do đó tạo ra các tự kháng thể, cũng như kích thích trực tiếp protein C phản ứng từ tế bào gan, đóng một vai trò quan trọng trong việc tạo ra các tế bào lympho tiền viêm Th17 nên đóng một vai trò quan trọng trong bệnh sinh bệnh VKDT. Ở cấp độ khớp, IL-6 gây ra sự hình thành pannus, kích hoạt tế bào hủy xương và làm trung gian cho viêm màng hoạt dịch mãn tính (Hình 1.9).



**Chú thích:** B-cell: tế bào lympho B; IL-6: Interleukin-6; VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor - yếu tố kích thích tăng trưởng tế bào nội mạc mạch máu; T cell = tế bào lympho T; Neutrophil = tế bào bạch cầu trung tính; RANKL = Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B

Hình 1.9. Các con đường viêm được kích hoạt bởi IL-6 [90]

Nồng độ IL-6 đã được chứng minh tăng rất cao trong dịch khớp ở bệnh nhân VKDT và có vai trò trung gian cho nhiều tác động tại chỗ và toàn thân của bệnh này. Đối với các triệu chứng toàn thân, IL-6 gây thiếu máu, suy giảm trực dưới da - tuyến yên – tuyến thượng thận và loãng xương. IL-6 kích thích các tế bào hủy xương hoạt động làm tăng quá trình tiêu xương, từ đó dẫn đến tiêu xương, hủy khớp và loãng xương ở bệnh nhân VKDT, kích thích gây ra sản xuất protein pha cấp; Protein phản ứng C (CRP), amyloid A huyết thanh, bổ thể C3, fibrinogen, hepcidin và thrombopoietin, nhưng làm giảm sản xuất albumin và cytochrome p450. Khi nồng độ amyloid huyết thanh cao liên tục sẽ làm tăng amyloidosis thứ cấp. IL-6 gây tăng nồng độ hepcidin trong gan, dẫn đến thiếu máu do viêm. IL-6 cũng thúc đẩy sự trưởng thành của megakaryocytes và gây ra thrombopoietin, do đó thúc đẩy sự phát triển và sinh sản tiểu cầu. Nồng độ fibrinogen và tiểu cầu tăng cao trong huyết thanh có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh tim mạch. IL-6 cũng gây tăng sản xuất các yếu tố mô trên các tế bào đơn nhân, thúc đẩy quá trình đông máu [86], [91].

Tại khớp, IL-6 kết hợp trực tiếp với phức hợp thụ thể màng IL-6 và glycoprotein-130 dẫn tới hoạt hóa tế bào viêm như đại thực bào và bạch cầu trung tính từ đó kích hoạt các phản ứng viêm, gây hủy hoại sụn khớp, xương. Sự gia tăng nồng độ IL-6 cũng như nồng độ thụ thể IL-6 dạng hòa tan có liên quan đến mức độ trầm trọng của bệnh và sự tiến triển của bệnh. Trong khớp các tế bào hoạt dịch có thể tự sản xuất IL-6 tại chỗ gây ra tình trạng viêm tiến triển tại các khớp này và trong dịch khớp của những bệnh nhân VKDT có nồng độ cao IL-6 [94, 95]. Dưới tác động của IL-6, các tế bào lympho B sẽ sản xuất ra yếu tố dạng thấp RF, từ đó tạo ra các phức hợp miễn dịch lắng đọng trong khớp và gây tổn thương khớp. IL-6 cũng kích thích các tế bào màng hoạt dịch sản xuất ra yếu tố tăng trưởng mạch máu. Hậu quả của quá trình này là hình thành màng máu màng hoạt dịch gây hủy hoại sụn khớp,

cuối cùng dẫn đến xơ hóa, dính và biến dạng khớp. Bên trong màng hoạt dịch khớp, IL-6 tác động trên các tế bào nội mô mạch máu để thúc đẩy rò rỉ mạch máu trực tiếp hoặc gián tiếp bằng cách gây ra các yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), dẫn đến tràn dịch khớp, sưng khớp và tăng sinh màng hoạt dịch. IL-6 kích thích các nguyên bào xương và màng hoạt dịch để tạo ra các chất kích hoạt thụ thể của yếu tố hạt nhân (NF) -  $\kappa$ B ligand (RANKL), kích hoạt các tế bào hủy xương dẫn đến loãng xương và phá hủy khớp. Chính vì vậy, ức chế receptor của IL-6 sẽ ảnh hưởng trực tiếp đến sự hình thành tế bào hủy xương và làm giảm quá trình hủy xương [96].

Mặc dù nguyên nhân chính xác của bệnh VKDT chưa được xác định, nhưng việc sản xuất quá mức IL-6 có liên quan đến sự phát triển của bệnh. Sự sản sinh quá mức IL-6 dẫn đến rối loạn miễn dịch, rối loạn huyết học, gây ra các phản ứng viêm cấp tính và mãn tính, phá hủy xương và sụn khớp [12]. Do đó, sự ức chế IL-6 có thể là một lựa chọn cho chiến lược điều trị bệnh VKDT và việc hiểu rõ vai trò của IL-6 trong sinh bệnh học VKDT đã mở ra một hướng tiếp cận mới trong điều trị bệnh, đó là điều trị “nhắm đích, làm ức chế các thụ thể IL-6” [84].

#### ***1.3.4. Các nghiên cứu về IL-6 và bệnh viêm khớp dạng thấp trong nước và ngoài nước***

##### ***1.3.4.1. Các nghiên cứu ở nước ngoài***

###### **❖ Các nghiên cứu về nồng độ cytokine IL-6 trong bệnh VKDT**

VKDT là một bệnh lý viêm mạn tính do cơ chế tự miễn dịch, do vậy nghiên cứu vai trò các cytokin tiền viêm trong cơ chế bệnh sinh của bệnh VKDT là một chủ đề được rất nhiều tác giả quan tâm. Có nhiều nghiên cứu về sự thay đổi nồng độ cytokin IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân VKDT, tuy nhiên các kết quả nghiên cứu còn chưa thống nhất, một số quan sát thấy nồng độ IL-6 huyết thanh của bệnh nhân VKDT tăng cao so với những người khỏe mạnh.

Theo các tác giả Chung S.J. và cộng sự (2011), do Prado A.D. và cộng sự (2016), nồng độ IL-6 huyết thanh của bệnh nhân VKDT tăng cao so với người khỏe mạnh [97, 98].

Năm 2016, tác giả do Prado A.D. và cộng sự tiến hành nghiên cứu trên 64 bệnh nhân VKDT, trung bình nồng độ IL-6 huyết thanh của bệnh nhân VKDT cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) [97]. Ngược lại, tác giả Tekeoglu I. và cộng sự (2016) thấy rằng trung bình nồng độ IL-6 huyết thanh của bệnh nhân VKDT là không có sự khác biệt so với người khỏe mạnh [99].

❖ Ứng dụng nghiên cứu IL-6 trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp.

Tocilizumab (TCZ) là một kháng thể đơn dòng IgG1 của người tái tổ hợp gắn với thụ cảm thể của IL-6 dạng hòa tan và trên màng tế bào. IL-6 là một cytokine cần thiết cho sự biệt hoá tế bào B, do đó tocilizumab có thể thay đổi tỷ lệ của các tế bào B trong máu ngoại vi trong điều trị bệnh VKDT. Tuy nhiên, IL-6 cũng đóng một vai trò quan trọng trong sự biệt hoá tế bào T (Th1, Th2, và Th17) và sự hình thành tế bào Treg. Tocilizumab có thể điều trị VKDT qua vai trò trung gian cân bằng Th1/Treg. Thời gian bán thải trừ của tocilizumab là 10 - 13 ngày và truyền tĩnh mạch 4 tuần một lần. Dạng tiêm dưới da mỗi tuần một lần được sử dụng gần đây cho thấy hiệu quả và an toàn khi so sánh tocilizumab (8mg/kg) đường truyền tĩnh mạch. Tocilizumab có hiệu quả trong điều trị bệnh VKDT không đáp ứng đầy đủ với các DMARDs thông thường [100] và cũng hiệu quả trong điều trị các bệnh nhân VKDT thất bại với thuốc ức chế TNF [101].

Năm 2016, Song Li và cộng sự [102] nghiên cứu tác dụng điều trị của chất ức chế thụ thể IL-6 tocilizumab trong bệnh VKDT và cơ chế liên quan của nó trên 30 bệnh nhân VKDT điều trị methotrexate kéo dài ở giai đoạn bệnh hoạt động vừa và nặng, và được điều trị bằng tocilizumab 8 mg/kg/lần tiêm tĩnh mạch mỗi 4 tuần. Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán bệnh VKDT từ 0,5-3 năm và sử dụng methotrexate trong trị liệu hơn 3 tháng. Xét nghiệm



máu ngoại vi được lấy trước và 24 tuần sau khi điều trị tocilizumab. Kết quả cho thấy so với trước khi điều trị, tocilizumab cải thiện đáng kể tình trạng của bệnh nhân, bao gồm chỉ số DAS28, CRP, RF và antiCCP ( $p < 0,01$ ). Ngoài ra, các tác giả cũng chỉ ra rằng các liệu pháp nhắm mục tiêu IL-6 sẽ được áp dụng rộng rãi để điều trị các bệnh qua trung gian miễn dịch khó chữa khác nhau mà không chỉ sử dụng ở mình bệnh VKDT [102].

#### *1.3.4.2. Các nghiên cứu ở Việt Nam*

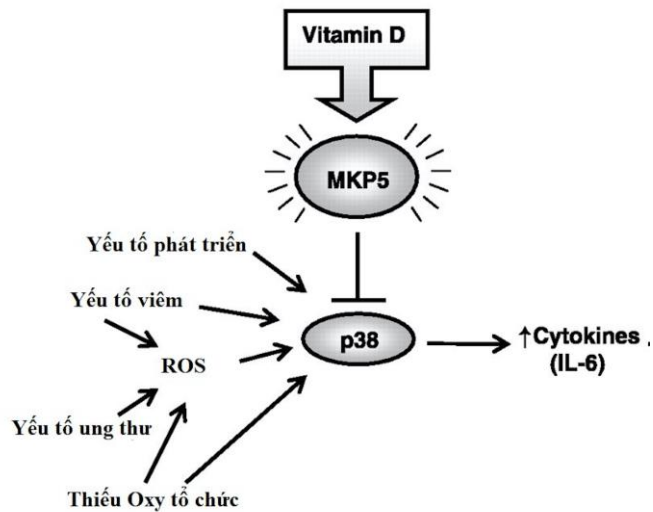
Cho tới nay, ở Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu về bệnh VKDT, tuy nhiên còn ít nghiên cứu về vai trò của nồng độ cytokin IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân VKDT được công bố. Gần đây, kết quả nghiên cứu của hai tác giả Võ Tam và Phạm Thị Thu Trâm (2016) ở 42 bệnh nhân VKDT, có trung bình tuổi đời là  $55,55 \pm 15,25$  (từ 16 đến 84) (năm tuổi), cho thấy trung bình nồng độ IL-6 huyết thanh, được định lượng bằng phương pháp ELISA, của bệnh nhân VKDT là  $36,4 \pm 31,98$  (pg/ml), cao hơn rõ rệt so với những người bình thường, với nồng độ là  $5,37 \pm 3,07$  (pg/mL) [103].

Năm 2019, tác giả Nguyễn Huy Thông và cộng sự tiến hành nghiên cứu nồng độ IL-6, IL-17 và TNF- $\alpha$  huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp nhằm đánh giá mối liên quan giữa nồng độ IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$  huyết thanh với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Kết quả cho thấy nồng độ IL-6, IL-17 và TNF- $\alpha$  huyết thanh không tương quan với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân VKDT, như SLKĐ28, SLKS28, thời gian CKBS, ĐGBN, ĐGBS, nồng độ CRP huyết tương, tốc độ lắng hồng cầu giờ đầu, cũng như với các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo DAS28-CRP, SDAI, CDAI. Sau điều trị chuẩn 03 tháng, nồng độ IL-6 huyết thanh giảm có ý nghĩa thống kê, nhưng không thay đổi nồng độ IL-17 và TNF- $\alpha$  huyết thanh ( $p < 0,001$ ) [104].

#### **1.4. Nghiên cứu đánh giá mối tương quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh với mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp.**

Hiện nay, hầu hết các nghiên cứu về bệnh VKDT dựa trên cơ chế bệnh sinh của bệnh thông qua quá trình phản ứng miễn dịch, trong đó phản ứng viêm và tự miễn đóng vai trò trung tâm trong sự phát triển và tiến triển bệnh VKDT, còn yếu tố di truyền và môi trường gây ảnh hưởng quan trọng. Các yếu tố có thể kích hoạt tế bào Th1 và tăng tiết cytokin bao gồm interleukin-1 (IL-1), IL-6 và TNF- $\alpha$ , các cytokin này rất quan trọng trong vai trò trung gian kích hoạt liên tục các tế bào B và cuối cùng gây ra các tổn thương tại màng hoạt dịch khớp. Theo nghiên cứu của tác giả Chen và cộng sự (2011) [9], vitamin D3(25-OH) làm giảm sản xuất IL-17, IL-6, IL-1 và yếu tố hoại tử khối u-TN (TNF- $\alpha$ ) bằng cách ức chế đáp ứng miễn dịch của tế bào Th1. Ngoài ra, vitamin D3(25-OH) hoạt hóa có thể ức chế tiền chất của các tế bào bạch cầu đơn nhân bằng các hiệu ứng điều chế miễn dịch và ức chế quá trình sản xuất kháng thể của các tế bào B, có liên quan đến hoạt động của bệnh VKDT và tạo ra lợi ích trong điều trị bệnh.

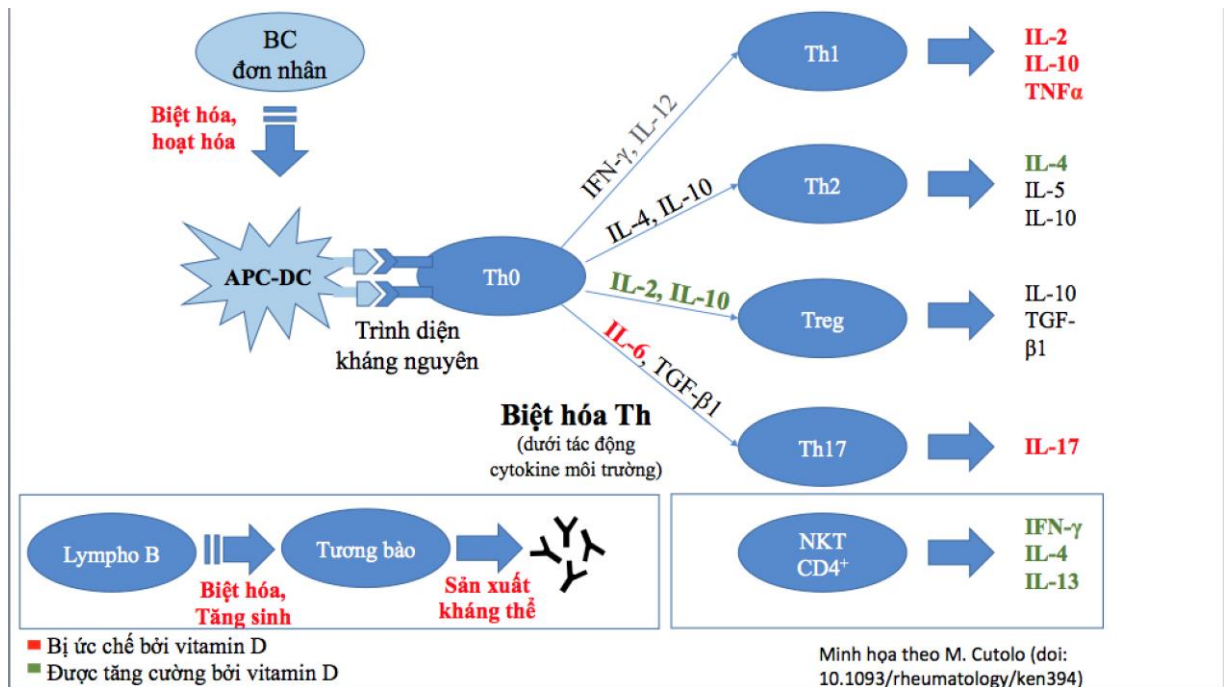
Nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh đã được nhiều tác giả báo cáo là có tương quan nghịch với nồng độ IL-6 huyết thanh trong bệnh VKDT [11],[105]. Năm 2006, Larisa và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu mối liên quan của vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh trong phòng ngừa bệnh ung thư tiền liệt tuyến nhận thấy vitamin D3(25-OH) có khả năng ức chế hoạt động của IL-6 thông qua việc điều chỉnh giảm nồng độ mRNA MKP5 trong tế bào tuyến tiền liệt. Cụ thể, vitamin D3(25-OH) ức chế phân tử p38 bằng cách cảm ứng MAPK phosphatase-1 (MKP1), dẫn đến sự khử phosphoryl hóa của p38 bởi MKP1 do đó giảm hoạt hoá p38 gây giảm sản xuất IL-6 trong các tế bào đích như đại thực bào, bạch cầu đơn nhân...(*Hình 1.10*) [106].



Hình 1.10. Cơ chế vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) ức chế sản xuất IL-6 [106]

Các cơ chế liên quan đến vai trò của vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) trong các phản ứng miễn dịch thì tế bào đuôi gai (DC) là mục tiêu chính cho điều hoà miễn dịch của 1,25 (OH) 2D<sub>3</sub> (là dạng hoạt tính của vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) sau khi được hoạt hoá bởi các enzym ở gan và thận), được biểu thị bằng ức chế sự biệt hóa và trưởng thành các tế bào đuôi gai, ức chế sự biệt hóa của tiền chất bạch cầu đơn nhân thành các tế bào tế bào đuôi gai chưa trưởng thành. 1,25 (OH) 2D<sub>3</sub> ức chế hoạt động của các cytokin đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh VKDT, trong đó có IL-6 gây suy giảm sự hoạt động và biệt hoá của các tế bào miễn dịch như Th1, Th17... dẫn tới giảm sản xuất và hoạt động của các cytokin Il-2, IL-17, TNF-a... Tế bào Th (T hỗ trợ) là các tập hợp các tế bào miễn dịch trợ giúp CD4p (Th1, Th2, Th3-Treg, Th17) có nguồn gốc từ tế bào T; 1,25 (OH) 2D<sub>3</sub> kích thích hoạt hoá các tế bào Treg, Th2 và tăng cường chức năng tế bào diệt tự nhiên (NKT) sản xuất IL-4. Ngoài ra, sự biệt hóa và trưởng thành của tế bào lympho B cũng bị ức chế bởi 1,25 (OH) 2D<sub>3</sub> do đó gây giảm sự tăng sinh và biệt hoá của các tương bào, giảm sự sản xuất các kháng thể, đặc biệt là các tự kháng thể. Bên cạnh đó, tác giả Muhammad M. và cộng sự (2019) cũng cho rằng việc điều hoà hoạt động của IL-6 liên quan với sự biệt hóa và mức độ trưởng thành của tế bào miễn dịch, cytokin và các phân tử tín

hiệu khác, trong đó tế bào Th17 được coi là thành phần quan trọng của phản ứng qua trung gian tự miễn dịch và vitamin D3(25-OH) có vai trò ức chế tác dụng sinh lý của IL-6, đồng thời IL-6 cũng có tác dụng kích thích sản xuất và biệt hoá tế bào Th17 cũng như sự sản xuất IL-17 của nó. Vitamin D3(25-OH) cũng làm giảm nồng độ IL-6 trong tế bào màng hoạt dịch khớp do ức chế sự tăng sinh và sản xuất IL-6 ở các tế bào miễn dịch của bệnh nhân VKDT [10, 11].



Hình 1.11. Mối liên quan của vitamin D và IL-6 trong cơ chế điều hoà miễn dịch [107]

Vitamin D3(25-OH) tác động lên nhiều giai đoạn của đáp ứng miễn dịch, trong đó chủ yếu là quá trình biệt hóa và hoạt hóa các bạch cầu đơn nhân thành các tế bào có năng lực trình diện kháng nguyên cho lympho T (tức các tế bào APC-DC). Vitamin D3(25-OH) cũng có liên quan đến quá trình biệt hóa của Th0 thành các tế bào T hiệu ứng thông qua các cytokin môi trường (cụ thể là tăng cường IL-2 và IL-10, từ đó tăng biệt hóa tế bào Treg; ngược lại ức chế IL-6 gây ra giảm biệt hóa Th17). Vitamin D3(25-OH) cũng tác động lên quá trình sản xuất cytokin của các tế bào T hiệu ứng như giảm sản xuất IL-2, IL-10, TNF  $\alpha$  từ Th1, giảm sản xuất IL-17 từ Th17; hay tăng cường IL-

4 từ Th2. Vitamin D3(25-OH) được cho là cũng ảnh hưởng đến quá trình biệt hóa, sản xuất của lympho B và hoạt động của tế bào NKT. Tác dụng thực của 1,25(OH)2D3 là tăng cường hệ thống miễn dịch bẩm sinh (vai trò bảo vệ) và điều chỉnh giảm hệ thống miễn dịch thu được (có được). Vì vậy, thiếu 25 (OH) D về mặt lý thuyết có thể dẫn đến các bệnh tự miễn dịch...(Hình 1.11)

Mặc dù vai trò của vitamin D3(25-OH) và IL-6 trong bệnh VKDT đã được nhiều tác giả nghiên cứu và đi sâu tìm hiểu từ lâu, tuy nhiên trong những năm gần đây chưa có nhiều nghiên cứu tập trung vào đánh giá mối liên quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh trong các bệnh tự miễn đặc biệt ở bệnh VKDT. Tại Việt Nam còn ít nghiên cứu về sự biến đổi của IL-6 ở bệnh nhân VKDT và vai trò của vitamin D3 (25-OH) huyết thanh trong bệnh VKDT cũng như cũng như mối liên quan của nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh trong hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp.

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Cơ xương khớp - Bệnh viện Bạch Mai
- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 12 năm 2015 đến tháng 12 năm 2020

#### 2.2. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 79 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và 34 người khỏe mạnh.

##### 2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

\* Nhóm bệnh:

Bệnh nhân được điều trị nội trú và ngoại trú tại khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 12 năm 2015 đến tháng 12 năm 2020 và đáp ứng được các tiêu chuẩn sau:

- Bệnh nhân > 18 tuổi, được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp theo tiêu chuẩn ACR 1987 hoặc tiêu chuẩn EULAR/ACR 2010 [22]
- Bệnh nhân viêm khớp dạng thấp giai đoạn I, II, III, IV theo phân loại của Steinbrocker.
- Bệnh nhân có chỉ định điều trị thuốc cơ bản methotrexate:
  - + Không có tổn thương phổi kẽ
  - + Không có chống chỉ định của thuốc
  - + Bệnh nhân đồng ý điều trị bằng methotrexate
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, tuân thủ điều trị.
- Chỉ số DAS28-CRP  $\geq 2,6$ .
- Bệnh nhân đồng ý tuân thủ điều trị theo phác đồ điều trị chuẩn dùng methotrexate và các thuốc chống viêm NSAIDs hoặc corticoid theo quy định điều trị thống nhất.

\* Nhóm chứng:

- Người khỏe mạnh đi khám sức khỏe, không mắc bệnh mạn tính hoặc cấp tính, độ tuổi từ 18 đến 70 tuổi.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

\* Quy trình điều trị:

- Thời điểm trước điều trị bắt đầu nghiên cứu trên 79 bệnh nhân VKDT và 34 người khỏe mạnh làm nhóm chứng.

- Trong quá trình điều trị chọn ra 31 bệnh nhân VKDT để theo dõi dọc theo giai đoạn. 31 bệnh nhân này là những đối tượng nhập viện ở đợt bệnh hoạt động mạnh tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0), tuân thủ điều trị chuẩn và đáp ứng được yêu cầu của nghiên cứu là theo dõi đủ các mốc thời gian nghiên cứu đưa ra sau 3 tháng (T3) và sau 6 tháng (T6) theo một mẫu thống nhất. Cụ thể:

+ Liều dùng methotrexate 10mg - 20mg/ tuần

+ Kiểm soát liều thuốc corticoid ổn định: corticoid liều từ 4mg-32mg/ngày (tính theo prednisolon) hoặc

+ Thuốc chống viêm NSAIDs: bệnh nhân dùng một trong các thuốc sau: diclofenac 75mg/ ngày; meloxicam 7,5- 15mg/ ngày....

- Bệnh nhân không bỏ sung các chế phẩm vitamin D ở thời điểm trước nghiên cứu, sau 3 tháng và sau 6 tháng nếu xét nghiệm có thiếu vitamin D3(25-OH) trong huyết thanh.

- Trong suốt quá trình thực hiện, nếu bệnh nhân xuất hiện các tác dụng phụ của thuốc như: tăng men gan, hạ bạch cầu, suy thận,...dừng lại và loại khỏi nghiên cứu.

### **2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

- Bệnh nhân có chống chỉ định của methotrexat:

+ Hạ bạch cầu, suy gan, suy thận, tổn thương phổi mạn tính.

+ Bệnh nhân có thai hoặc dự định có thai trong vòng 6 tháng sau khi điều trị hoặc đang cho con bú.

- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu hoặc bỏ nghiên cứu..

- Bệnh nhân không tuân thủ đúng liều methotrexat và thuốc chống viêm, giảm đau theo quy định trong nghiên cứu.

- Bệnh nhân VKDT đã hoặc đang dùng các tác nhân sinh học như thuốc ức chế thụ cảm thể IL-6 (tocilizumab), thuốc ức chế IL-17 (secukinumab)

- Đối tượng nghiên cứu mắc bệnh ảnh hưởng tới nồng độ các cytokine huyết thanh như các bệnh nhiễm trùng, các bệnh ác tính, các bệnh lý nội khoa nặng, cấp tính, các bệnh lý mạn tính (đái tháo đường, viêm gan vi-rút B, C...)

## **2.3. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.3.1. Thiết kế nghiên cứu**

\* Nghiên cứu mô tả, tiến cứu, theo dõi dọc.

Tất cả các bệnh nhân VKDT đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được thăm khám tại ba thời điểm: bắt đầu nghiên cứu (79 bệnh nhân) ở thời điểm trước điều trị, trong quá trình điều trị chọn ra 31 bệnh nhân VKDT để theo dõi dọc. 31 bệnh nhân này là những đối tượng nhập viện ở đợt bệnh hoạt động mạnh tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0), tuân thủ điều trị tuyệt đối và đáp ứng được yêu cầu của nghiên cứu là theo dõi đủ các mốc thời gian nghiên cứu đưa ra sau 3 tháng (T3) và sau 6 tháng (T6). Tại mỗi thời điểm các bệnh nhân nghiên cứu đều được thăm khám lâm sàng, xét nghiệm máu, RF, antiCCP, nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh và nồng độ IL-6 huyết thanh.

Nghiên cứu kiểm soát chặt chẽ sự tuân thủ điều trị theo phác đồ của bệnh nhân, trong quá trình theo dõi các giai đoạn, bệnh nhân không tuân thủ đúng liều methotrexate và liều thuốc chống viêm, giảm đau theo quy định đã nêu trong mục tiêu chuẩn chọn sẽ bị loại bỏ khỏi nghiên cứu.



Phương pháp thu thập số liệu: Hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng, chụp X-quang khớp, làm xét nghiệm máu, xét nghiệm nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh, IL-6 huyết thanh. Các thông tin về kết quả nghiên cứu được thu thập theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất (phần phụ lục).

### **2.3.2. Phương pháp chọn mẫu**

Bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu được áp dụng theo công thức tính cỡ mẫu cho giá trị trung bình:

$$n = \frac{Z^2_{1-\frac{\alpha}{2}} \cdot \sigma^2}{\varepsilon^2 \mu^2}$$

Theo phần mềm tính cỡ mẫu HSS 1.0 (<http://comau.tk>)

Trong đó: n: cỡ mẫu

Z = 1,96 (độ tin cậy 95%)

ε: mức sai số tương đối (0,07)

σ : độ lệch chuẩn

μ: trung bình quân thể (NC thử 25,18).

Theo công thức tính được n = 68. Trên thực tế nghiên cứu có 79 bệnh nhân VKDT vào nghiên cứu.

### **2.3.3. Quy trình nghiên cứu**

#### **2.3.3.1. Trước khi vào điều trị**

\* Bệnh nhân được hỏi, khám lâm sàng thu thập các chỉ tiêu nghiên cứu theo mẫu bệnh án thống nhất (*phụ lục*), từ thời điểm bắt đầu nghiên cứu, với các chỉ tiêu như sau:

- + Tuổi, giới, nghề nghiệp.
- + Thời gian mắc bệnh, tuổi khởi phát bệnh.
- + Các bệnh lý kèm theo.

+ Các thuốc sử dụng trước khi vào nghiên cứu: glucocorticoid, methotrexate, sulfasalazine, HCQ, chloroquine, NSAIDs, các thuốc sinh học, thuốc đông y dạng bột, viên hoàn, dạng nước chế biến sẵn.

+ Thời gian cứng khớp buổi sáng.

+ Số lượng khớp sưng, số lượng khớp đau theo DAS28 [108].

+ Hỏi đánh giá của bệnh nhân về mức độ ảnh hưởng của tình trạng viêm khớp đến sức khỏe hiện tại, bằng thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh (Visual Analogue Scale - VAS)

+ Đánh giá của bệnh nhân (ĐGBN) và bác sỹ (ĐGBS) về mức độ ảnh hưởng của tình trạng viêm khớp đến sức khỏe hiện tại.

+ Công thức máu ngoại vi, tốc độ lắng hồng cầu (TĐLHC) giờ đầu.

+ Sinh hóa máu: nồng độ ure, creatinine, glucose, AST, ALT, CRP huyết tương.

+ Yếu tố dạng thấp (RF) huyết thanh và nồng độ anti-CCP huyết tương.

+ Chụp X quang bàn tay hai bên tư thế thẳng.

+ Nồng độ IL-6, vitamin D3(25-OH) huyết thanh.

+ Các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh VKDT thấp bao gồm: DAS28-CRP, SDAI [30], CDAI [30].

\* Phân nhóm bệnh nhân nghiên cứu: Chia bệnh nhân nghiên cứu thành ba nhóm theo mức độ hoạt động bệnh (HĐB) được xác định bằng chỉ số DAS28-CRP:

+ Nhóm 1: có mức độ HĐB nhẹ ( $2,6 \leq \text{DAS28-CRP} < 3,2$ )

+ Nhóm 2: có mức độ HĐB trung bình ( $3,2 \leq \text{DAS28-CRP} \leq 5,1$ );

+ Nhóm 2: có mức độ HĐB mạnh ( $\text{DAS28-CRP} > 5,1$ ).

\* Điều trị : bệnh nhân VKDT được điều trị theo phác đồ chuẩn theo khuyến cáo của Hội Thấp khớp học Mỹ và Hội Thấp khớp học Việt Nam trong thời gian 3 tháng, 6 tháng.

\* Thời điểm thu thập các chỉ tiêu nghiên cứu được thực hiện ở lần khám đầu tiên, khi bệnh nhân vào viện điều trị, hoặc đến khám tại khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai, trước khi điều trị.

\* Các kết quả xét nghiệm lấy ở thời điểm trước khi vào điều trị (T0), cùng với thời điểm khảo sát các chỉ tiêu lâm sàng.

#### 2.3.3.2. Theo dõi và đánh giá sau khi điều trị chuẩn

Sau khi nghiên cứu trên 79 bệnh nhân VKDT ở thời điểm trước điều trị, chúng tôi chọn ra 31 bệnh nhân VKDT theo dõi dọc. 31 bệnh nhân này là những đối tượng nhập viện ở đợt bệnh hoạt động mạnh tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0), tuân thủ điều trị chuẩn và đáp ứng được yêu cầu của nghiên cứu là theo dõi đủ các mốc thời gian nghiên cứu đưa ra sau 3 tháng (T3) và sau 6 tháng (T6).

\* Các chỉ tiêu theo dõi, đánh giá:

+ Các chỉ tiêu lâm sàng: số lượng khớp đau, khớp sưng trong 28 khớp ngoại vi, thời gian cứng khớp buổi sáng, đánh giá của bác sỹ và bệnh nhân về mức độ ảnh hưởng của tình trạng viêm khớp đến sức khỏe hiện tại.

+ Các xét nghiệm máu thường quy: bao gồm công thức máu, tốc độ máu lắng giờ đầu, nồng độ glucose, ure, creatinine, AST, ALT, nồng độ CRP huyết tương.

+ Nồng độ IL-6, vitamin D3(25-OH) huyết thanh.

+ Chụp X quang tim phổi thường quy.

+ Các chỉ số đánh giá HDB: DAS28-CRP, SDAI, CDAI.

+ Các tác dụng ngoại ý của các thuốc điều trị.

\* Thời điểm đánh giá:

Theo khuyến cáo của Hội thấp khớp học châu Âu (EULAR 2016), bệnh nhân VKDT hoạt động cần được đánh giá thường xuyên (mỗi 01 đến 03 tháng 1 lần). Nên thay đổi phác đồ điều trị nếu không cải thiện sau 03 tháng điều trị hoặc không đạt mục tiêu điều trị sau 06 tháng điều trị [109]. Do vậy, nghiên cứu này chọn các thời điểm để đánh giá bệnh nhân VKDT như sau:

+ Sau điều trị 3 tháng, 6 tháng đánh giá các chỉ tiêu lâm sàng, cận lâm sàng thường quy, định lượng nồng độ IL-6, vitamin D3(25-OH) huyết thanh.

+ Các chỉ tiêu được thu thập theo mẫu bệnh án thống nhất (*phụ lục*).

#### **2.3.4. Phương pháp thu thập số liệu**

- ❖ Các chỉ tiêu lâm sàng (*mục 2.3.3.1*)
- ❖ Các xét nghiệm thường quy (*mục 2.3.3.1*)
- ❖ Các xét nghiệm đặc biệt

- Nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh

Nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh được định lượng theo phương pháp miễn dịch kiểu cạnh tranh, sử dụng công nghệ điện hóa phát quang (ECLIA), thực hiện tại Khoa Hoá sinh, Bệnh viện Bạch Mai.

- Nồng độ IL-6 huyết thanh

Nồng độ IL-6 huyết thanh được định lượng bằng phương pháp điện hóa phát quang (ECLIA), sử dụng bộ kit và hệ thống máy cobas 8000 của hãng Roche chế tạo và cài đặt, thực hiện tại Khoa Hoá sinh, Bệnh viện Bạch Mai.

#### **2.3.5. Các xét nghiệm thường quy**

- Bilan viêm:

+ Tốc độ máu lắng: Tốc độ máu lắng được làm theo phương pháp Westergren bằng máy Monitor 100 của hãng Electa Lab (Italia), tăng khi tốc độ máu lắng giờ đầu trên 15mm ở nam và trên 20mm ở nữ.

Nồng độ CRP huyết tương: được tiến hành tại khoa Sinh hoá, Bệnh viện Bạch Mai theo phương pháp miễn dịch đo độ đục bằng máy AU 640 của hãng Olympus, nồng độ CRP > 0,5mg/dl được coi là tăng.

- Xét nghiệm miễn dịch:

+ Yếu tố dạng thấp huyết thanh: được thực hiện tại khoa Sinh hoá, Bệnh viện Bạch Mai theo phương pháp đo độ đục, nồng độ trên 14IU/mL được coi là dương tính.

+ Xét nghiệm antiCCP: được thực hiện tại khoa Sinh hóa, Bệnh viện Bạch Mai : nồng độ trên 20U/mL được coi là dương tính.

- Chụp X quang:

Chụp X quang bàn tay hai bên ở tư thế thẳng, cho 79 bệnh nhân VKDT nghiên cứu ở thời điểm trước khi điều trị, tại khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Bạch Mai.

### **2.3.6. Phương pháp xét nghiệm IL-6**

❖ Vật liệu xét nghiệm

\* Chuẩn bị mẫu xét nghiệm theo các bước như sau:

+ Lấy 3 ml máu tĩnh mạch của các đối tượng nghiên cứu cho vào ống xét nghiệm không có chất chống đông.

+ Sau khi lấy mẫu đưa đến phòng xét nghiệm trong vòng 30 phút.

+ Để trong tủ âm 37 độ cho tới khi co cục máu. Ly tâm với tốc độ từ 3500 đến 5000 vòng/phút x 10 phút.

+ Tách huyết thanh và lưu tủ -80<sup>0</sup> C đến khi làm xét nghiệm định lượng IL-6.

+ Rã đông trước khi định lượng IL-6 01 lần bằng cách để trong ngăn mát của tủ lạnh trong 12 giờ, sau đó các mẫu được để ở nhiệt độ phòng trong 10 phút đến khi xét nghiệm.

+ Các mẫu bị hỏng, mẫu xét nghiệm bị vỡ hồng cầu, không đủ số lượng huyết thanh để định lượng IL-6, được loại ra khỏi quá trình xét nghiệm.

\* Các hoá chất và sinh phẩm xét nghiệm, hệ thống máy cobas 8000 và phần mềm điều khiển đi kèm do hãng Roche cung cấp tại khoa Hoá sinh, Bệnh viện Bạch Mai với số lô/ mã kit xét nghiệm của IL-6 là 36459901/05109442190; của IL-6 CalSet là 39331301/05109469190.

+ Các vật liệu và thiết bị labo phụ trợ khác như máy lắc, máy hút chân không, các loại pipét, đầu pipét, giấy bạc, giấy thấm, nước cất, ống nghiệm đều đạt tiêu chuẩn quốc tế được cung cấp từ chính hãng sản xuất.

#### ❖ Phương pháp định lượng IL-6 [110]

Theo nguyên lý miễn dịch kiểu Sandwich bằng phương pháp điện hóa phát quang (ECLIA). Tổng thời gian của phản ứng 18 phút.

- Thời gian ủ đầu tiên: mẫu bệnh phẩm được ủ với kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng IL-6 đã được đánh dấu biotin.

- Thời gian ủ thứ hai: Sau khi thêm kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng IL-6 được đánh dấu phức hợp ruthenium và các vi hạt phủ streptavidin, kháng thể tạo thành phức hợp bắt cặp với kháng nguyên của mẫu.

- Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đôi từ được bắt giữ trên bề mặt của điện cực. Những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch ProCell/ProCell M. Một dòng điện một chiều cho vào điện cực sẽ tạo nên sự phát quang hóa học được đo bằng bộ khuếch đại quang tử.

Kết quả được tính toán dựa vào đường cong chuẩn thu được bằng cách chuẩn 2 điểm và đường cong gốc được cung cấp từ nhà sản xuất. Nồng độ chất cần định lượng tỷ lệ thuận với cường độ ánh sáng thu được.

❖ Giá trị tham chiếu: <7 pg/ml

### ***2.3.7. Phương pháp xét nghiệm vitamin D3(25-OH)***

#### **❖ Nguyên lý**

Định lượng theo phương pháp miễn dịch kiểu cạnh tranh, sử dụng công nghệ điện hóa phát quang (ECLIA). Tổng thời gian phân tích một mẫu khoảng 18 phút.

- Giai đoạn ủ thứ nhất: vitamin D3(25-OH) trong mẫu bệnh phẩm cạnh tranh với biotin có gắn vitamin D trong phức hợp trong thuốc thử R2 (gồm biotin-vitamin D/polyclonal vitamin D3(25-OH) - Kháng thể đặc hiệu có gắn ruthenium). Phần còn lại của phức hợp phụ thuộc vào nồng độ chất phân tích trong mẫu.

- Giai đoạn ủ thứ hai: Sau khi cho thêm các vi hạt được bao phủ bởi streptavidin. Phức hợp được gắn kết vào pha rắn do sự tương tác giữa biotin và streptavidin.

Phức hợp phản ứng được đưa vào buồng đo. Tại đây các vi hạt được giữ lại bằng từ tính trên bề mặt điện cực. Những chất thừa được rửa đi bằng procell. Dùng một dòng điện một chiều tác động vào điện cực nhằm kích thích phát quang và cường độ tín hiệu ánh sáng phát ra có thể đo được bằng bộ phận nhân quang.

Kết quả được tính toán dựa vào đường cong chuẩn thu được bằng cách chuẩn 2 điểm và đường cong gốc được cung cấp từ nhà sản xuất. Nồng độ chất cần định lượng tỷ lệ thuận với cường độ ánh sáng thu được.

#### **❖ Lấy bệnh phẩm:**

Bằng mẫu ống nghiệm có chất chống đông EDTA và mang đi ly tâm. Mẫu bệnh phẩm sau khi ly tâm tách huyết tương, huyết thanh được tiến hành phân tích trong vòng 2h.

## ❖ Phương tiện

- Máy ly tâm.

- Thực hiện xét nghiệm vitamin D3(25-OH) trên máy Architect i2000sr của hãng Abbott tại khoa Hoá sinh, Bệnh viện Bạch Mai.

- ❖ Giá trị tham chiếu: 50 - 80 nmol/L (20-30 ng/mL).

- ❖ Nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh trong nghiên cứu được phân loại theo Holick (2007) [67].

- < 20 ng/ ml : thiếu nặng.

- 21- 29 ng/ ml : thiếu nhẹ

- $\geq 30$  ng/ml : tối ưu.

**2.3.8. Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu**

- ❖ Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm khớp dạng thấp

Theo Hội Thấp khớp học Mỹ 1987 (American College of Rheumatology - ACR 1987) [22], EULAR/ACR 2010 [23],[24],[25]

- ❖ Tiêu chuẩn đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân VKDT

Sử dụng chỉ số DAS28-CRP [108], CDAI, SDAI đánh giá mức độ hoạt động bệnh (HDB) và chia bệnh nhân VKDT thành ba nhóm:

- + Nhóm 1: Bệnh hoạt động bệnh nhẹ ( $2,6 \leq \text{DAS28} < 3,2$ ):

- + Nhóm 2: Bệnh hoạt động bệnh trung bình ( $3,2 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$ ):

- + Nhóm 3: Bệnh hoạt động mạnh ( $\text{DAS28} > 5,1$ )

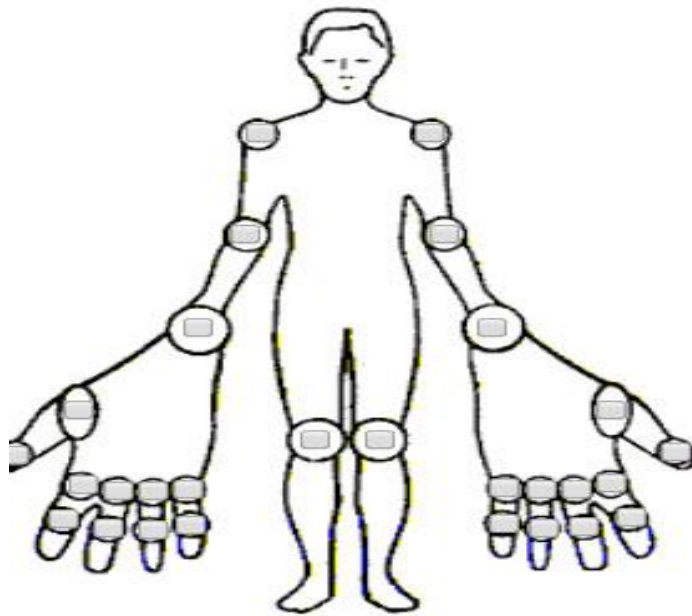
- ❖ Tiêu chuẩn đánh giá đạt mục tiêu điều trị

- \* So sánh tại thời điểm trước và sau điều trị các chỉ số:

- + Thời gian cứng khớp buổi sáng: được tính từ thời điểm bệnh nhân thức dậy, nắm tay khó đến khi bệnh nhân nắm tay được bình thường. Thời gian này càng ngắn thì mức độ cải thiện sau điều trị càng tốt.



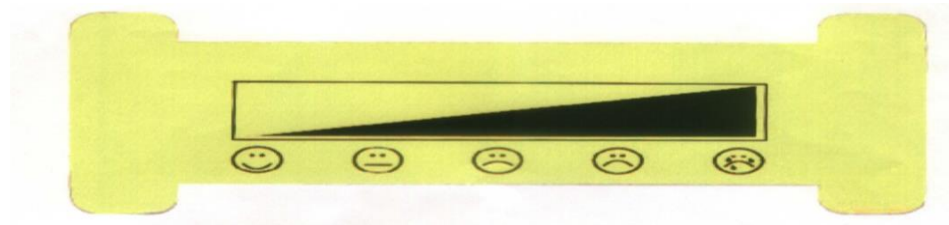
- + Tình trạng viêm trên xét nghiệm: Tốc độ máu lắng giờ đầu, protein C phản ứng (CRP) càng giảm thì hiệu quả điều trị càng tốt.
- + Số lượng khớp đau, khớp sưng được tính trên 28 khớp ngoại vi theo DAS28 (2 khớp vai, 2 khớp khuỷu, 2 khớp cổ tay, 10 khớp bàn ngón tay, 10 khớp liên đốt gần bàn tay và 2 khớp gối) (hình 2.1) [108].
- + Khớp sưng được xác định bởi bác sĩ, khi bác sĩ phát hiện bệnh nhân có tình trạng tăng kích thước của khớp do sưng phần mềm hoặc tràn dịch khớp [28],[111].
- + Số lượng khớp sưng chia thành ba nhóm, sưng 1 khớp (monoarticular), sưng vài khớp (oligoarticular) từ 2 đến 4 khớp và sưng nhiều khớp (polyarticular) ( $\geq 5$  khớp) [12].



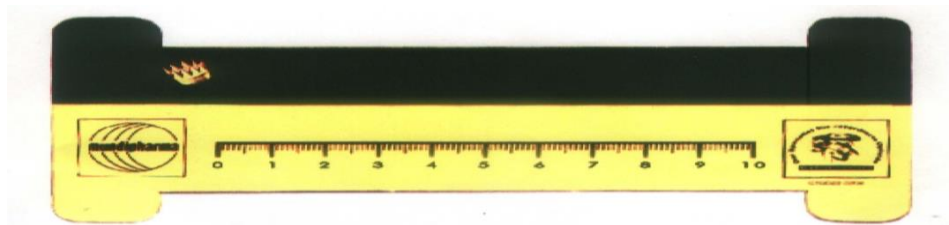
*Hình 2.1. Vị trí 28 khớp ngoại vi để xác định số lượng khớp sưng và số lượng khớp đau [108]*

- + Mức độ đau/mức độ bệnh được đánh giá trên thang nhìn bằng thước đo (VAS: Visual Analog Scale). Thang điểm VAS là thang điểm đánh giá cường độ đau theo cảm giác chủ quan của bệnh nhân, điểm VAS càng giảm thì mức độ cải thiện bệnh tốt.

Thang nhìn được trình bày trên một cái thước có 2 mặt. Một mặt có đường kẻ và chia vạch từ 0 đến 100 (tương đương với 100 mm). Mặt bên kia được ghi dấu ở hai đầu của đường thẳng tương ứng với đường thẳng ở mặt trước là: không đau/bệnh khởi tương ứng với số 0; mức độ đau nhất/bệnh nặng nhất có thể tưởng tượng được tương ứng với 100. Khi đánh giá mức độ đau/mức độ bệnh, bệnh nhân chỉ được nhìn thấy mặt sau (không có số) và tự đánh giá mức độ đau và kéo thước đến mức độ đau/mức độ bệnh mà bệnh nhân tự đánh giá. Thày thuốc sẽ đối chiếu với con số ở mặt trước của thước để xác định mức độ đau từ 0 - 10 [112].



Mặt trước của thước



Mặt để bác sỹ quan sát

Hình 2.2. Thước đánh giá thang điểm đau VAS [34]

Đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS (đã trình bày phần tổng quan, mục 1.1.5.1).

Có hai loại tiêu chuẩn đánh giá đợt tiền triển thường được sử dụng nhiều nhất trên lâm sàng. Đó là tiêu chuẩn theo EULAR và theo DAS .

\* **Điểm mức độ hoạt động bệnh theo DAS 28 [27]**

Các chỉ số kết hợp thường qui đánh giá mức độ hoạt động bệnh

**DAS28 (CRP/ESR)** (Disease Activity Score (C-Reactive Protein/Erythrocyte Sediment Rate)) [47]:

$$\text{DAS28} = 0,56\sqrt{(\text{Số khớp đau})} + 0,28\sqrt{(\text{Số khớp sưng})} + 0,70 \ln(\text{CRP/ESR}) + 0,014.VAS$$

- Số khớp sưng, số khớp đau: trong 28 khớp (hai khớp vai, hai khớp khuỷu, hai khớp cổ tay, 10 khớp bàn ngón tay, 10 khớp liên đốt gần bàn tay, hai khớp gối).

- CRP: đơn vị mg/L hoặc ESR: đơn vị mm/h.

Đánh giá (đã trình bày phần tổng quan, mục 1.1.5.2).

\* **SDAI** (Simplified Disease Activity Index) [51]

$$\text{SDAI} = \text{Số khớp đau} + \text{Số khớp sưng} + \text{PtGA} + \text{PhGA} + \text{CRP}$$

\* **CDAI** (Clinical Disease Activity Index): tương tự như SDAI nhưng không tính CRP [51]

$$\text{CDAI} = \text{Số khớp đau} + \text{Số khớp sưng} + \text{PtGA} + \text{PhGA}$$

- Số khớp sưng, số khớp đau: trong 28 khớp (hai khớp vai, hai khớp khuỷu, hai khớp cổ tay, 10 khớp bàn ngón tay, 10 khớp liên đốt bàn tay, hai khớp gối).
- PtGA: đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân (căn cứ VAS 0 - 10 cm).
- PhGA: đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bác sỹ (căn cứ VAS 0 - 10 cm).
- CRP: đơn vị mg/dL.

Đánh giá (đã trình bày phần tổng quan, mục 1.1.5.2).

### 2.3.9. Xử lý số liệu

\* Các số liệu thu được đã được xử lý theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm thống kê SPSS 18.0 và EpiCalc 2000.

\* Số liệu được trình bày dưới dạng trung bình ( $\bar{X}$ )  $\pm$  độ lệch chuẩn (SD), giá trị nhỏ nhất (min), giá trị lớn nhất (max), tỷ lệ phần trăm.

\* Các thuật toán thống kê sử dụng trong nghiên cứu:

+ So sánh hai trung bình của hai nhóm bằng kiểm định T không ghép cặp (Independent-Samples T Test), các giả định là các quan sát độc lập, phương sai đồng nhất và phân bố chuẩn.

+ So sánh hai trung bình lặp lại bằng kiểm định T ghép cặp, các giả định là các quan sát độc lập, phương sai đồng nhất và phân bố chuẩn.

+ So sánh hai tỷ lệ bằng kiểm định chi bình phương ( $\chi^2$ ), các giả định là quan sát độc lập.

+ Đánh giá liên quan giữa hai biến liên tục có phân bố chuẩn sử dụng hệ số tương quan Pearson's, nếu không có phân bố chuẩn sử dụng hệ số tương quan Spearman's.

+ Sự khác biệt giữa hai trung bình, hai trung vị, hai tỷ lệ phần trăm có ý nghĩa khi  $p < 0,05$  [113].

\* Hệ số tương quan r:

. $ r  < 0,3$	: Ít tương quan
. $0,3 \leq  r  < 0,5$	: Tương quan mức độ vừa
. $0,5 \leq  r  < 0,7$	: Tương quan khá chặt
. $ r  \geq 0,7$	: Tương quan chặt chẽ
. $r > 0$	: Tương quan thuận
. $r < 0$	: Tương quan nghịch.

\* Xác định giá trị bình thường (cut-off) của nồng độ IL-6 huyết thanh:

Nghiên cứu sử dụng đường cong ROC (Receiver Operating Curve) để chọn điểm giới hạn tối ưu cho kết quả xét nghiệm, đánh giá độ chính xác chẩn đoán của xét nghiệm và so sánh mức độ hữu ích của các xét nghiệm [130]. Giá trị bình thường (cut-off) của nồng độ IL-6 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân VKDT và nhóm chứng trong nghiên cứu được xác định bằng đường cong

ROC. Diện tích dưới đường cong ROC cung cấp một thước đo về hiệu suất tổng thể của xét nghiệm chẩn đoán. Khi diện tích dưới đường cong (Area Under the Curve -AUC) lớn hơn 0,5; dùng chỉ số thống kê Youden's J (Youden's index) để xác định ngưỡng bình thường (cut-off) của nồng độ IL-6. Chỉ số J là giá trị lớn nhất của tổng độ nhạy và độ đặc hiệu trừ đi 1:  $J = \max(\text{Se} + \text{Sp} - 1)$ .

#### **2.4. Đạo đức trong nghiên cứu**

\* Các đối tượng nghiên cứu được giải thích đầy đủ và tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

\* Các xét nghiệm phục vụ cho nghiên cứu, bệnh nhân không mất chi phí. Riêng xét nghiệm IL-6 huyết thanh nghiên cứu sinh tự chi trả.

\* Thông tin về các đối tượng tham gia nghiên cứu được giữ bí mật.

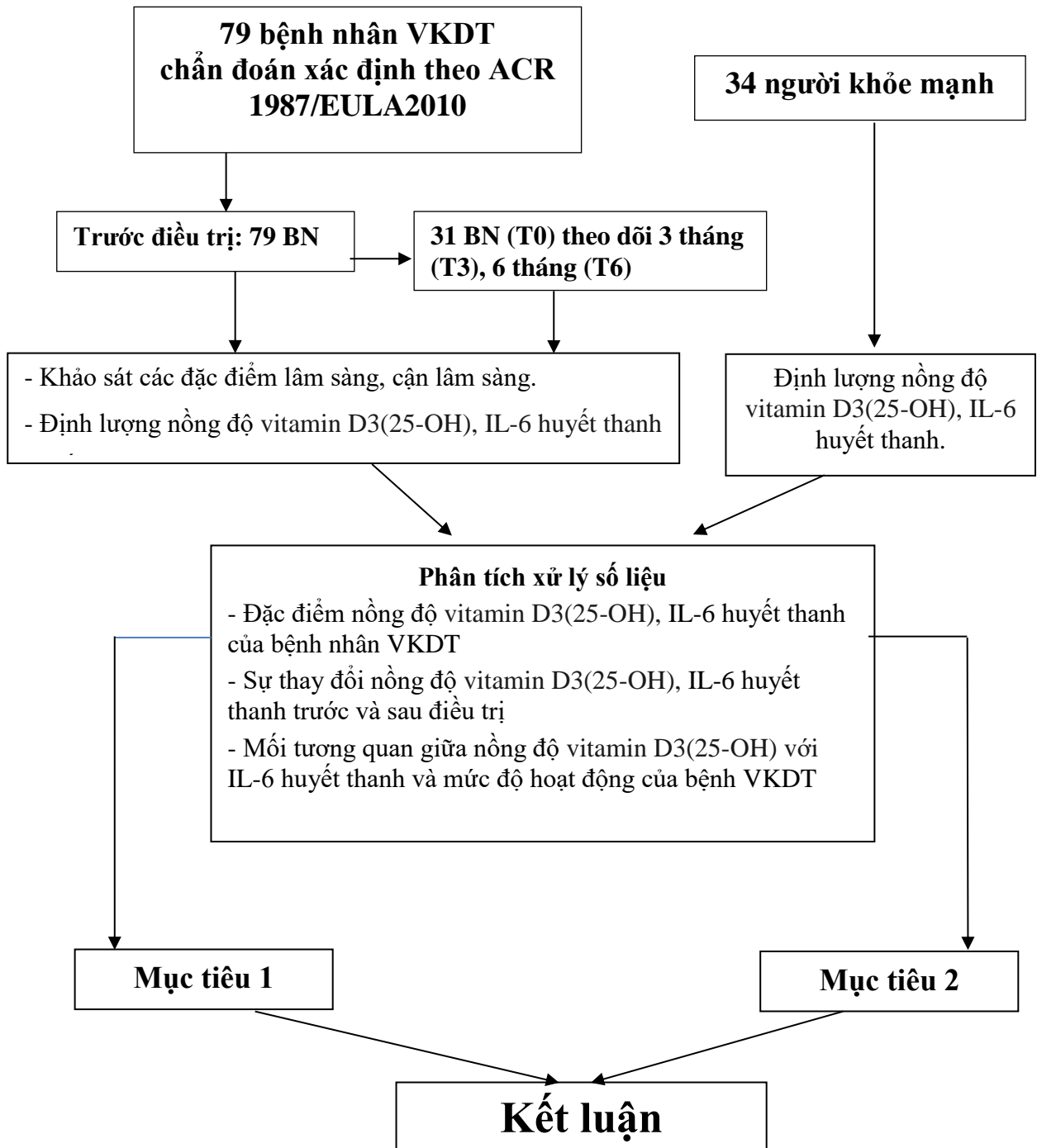
\* Quy trình nghiên cứu không làm gián đoạn hoặc cản trở quá trình chăm sóc điều trị thường qui cho bệnh nhân.

\* Nghiên cứu được sự đồng ý của lãnh đạo khoa Cơ xương khớp, khoa Huyết học, khoa Hoá sinh Bệnh viện Bạch Mai.

\* Kết quả nghiên cứu được thông báo cho bác sỹ điều trị và lãnh đạo khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai.

\* Quy trình nghiên cứu thực hiện nghiêm túc các qui định về đạo đức nghiên cứu của Bộ Y tế.

## 2.5. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu



Hình 2.3. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

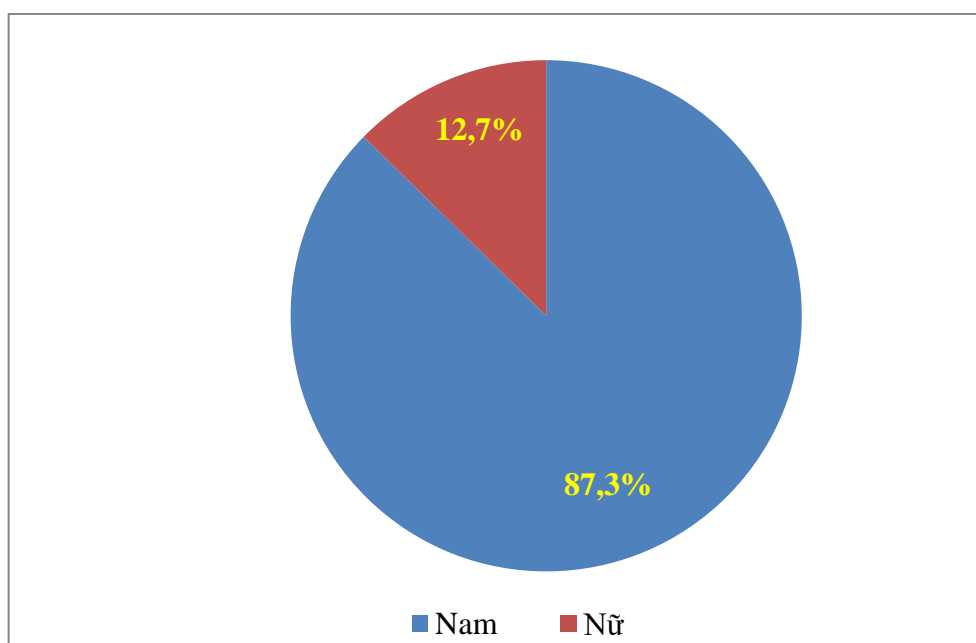
## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện trong thời gian từ tháng 12 năm 2015 đến tháng 12 năm 2020, trên đối tượng 79 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và 34 người khỏe mạnh làm nhóm chứng. Sau khi nghiên cứu trên 79 bệnh nhân VKDT ở thời điểm trước điều trị, chúng tôi chọn ra 31 bệnh nhân VKDT để theo dõi dọc. 31 bệnh nhân này là những đối tượng nhập viện ở đợt bệnh hoạt động mạnh tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0), tuân thủ điều trị tuyệt đối và đáp ứng được yêu cầu của nghiên cứu là theo dõi đủ các mốc thời gian nghiên cứu đưa ra sau 3 tháng (T3) và sau 6 tháng (T6). Kết quả thu được như sau:

#### 3.1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu

##### 3.1.1. Đặc điểm nhân chủng học của các đối tượng nghiên cứu



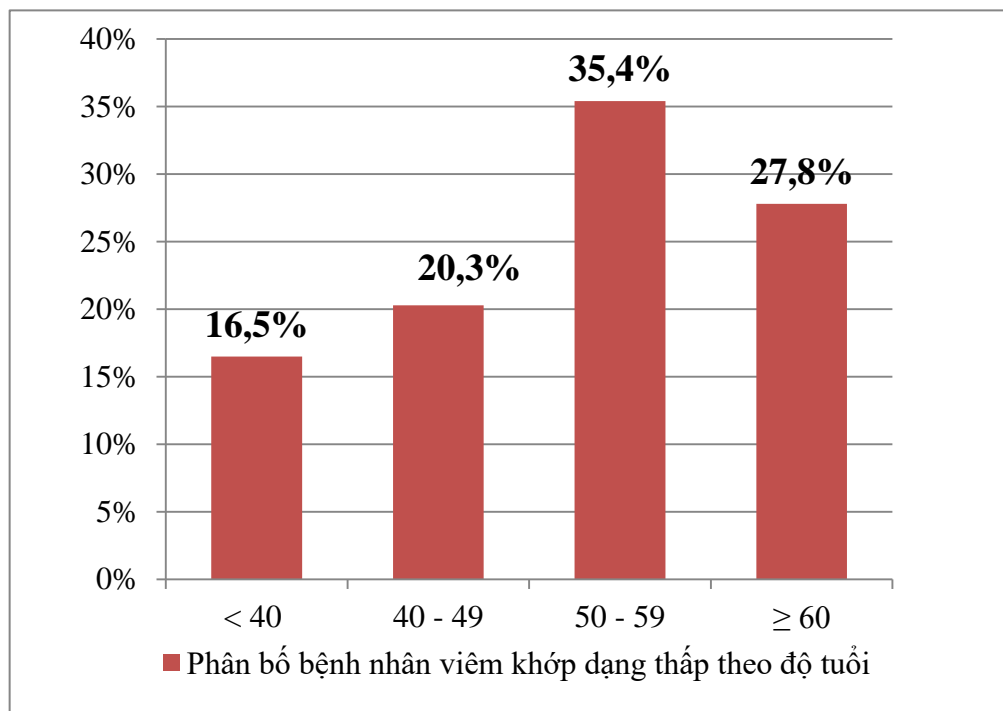
Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân viêm khớp dạng thấp theo giới tính

**Nhận xét:** tỷ lệ bệnh nhân viêm khớp dạng thấp là nữ chiếm đa số (87,3%).

*Bảng 3.1. Tuổi, tuổi khởi phát bệnh và thời gian bị bệnh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp*

Chi tiêu (năm)	Nữ (n=69)	Nam (n=10)	Tổng (n=79)
Tuổi	53,06 ± 13,04	53,60 ± 12,69	53,13 ± 12,91
Tuổi khởi phát bệnh	49,20 ± 12,31	50,30 ± 12,03	49,34 ± 12,20
Thời gian bị bệnh	3,86 ± 3,95	3,30 ± 4,08	3,78 ± 3,94

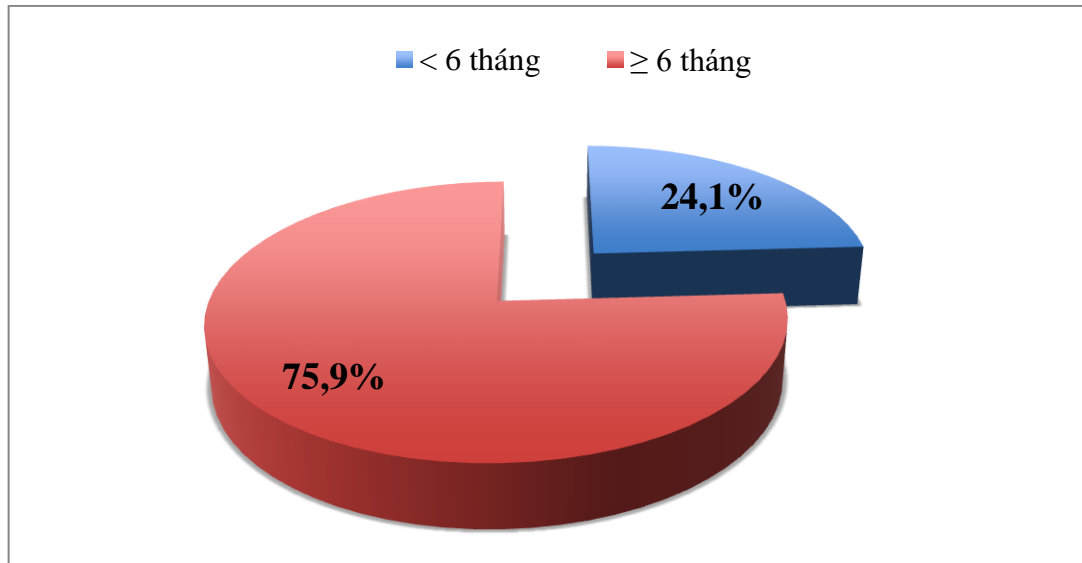
**Nhận xét:** trung bình tuổi bệnh nhân VKDT là 53,13 ± 12,91 (tuổi), tuổi khởi phát bệnh là 49,34 ± 12,20 (tuổi), thời gian bị bệnh là 3,78 ± 3,94 (năm).



*Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân viêm khớp dạng thấp theo độ tuổi*

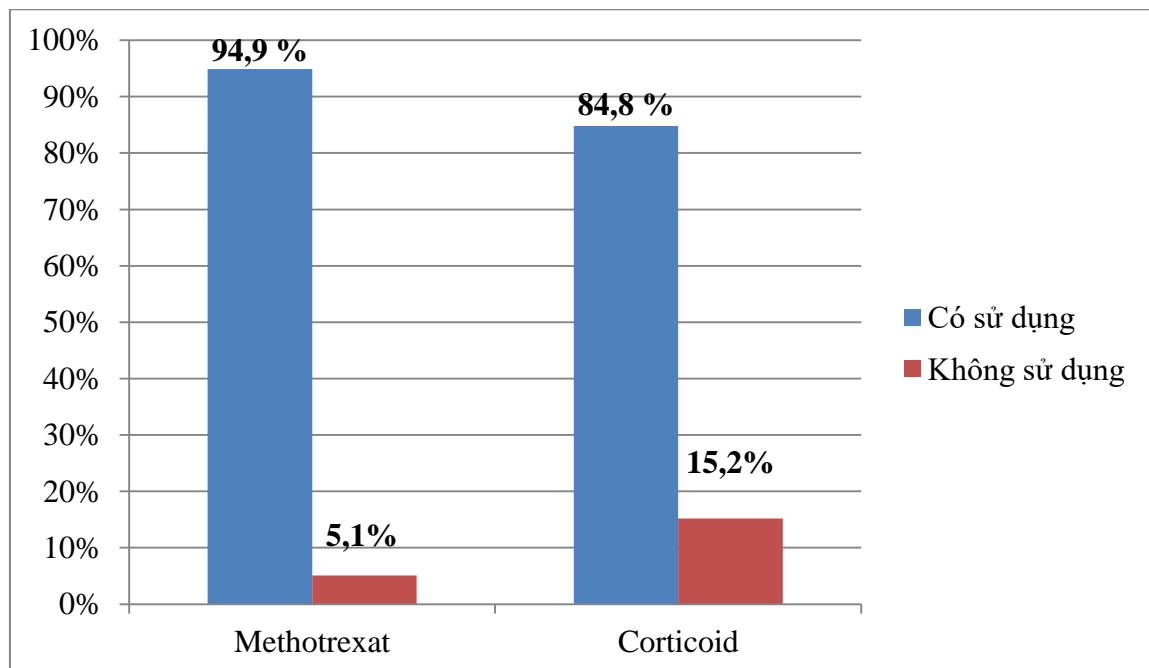
**Nhận xét:** nhóm tuổi mắc bệnh VKDT nhiều nhất là 50-59 (tuổi)





*Biểu đồ 3.3. Phân bố bệnh nhân viêm khớp dạng thấp theo thời gian mắc bệnh*

**Nhận xét:** phần lớn bệnh nhân VKDT có thời gian mắc bệnh từ 6 tháng trở lên (75,9%).



*Biểu đồ 3.4. Đặc điểm về điều trị của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp trước khi vào nghiên cứu*

**Nhận xét:** tỷ lệ phần trăm bệnh nhân VKDT có điều trị methotrexat và glucocorticoid trước khi vào nghiên cứu cao.

### 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

Bảng 3.2. Một số đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

Chỉ tiêu	n	$\bar{x} \pm SD$	Trung vị
SLKS28	79	7,20 ± 5,82	5,80
SLKĐ28	79	11,63 ± 7,56	10,00
Thời gian CKBS (phút)	79	73,2 ± 24,6	60,00
ĐGBN (cm)	79	5,62 ± 1,68	6,00
ĐGBS(cm)	79	4,69 ± 1,90	5,00

**Nhận xét:** trung bình các chỉ số đánh giá mức độ HDB đều ở mức độ cao

Bảng 3.3. Một số đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

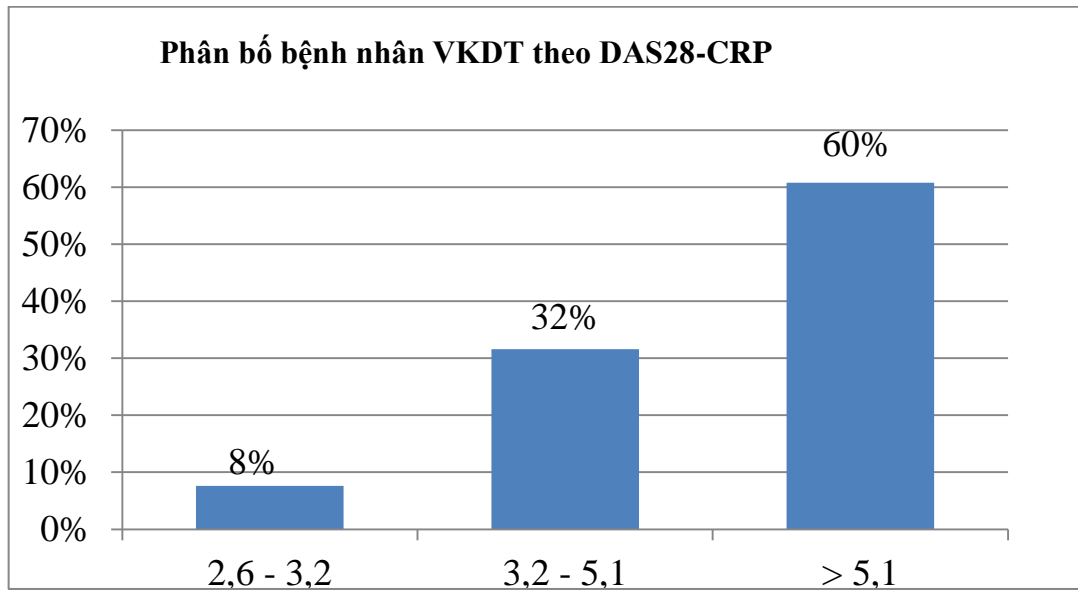
Chỉ tiêu	n	$\bar{x} \pm SD$	Trung vị
Nồng độ CRP huyết tương (mg/dL)	79	4,950 ± 0,89	2,52
Tốc độ lắng hồng cầu (mm/h)	79	57,71 ± 7,50	55,00
Nồng độ Anti-CCP (U/mL)	79	90,48 ± 8,15	79,50
Số lượng hồng cầu (T/L)	79	4,17 ± 0,82	4,22
Nồng độ huyết sắc tố (g/L)	79	119,56 ± 19,90	123,00
Số lượng bạch cầu (G/L)	79	9,08 ± 2,16	9,16

**Nhận xét:** trung bình các chỉ số đánh giá viêm khớp đều ở mức độ cao,

Bảng 3.4. Các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

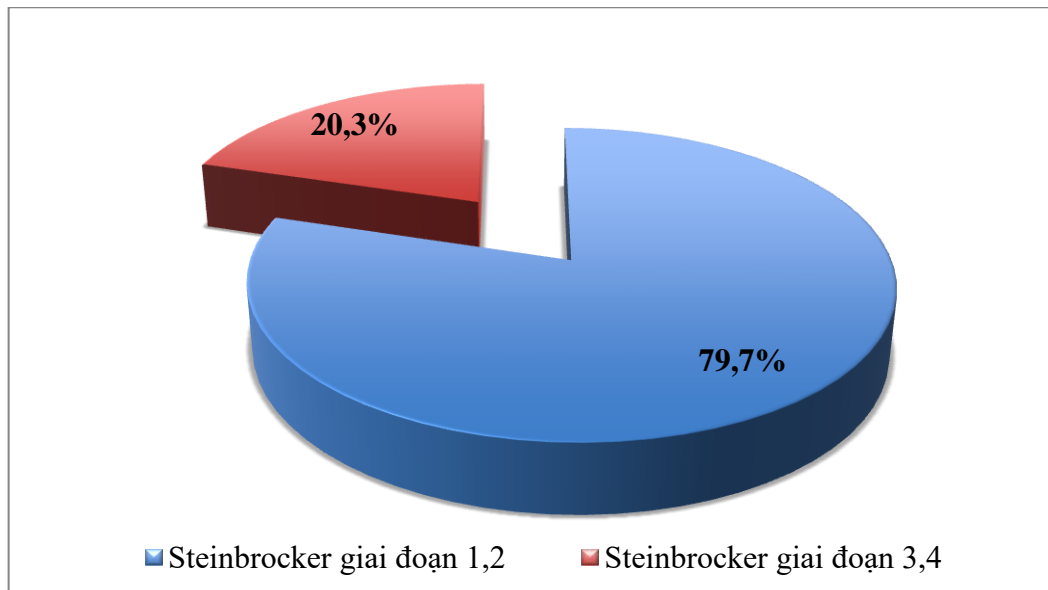
Chỉ số	n	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max
DAS28-CRP	79	5,35 ± 1,48	1,71	8,27
SDAI	79	34,32 ± 19,38	1,44	88,40
CDAI	79	28,38 ± 15,39	1,00	65,00

**Nhận xét:** các chỉ số đánh giá mức độ HDB đều ở mức độ cao, cho biết bệnh nhân VKDT chủ yếu trong đợt tiến triển mức độ nặng của bệnh.



*Biểu đồ 3.5. Phân bố bệnh nhân viêm khớp dạng thấp theo chỉ số DAS28-CRP*

**Nhận xét:** nhóm bệnh nhân VKDT có mức độ HDB nặng chiếm tỷ lệ cao (60%)



*Biểu đồ 3.6. Phân bố bệnh nhân viêm khớp dạng thấp theo tổn thương X quang*

**Nhận xét:** phần lớn bệnh nhân VKDT có tổn thương X quang theo phân loại Steinbrocker giai đoạn 1,2 (79,7%)

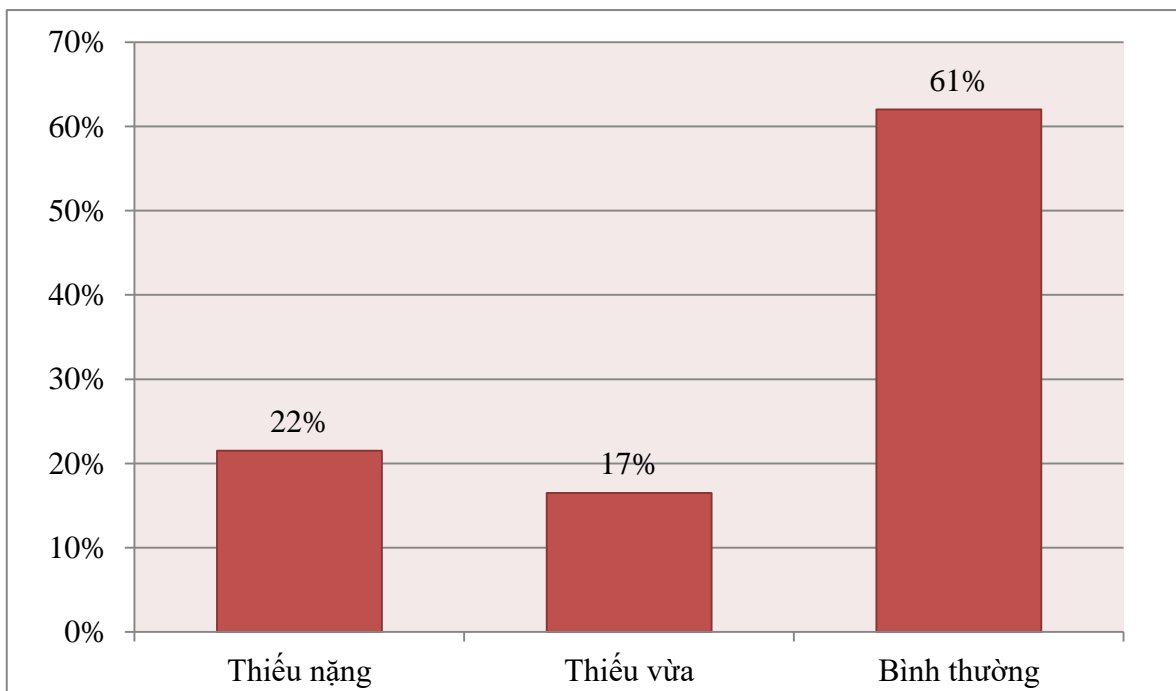
### 3.2. Đặc điểm nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

#### 3.2.1. Đặc điểm nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

Bảng 3.5. Nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh của các đối tượng nghiên cứu

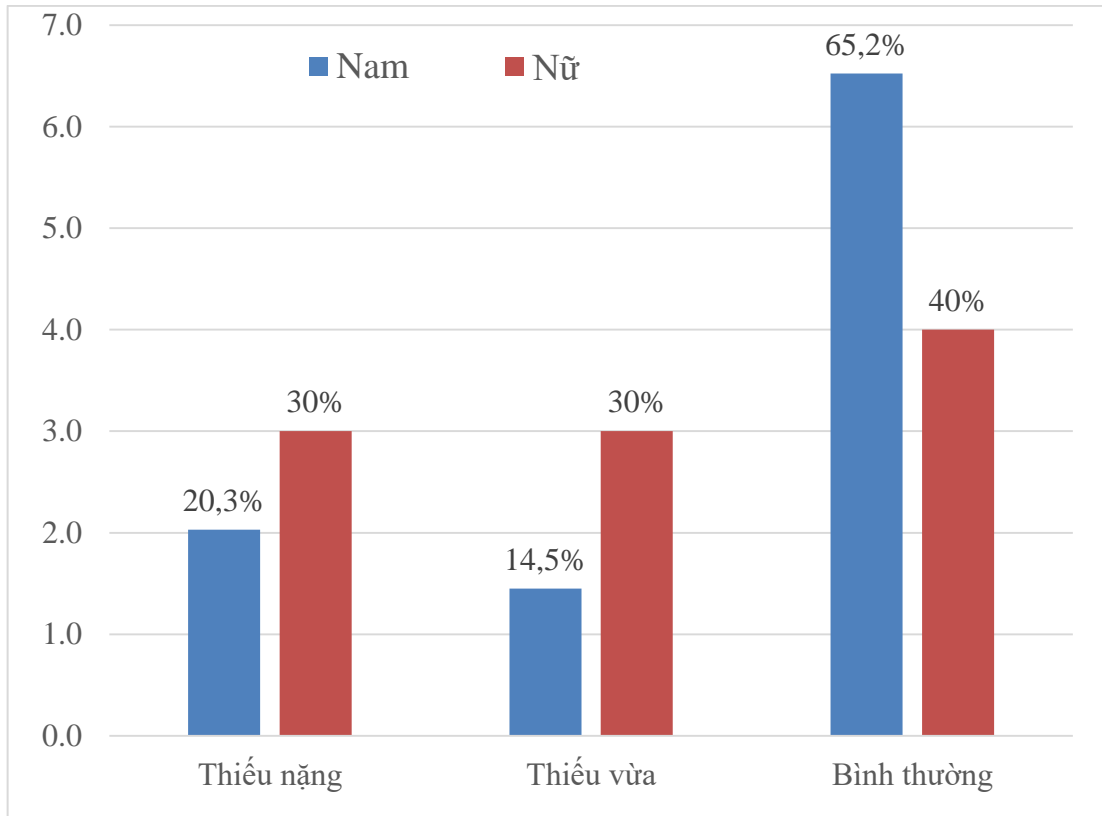
Nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh (ng/mL)	Bệnh nhân	Nhóm chứng	p
	n = 79	n = 34	
$\bar{x} \pm SD$	25,18 ± 7,10	25,48 ± 5,68	0,828

**Nhận xét:** nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh ở bệnh nhân VKDT không có sự khác biệt với nhóm chứng với  $p > 0,05$ .



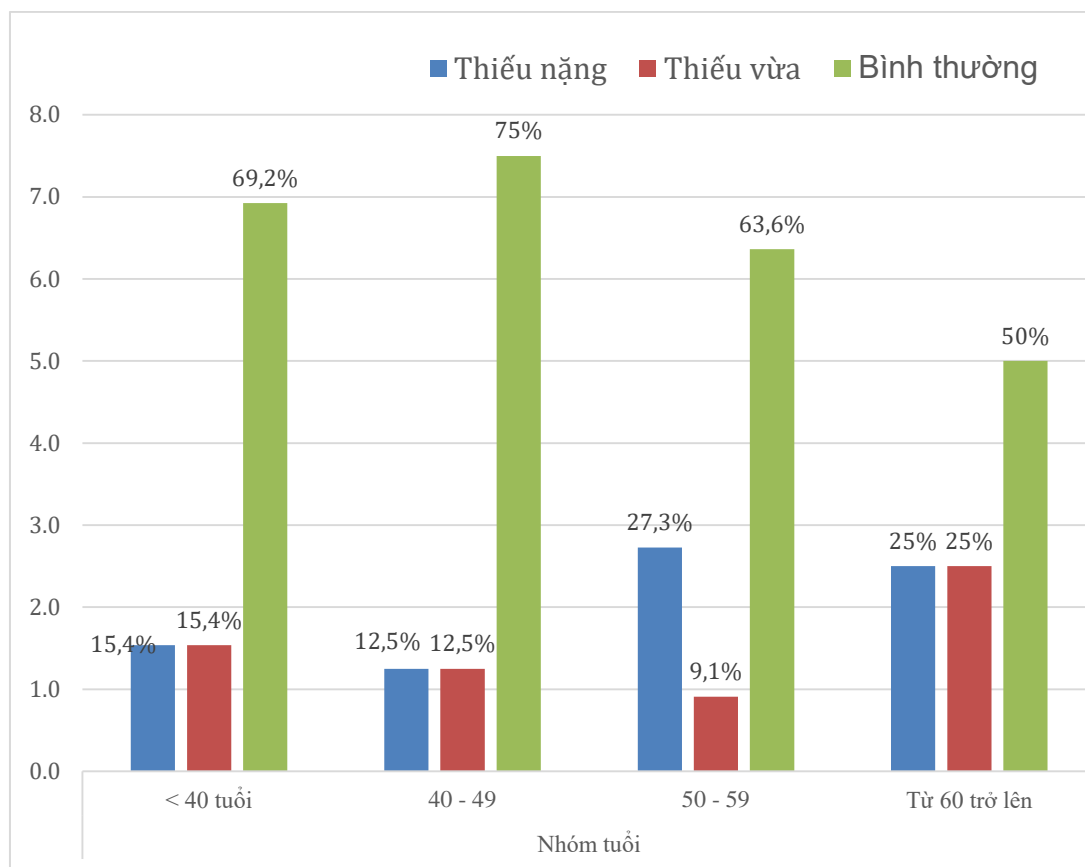
Biểu đồ 3.7. Phân bố bệnh nhân viêm khớp dạng thấp theo nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh

**Nhận xét:** bệnh nhân VKDT có giảm nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh chiếm tỷ lệ 39%



*Biểu đồ 3.8. Phân bố nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh ở bệnh nhân VKDT theo giới tính*

**Nhận xét:** bệnh nhân VKDT giới nữ có giảm nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh nhiều hơn nam giới.



*Biểu đồ 3.9. Phân bố nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh ở bệnh nhân VKDT theo tuổi*

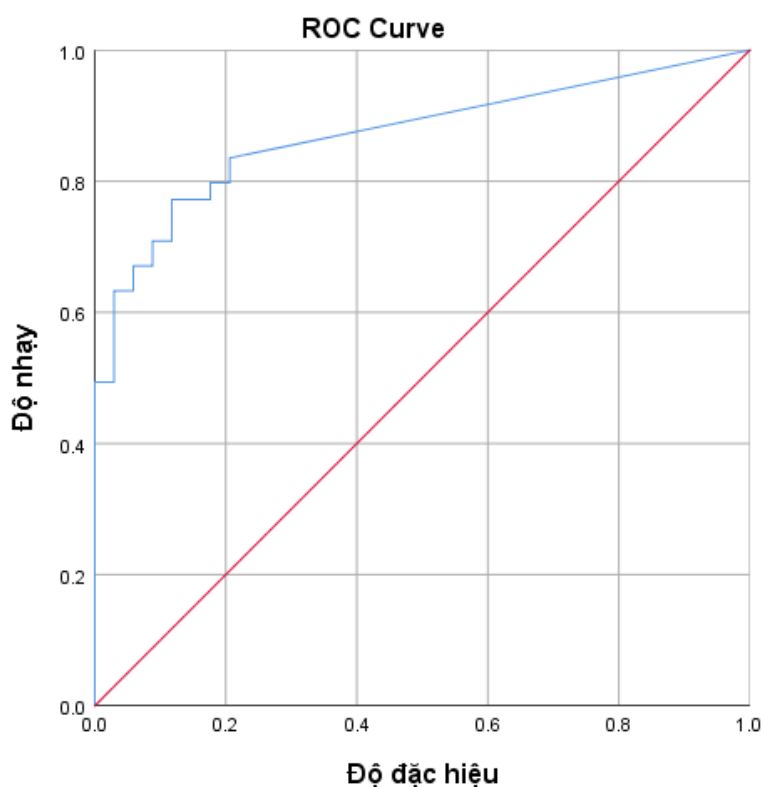
**Nhận xét:** nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh ở bệnh nhân VKDT giảm nhiều nhất ở độ tuổi >60 tuổi (50%)

### 3.2.2. Đặc điểm nồng độ IL-6 huyết thanh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

*Bảng 3.6. Nồng độ IL-6 huyết thanh của các đối tượng nghiên cứu*

Nồng độ IL-6 huyết thanh (pg/mL)	Bệnh nhân	Nhóm chứng	p
	<i>n</i> = 79	<i>n</i> = 34	
$\bar{x} \pm SD$	83,5 ± 19,2	2,07 ± 1,52	< 0,05

**Nhận xét:** trung bình nồng độ IL-6 huyết thanh của bệnh nhân VKDT cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



Diagonal segments are produced by ties.

*Biểu đồ 3.10. Đường cong ROC của nồng độ IL-6 huyết thanh*

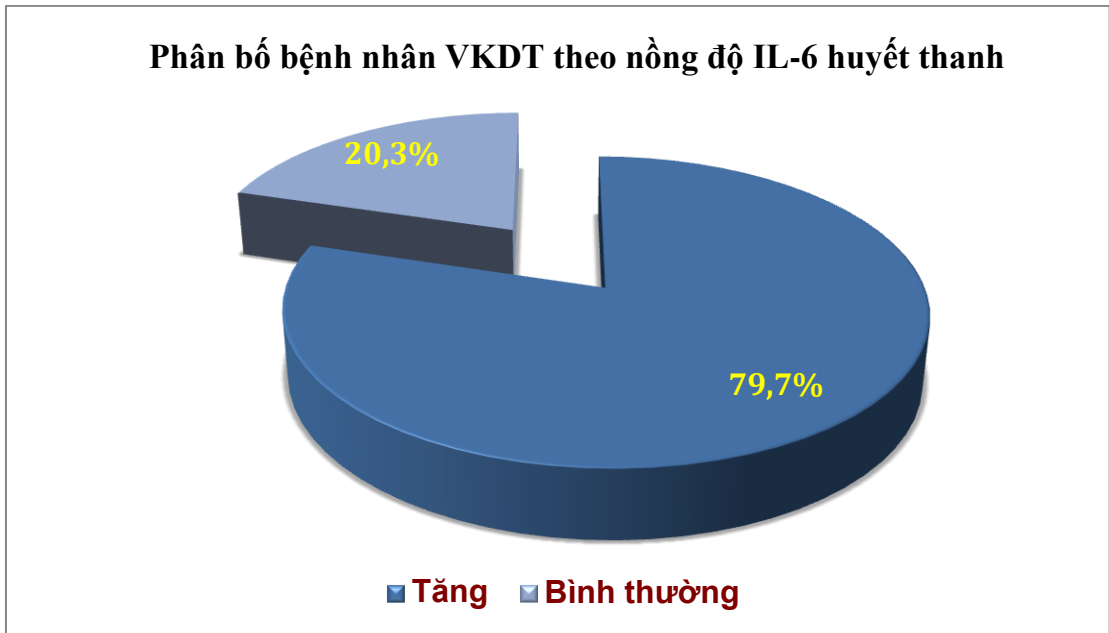
**Nhận xét:** đường cong ROC xác định giá trị cut-off nồng độ IL-6 bình thường:  $\leq 2,26$  pg/mL, nồng độ IL-6 tăng :  $> 2,26$  pg/mL

*Bảng 3.7. Đặc điểm nồng độ IL-6 huyết thanh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp*

IL-6	Bình thường (pg/mL)	Se	Sp	AUC	p	Tăng (n=63)
	<2,26	79,8	47,6	87,1	<0,0001	79,7

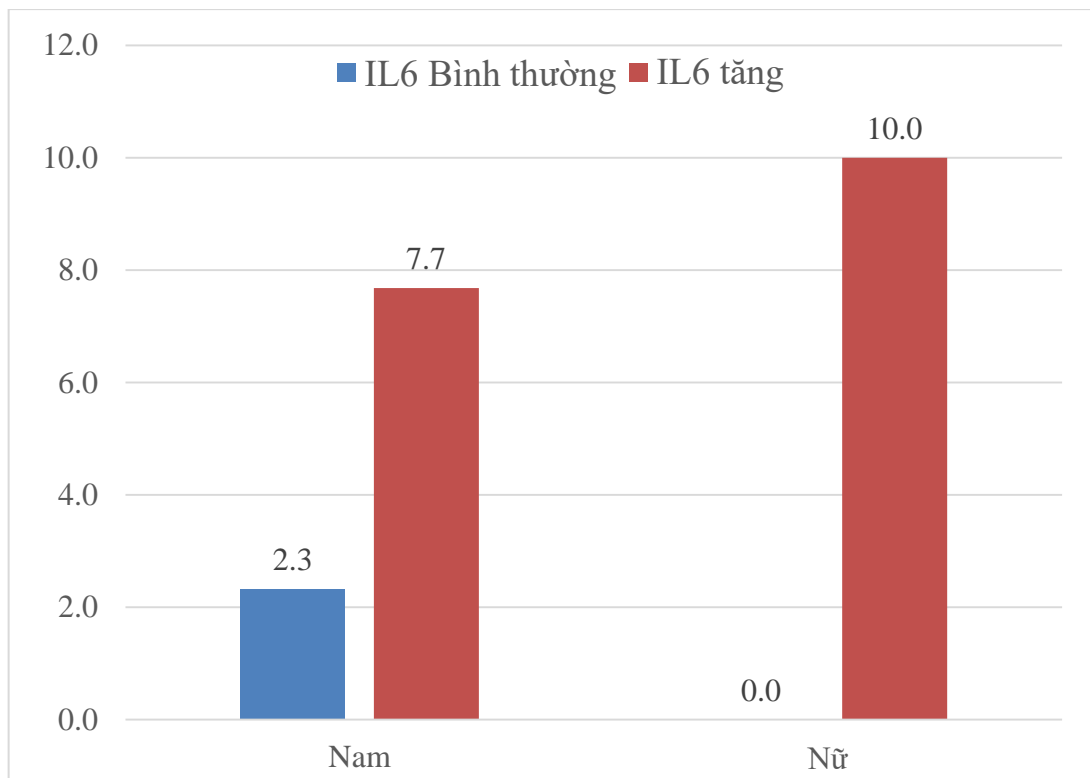
*Se: Độ nhạy; Sp: Độ đặc hiệu; AUC: Diện tích dưới đường cong*

**Nhận xét:** diện tích dưới đường cong ROC là 87,1 ( $p < 0,0001$ ) và giá trị cut-off (ngưỡng) của nồng độ IL-6 huyết thanh là 2,26 (pg/mL) với độ nhạy 79,8%; độ đặc hiệu 47,6%.



*Biểu đồ 3.11. Phân bố bệnh nhân viêm khớp dạng thấp theo nồng độ IL-6*

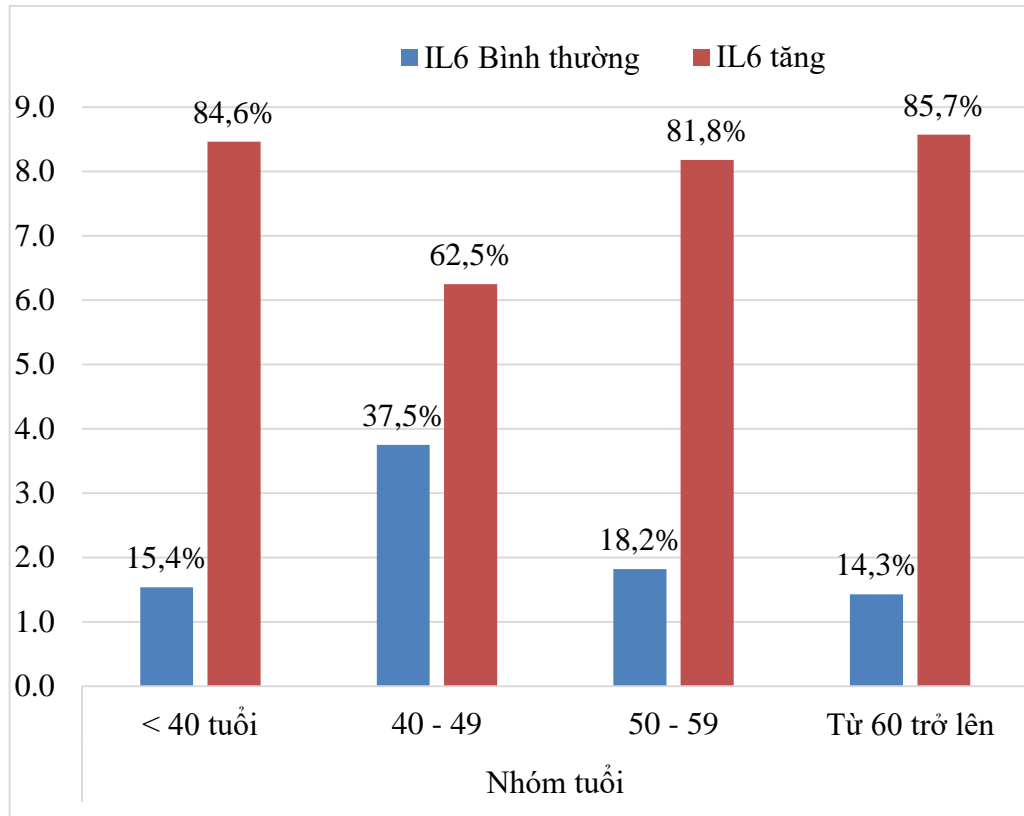
**Nhận xét:** 79,7% bệnh nhân VKDT có tăng nồng độ IL-6 huyết thanh



*Biểu đồ 3.12. Phân bố nồng độ IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân VKDT theo giới tính*

**Nhận xét:** 100% bệnh nhân VKDT giới nữ có tăng nồng độ IL-6 huyết thanh.





*Biểu đồ 3.13. Phân bố nồng độ IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân VKDT theo tuổi*

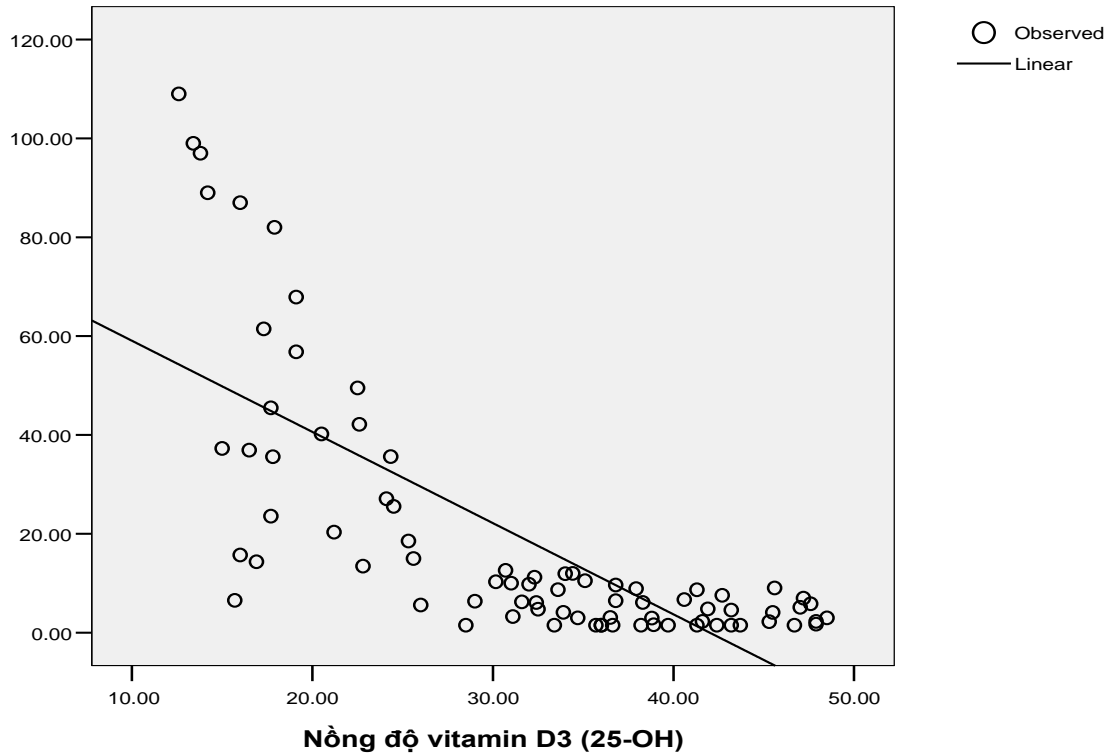
**Nhận xét:** nồng độ IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân VKDT tăng cao nhất ở độ tuổi > 60 tuổi (85,7%)

### **3.2.3. Liên quan giữa nồng độ nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh trong bệnh viêm khớp dạng thấp**

*Bảng 3.8. So sánh nồng độ IL-6 theo nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh*

Vitamin D3 (25-OH) (ng/mL)		Thiếu nặng (<20ng/ml)	Thiếu vừa (21-29ng/ml)	Bình thường (>=30 ng/ml)	p
		n = 17	n = 13	n = 49	
IL-6 (pg/mL)	$\bar{x} \pm SD$	93,86 ± 13,02	32,40 ± 2,17	5,22 ± 1,57	0,0001

**Nhận xét:** có sự khác biệt về trung bình nồng độ IL-6 huyết thanh ở 3 nhóm bệnh nhân VKDT theo nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh, có ý nghĩa thống kê với p=0,0001.

**Nồng độ IL-6 huyết thanh**

*Biểu đồ 3.14: Tương quan nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh*  
**Nhận xét:** nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh có mối tương quan nghịch với hệ số tương quan  $r = -0,605$  có ý nghĩa với  $p = 0,0001$ .

### 3.3. Mối liên quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) với IL-6 huyết thanh và mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

#### 3.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ vitamin D3 (25-OH), IL-6 huyết thanh với các chỉ tiêu cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

Bảng 3.9. Liên quan giữa một số chỉ tiêu cận lâm sàng với nồng độ vitamin D3 (25-OH) ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

Chỉ tiêu	Nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh			p
	Thiếu nặng (<20ng/ml) (n=17)	Thiếu vừa (21-29ng/ml) (n= 13)	Bình thường (>=30 ng/ml) (n= 49)	
CRP(mg/dL)	9,05 ± 7,34	4,41 ± 4,12	3,67 ± 5,15	0,004
TĐLHC(mm/h)	71,94 ± 4,24	64,85 ± 3,42	50,88 ± 2,99	0,018
HC(T/L)	4,32 ± 0,50	4,34 ± 0,29	4,39 ± 0,62	0,895
HST(g/L)	115,23± 5,31	114,17 ± 4,26	122,49 ± 5,78	0,247
RF(UI/mL)	132,83 ± 7,34	140,95 ± 5,94	112,95 ± 4,25	0,403
antiCCP(U/mL)	132,09 ± 8,44	79,25 ± 7,89	66,94 ± 5,99	0,015

**Nhận xét:** có sự khác biệt về các chỉ số viêm CRP, TĐLHC và antiCCP giữa 3 nhóm bệnh nhân VKDT theo nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

*Bảng 3.10. Liên quan giữa một số chỉ tiêu cận lâm sàng với nồng độ IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.*

Chỉ tiêu	Nồng độ IL-6 huyết thanh		p
	Bình thường (<2,26 pg/mL) (n=16)	Tăng (≥2,26 pg/mL) (n=63)	
CRP(mg/dL)	2,09 ± 2,92	5,68 ± 6,24	0,029
TĐLHC(mm/h)	35,62 ± 1,24	63,32 ± 2,55	0,0001
HC(T/L)	4,34 ± 0,80	4,32 ± 0,53	0,896
HST(g/L)	132,43 ± 3,43	121,05 ± 1,53	0,02
RF(UI/mL)	79,70 ± 1,66	132,54 ± 2,71	0,012
antiCCP(U/mL)	43,34 ± 6,91	93,06 ± 8,95	0,027

**Nhận xét:** nồng độ CRP, TĐLHC, huyết sắc tố, RF và anti-CCP có sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân VKDT theo nồng độ IL-6 huyết thanh, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

*Bảng 3.11. Liên quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh với tổn thương trên X-quang ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.*

Chỉ tiêu		Thời gian mắc bệnh theo Steinbrocker		p
		Giai đoạn 1, 2 (n = 63)	Giai đoạn 3, 4 (n = 16)	
Vitamin D3 (25-OH) (ng/mL)	$\bar{X} \pm SD$	32,78 ± 1,83	26,73 ± 1,46	0,061
IL-6 (pg/mL)	$\bar{X} \pm SD$	30,69 ± 5,94	66,46 ± 9,96	0,154

**Nhận xét:** sự khác biệt về trung bình nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh ở nhóm có tổn thương X-quang Steinbrocker giai đoạn 1,2 và giai đoạn 3,4 không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.12. So sánh nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh theo điều trị glucocorticoid*

Chỉ tiêu		Không điều trị glucocorticoid	Có điều trị glucocorticoid	p
		n = 12	n = 67	
Vitamin D3 (25-OH) (ng/mL)	$\bar{X} \pm SD$	35,47 ± 1,78	30,88 ± 1,07	0,17
IL-6 (pg/mL)	$\bar{X} \pm SD$	13,72 ± 1,90	42,26 ± 2,95	0,31

**Nhận xét:** sự khác biệt về trung bình nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh giữa hai nhóm có và không điều trị glucocorticoid không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**3.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh với các chỉ tiêu đánh giá mức độ hoạt động bệnh trước điều trị.**

*Bảng 3.13. So sánh các chỉ tiêu đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh*

Chỉ tiêu	Vitamin D3(25-OH) huyết thanh			p
	Thiếu nặng (<20 ng/ml) (n=17)	Thiếu vừa (21-29 ng/ml) (n= 13)	Bình thường (>=30 ng/ml) (n= 49)	
SLKĐ28	17,00 ± 6,70	14,46 ± 8,03	9,02 ± 6,52	0,0001
SLKS28	12,05 ± 6,16	7,92 ± 6,44	5,33 ± 4,46	0,0001
ĐGBN	7,06 ± 0,83	6,23 ± 1,54	4,96 ± 1,58	0,0001
ĐGBS	6,41 ± 1,06	5,15 ± 1,86	3,98 ± 1,74	0,0001

**Nhận xét:** có sự khác biệt về các chỉ tiêu đánh giá mức độ HĐB giữa 3 nhóm bệnh VKDT theo nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

*Bảng 3.14. So sánh các chỉ tiêu đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo nồng độ IL-6 huyết thanh*

Chỉ tiêu	IL-6 huyết thanh		p
	Bình thường (<2,26 pg/mL) (n=16)	Tăng (>=2,26 pg/mL) (n=63)	
SLKĐ28	6,06 ± 5,24	13,05 ± 7,43	0,001
SLKS28	3,75 ± 3,94	8,08 ± 5,91	0,007
ĐGBN	3,88 ± 1,67	6,06 ± 1,38	0,0001
ĐGBS	2,69 ± 1,74	2,69 ± 1,74	0,0001

**Nhận xét:** có sự khác biệt về các chỉ tiêu đánh giá mức độ HDB giữa hai nhóm bệnh VKDT theo nồng độ IL-6 huyết thanh, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

*Bảng 3.15. So sánh nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh theo chỉ số DAS28-CRP*

Chỉ tiêu		DAS28-CRP			p
		Thấp (n = 6)	Trung bình (n=25)	Cao (n = 48)	
Vitamin D3 (25-OH) (ng/mL)	$\bar{x} \pm SD$	41,15 ± 5,35	35,63 ± 2,97	28,26 ± 1,96	0,001
IL-6 (pg/mL)	$\bar{x} \pm SD$	1,63 ± 0,32	36,15 ± 2,49	93,81 ± 7,88	0,014

**Nhận xét:** có sự khác biệt về nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh giữa ba mức độ HDB theo DAS28-CRP; có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

*Bảng 3.16. So sánh tương quan nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh với các chỉ số đánh giá HDB*

Chỉ tiêu	Vitamin D3(25-OH)		IL-6	
	r	p	r	p
SLKĐ28	-0,561	0,001	0,327	0,003
SLKS28	-0,373	0,001	0,453	0,001
CRP	-0,259	0,03	0,260	0,02
DAS28-CRP	-0,432	0,04	0,355	0,001
SDAI	-0,357	0,0001	0,433	0,0001
CDAI	-0,321	0,0001	0,451	0,0001

**Nhận xét:** có mối tương quan nghịch của nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh và tương quan thuận của nồng độ IL-6 huyết thanh với các chỉ tiêu đánh giá mức độ HDB, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**3.3.3. Mối liên quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh với các chỉ tiêu đánh giá mức độ hoạt động bệnh sau điều trị ở 31 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp**

*Bảng 3.17. Đặc điểm chung của nhóm bệnh được theo dõi sau điều trị*

Chỉ tiêu (n=31)		$\bar{x} \pm SD$
Tuổi (năm)		54,09 ± 12,33
Thời gian bị bệnh (năm)		3,69 ± 3,73
Liều lượng methylprednisolone (mg/24h)		6,63 ± 3,97
Giới tính	Nữ	27/ 31
	Nam	4/ 31

**Nhận xét:** tuổi trung bình là 54,09 ± 12,33 (năm), trung bình thời gian bị bệnh là 3,69 ± 3,73 (năm), chủ yếu là nữ giới (27/31 bệnh nhân). Trung bình liều lượng methylprednisolon là 6,63 ± 3,97 (mg/24h).

*Bảng 3.18. Thay đổi các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp sau điều trị chuẩn*

Chỉ tiêu	T0 (n = 31)	T3 (n = 31)	T6 (n = 31)	p
DAS28 CRP	5,42 ± 1,28	4,66 ± 0,97	3,91 ± 1,1	< 0,001
SDAI	33,41 ± 2,05	24,00 ± 1,39	15,78 ± 1,15	< 0,001
CDAI	28,42 ± 1,70	21,16 ± 2,06	14,00 ± 1,32	<0,001

**Nhận xét:** trung bình các chỉ số đánh giá mức độ HDB ở thời điểm T3, T6 thấp hơn tại thời điểm T0 có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



*Bảng 3.19. Thay đổi nồng độ vitamin D3 (25-OH), IL-6 huyết thanh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp sau điều trị chuẩn*

Chỉ tiêu	T0 (n = 31)	T3 (n = 31)	T6 (n = 31)	p
Vitamin D3 (25-OH) (ng/mL)	32,63 ± 9,71	34,61 ± 8,91	37,13 ± 7,85	> 0,05
IL-6 (pg/mL)	92,01 ± 11,82	38,67 ± 8,68	15,67 ± 1,70	< 0,05

**Nhận xét:** trung bình nồng độ IL-6 huyết thanh ở T3, T6 thấp hơn tại T0 có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ ; nhưng trung bình nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh ở T3 và T6 so với T0 sự khác biệt không có ý nghĩa với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.20. Tương quan nồng độ vitamin D3(25-OH) với IL-6 huyết thanh ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu, sau 3 tháng (T3), sau 6 tháng (T6)*

Chỉ tiêu	Nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh					
	T0 (n=31)		T3 (n=31)		T6 (n=31)	
	r	p	r	p	r	p
IL-6	-0,761	0,0001	-0,501	0,004	-0,420	0,019

**Nhận xét:** nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh tương quan nghịch với nồng độ IL-6 huyết thanh ở thời điểm T0, T3, T6; có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

*Bảng 3.21. Tương quan nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh với các chỉ tiêu đánh giá mức độ HDB ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0)*

T0 (n=31)	Vitamin D3(25-OH)		IL-6	
Chỉ số	r	p	r	p
DAS28-CRP	-0,657	0,0001	0,622	0,0001
SDAI	-0,621	0,0001	0,587	0,0001
CDAI	-0,644	0,0001	0,689	0,0001

**Nhận xét:** các chỉ tiêu đánh giá mức độ HDB ở thời điểm trước điều trị (T0) tương quan thuận với nồng độ IL-6 huyết thanh nhưng tương quan nghịch với nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh; có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.22. Tương quan nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh với các chỉ tiêu đánh giá mức độ HDB ở thời điểm sau 3 tháng (T3)*

T3 (n=31)	Vitamin D3(25-OH)		IL-6	
Chỉ số	r	p	r	p
DAS28-CRP	-0,289	0,115	0,341	0,021
SDAI	-0,292	0,075	0,429	0,016
CDAI	-0,179	0,086	0,450	0,011

**Nhận xét:** các chỉ tiêu đánh giá mức độ HDB ở thời điểm sau điều trị 03 tháng (T3) có mối tương quan thuận với nồng độ IL-6 huyết thanh có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  nhưng không có mối tương quan với nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.23. Tương quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh với các chỉ tiêu đánh giá mức độ HDB ở thời điểm sau 6 tháng (T6)*

T6 (n=31)	Vitamin D3(25-OH)		IL-6	
	r	p	r	p
DAS28-CRP	-0,177	0,340	0,354	0,031
SDAI	-0,219	0,236	0,433	0,015
CDAI	-0,171	0,358	0,447	0,012

**Nhận xét:** các chỉ tiêu đánh giá mức độ HDB ở thời điểm sau điều trị 06 tháng (T6) có mối tương quan thuận với nồng độ IL-6 huyết thanh có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  nhưng không có mối tương quan với nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh với  $p > 0,05$ .

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên 79 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp (VKDT), trong đó bệnh nhân nữ chiếm 87,3%, so với nam giới là 12,7%, tỷ lệ nữ/nam là 6,87 (*Biểu đồ 3.1*). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả khác trong nước và ngoài nước ở bệnh nhân VKDT. Theo kết quả nghiên cứu của Hoàng Trung Dũng (2011) tỷ lệ bệnh nhân nữ là 79,25% [114]. Kết quả của Nguyễn Huy Thông (2019) tỷ lệ bệnh nhân nữ là 87,21%, so với nam giới là 12,79%, tỷ lệ nữ/nam là 6,82 [104]. Kết quả nghiên cứu của Selaas O. và cộng sự (2015) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nữ là 61,5%; tỷ lệ nữ/nam là 24/15 [115].

Tuổi trung bình của bệnh nhân VKDT trong nghiên cứu của chúng tôi là  $53,13 \pm 12,91$  (tuổi), độ tuổi gặp nhiều nhất là 50 - 59 (tuổi) chiếm 35,4% (*Biểu đồ 3.2*), và tuổi khởi phát bệnh trong nghiên cứu là  $49,34 \pm 12,20$  (tuổi) (*Bảng 3.1*). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả khác. Ở Việt Nam tuổi trung bình của bệnh nhân VKDT trong nghiên cứu của tác giả Hoàng Trung Dũng (2011) là  $55,30 \pm 11,87$  (tuổi) [114]. Tương tự, theo tác giả Selaas O. và cộng sự (2015) tuổi trung bình của bệnh nhân VKDT là  $53 \pm 12$  (tuổi) [115], Najia Hajjaj-Hassouni và cộng sự (2017) nghiên cứu trên 1413 bệnh nhân VKDT tuổi trung bình là  $57,9 \pm 12,8$  (tuổi) với tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm 83% [116]. Từ các kết quả trên cho thấy chủ yếu bệnh nhân VKDT khởi phát bệnh ở độ tuổi trung niên, gặp chủ yếu ở bệnh nhân nữ, điều này phù hợp với qui luật chung về tuổi khởi phát bệnh của bệnh nhân VKDT [117].

Trung bình thời gian mắc bệnh của bệnh nhân VKDT trong nghiên cứu của chúng tôi là  $3,78 \pm 3,94$  (năm) (*Bảng 3.1*). Bệnh nhân chủ yếu bị mắc bệnh từ 6 tháng trở lên (75,9%) (*Biểu đồ 3.3*). Trung bình thời gian mắc bệnh trong nghiên cứu của tác giả Hoàng Trung Dũng (2011) là  $4,37 \pm 4,36$  (năm) [114], Nguyễn Huy Thông (2019) là  $4,29 \pm 5,34$  (năm) [104]. Như vậy, trung bình thời gian mắc bệnh của bệnh nhân VKDT trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như các tác giả trong nước. Theo ACR 2015, quá trình diễn biến bệnh VKDT chia thành giai đoạn sớm và muộn. Như vậy, bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu ở giai đoạn muộn của bệnh VKDT.

Bệnh nhân VKDT được lựa chọn vào nghiên cứu của chúng tôi hầu hết là những đối tượng đã được điều trị bằng các thuốc DMARDs cổ điển (94,90%) (*Biểu đồ 3.4*). Theo nhiều nghiên cứu của các tác giả trên thế giới việc điều trị sớm bệnh VKDT bằng các thuốc DMARDs có vai trò quan trọng làm chậm quá trình phá hủy cấu trúc khớp. Ở những bệnh nhân được bắt đầu điều trị cơ bản trong khoảng thời gian 10 tháng sau khi khởi phát bệnh, quá trình phá hủy cấu trúc khớp chậm hơn so với những bệnh nhân được bắt đầu điều trị từ 10 tháng sau khi khởi phát bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân được bắt đầu điều trị cơ bản từ 06 tháng trở đi sau khi khởi phát bệnh (*Biểu đồ 3.3*), là thời điểm ngoài giai đoạn cửa sổ thuận lợi để bắt đầu điều trị cơ bản cho bệnh nhân VKDT, vì vậy sẽ khó kiểm soát mức độ hoạt động bệnh cũng như quá trình phá hủy khớp.

Nhóm chúng trong nghiên cứu của chúng tôi là những người khỏe mạnh, có phân bố giới tính và độ tuổi như nhóm bệnh, phù hợp với độ tuổi khởi phát bệnh phổ biến của bệnh nhân VKDT là độ tuổi trung niên, đồng thời giảm thiểu những đối tượng bị thoái hóa khớp sớm, là một bệnh có thể ảnh hưởng tới nồng độ IL-6 huyết thanh [118].

## **4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp**

### **4.2.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân VKDT liên quan trực tiếp với tình trạng viêm khớp, mức độ hoạt động bệnh (HĐB) và mức độ phá hủy khớp của bệnh nhân VKDT. Nhiều đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng được sử dụng với mục đích để đánh giá mức độ HĐB của bệnh nhân VKDT. Trong chẩn đoán, theo dõi và điều trị bệnh nhân VKDT việc đánh giá mức độ HĐB là cần thiết và quan trọng nên được tiến hành thường xuyên, hàng tháng với bệnh nhân có mức độ HĐB cao/trung bình hoặc không quá 3 tháng một lần ở bệnh nhân có mức độ HĐB thấp/lui bệnh [28].

Trong các chỉ tiêu cần đánh giá, số lượng khớp sưng (SLKS28) và số lượng khớp đau (SLKĐ28) trong 28 khớp ngoại vi đã và đang trở thành tiêu chuẩn sử dụng trong thực hành và các thử nghiệm lâm sàng để lượng giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân VKDT. Sở dĩ việc loại bỏ các khớp ở bàn chân trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh VKDT là vì tình trạng viêm các khớp này bị ảnh hưởng bởi các bệnh khớp khác nhiều hơn là VKDT [28].

Kết quả của chúng tôi cho thấy trung bình SLKS28 và SLKĐ28 của các bệnh nhân nghiên cứu có giá trị lần lượt là  $7,20 \pm 5,82$  khớp và  $11,63 \pm 7,56$  khớp (Bảng 3.2), chứng tỏ bệnh nhân đang trong đợt tiến triển của bệnh VKDT [119]. Kết quả nghiên cứu của tác giả Hoàng Trung Dũng (2011) trung bình SLKS28 là  $11,98 \pm 3,62$  khớp, trung bình SLKĐ28 là  $15,34 \pm 3,33$  khớp [114], Nguyễn Huy Thông trung bình SLKS28 là  $10,52 \pm 7,38$  khớp và trung bình SLKĐ28 là  $14,13 \pm 9,08$  khớp [104]. Theo nghiên cứu của Lê Thị Liễu và cộng sự (2008), trung bình SLKS28 là  $13,6 \pm 2,51$  khớp; trung bình SLKĐ28 là  $18,6 \pm 2,8$  khớp [21]. Như vậy, kết quả nghiên

cứu của chúng tôi có SLKS28 và SLKĐ28 thấp hơn kết quả nghiên cứu của các tác giả trên điều này có thể do sự khác biệt trong việc lựa chọn bệnh nhân VKDT vào nghiên cứu ở các mức độ hoạt động bệnh khác nhau giữa các nghiên cứu. Ngoài ra, kết quả của nghiên cứu của chúng tôi còn cho thấy trung bình SLKS28 thấp hơn trung bình SLKĐ28, điều này có thể do có một tỷ lệ nhất định bệnh nhân VKDT bị đau xơ cơ kèm theo, ngoài ra SLKĐ28 mang tính chủ quan hơn SLKS28, làm cho SLKĐ28 lớn hơn SLKS28 trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân VKDT.

Để đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân VKDT, hai chỉ tiêu đơn lẻ như đánh giá của bệnh nhân về mức độ ảnh hưởng của tình trạng viêm khớp đến sức khỏe hiện tại (ĐGBN), và đánh giá của bác sĩ về mức độ hoạt động bệnh hiện tại của bệnh nhân VKDT (ĐGBS), bằng thang điểm đánh giá mức độ hoạt động bệnh, cũng là những thông số quan trọng phải được xác định trong mỗi lần khám [28]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trung bình ĐGBN và ĐGBS có giá trị lần lượt là  $5,62 \pm 1,68$  và  $4,69 \pm 1,90$  (Bảng 3.2). Như vậy ĐGBN và ĐGBS có giá trị cao cho biết phần lớn bệnh nhân đang trong đợt tiến triển của bệnh VKDT, ngoài ra trung bình ĐGBN lớn hơn ĐGBS. Kết quả của nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Smolen S.J. và cộng sự; do bác sĩ đánh giá toàn diện về tình trạng bệnh VKDT, còn bệnh nhân chủ yếu đánh giá về tình trạng mất chức năng trong quá trình đánh giá mức độ bệnh VKDT, nên ĐGBS thường thấp hơn ĐGBN [28].

Thời gian cứng khớp buổi sáng (CKBS) cũng là một thông số cho phép đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân VKDT [28]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trung bình thời gian cứng khớp buổi sáng của bệnh nhân VKDT là  $73,2 \pm 24,6$  (phút) (Bảng 3.2). Tương tự kết quả nghiên

cứu của tác giả Hoàng Trung Dũng cho thấy trung bình thời gian cứng khớp buổi sáng ở thời điểm bắt đầu điều trị là  $87,60 \pm 40,06$  (phút) [114], theo tác giả Nguyễn Huy Thông (2019) có thời gian cứng khớp buổi sáng của nhóm nghiên cứu là  $37,25 \pm 33,82$  (phút) [104]. Như vậy, mặc dù thời gian cứng khớp buổi sáng là một chỉ tiêu có giá trị đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân VKDT, tuy nhiên do cơ chế của cứng khớp buổi sáng chưa được hiểu biết rõ ràng, khó đánh giá chính xác trên lâm sàng, phụ thuộc nhiều vào hiểu biết của bệnh nhân cho nên thay đổi rất nhiều qua các nghiên cứu khác nhau.

Cùng với các đặc điểm lâm sàng, một số chỉ số xét nghiệm thường qui cũng được sử dụng để đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân VKDT [28]. Nghiên cứu của chúng tôi có trung bình nồng độ CRP huyết tương của bệnh nhân VKDT là  $49,50 \pm 58,90$  (mg/L) (*Bảng 3.3*). Nghiên cứu của tác giả Hoàng Trung Dũng (2011) cho thấy trung bình nồng độ CRP huyết tương trước khi điều trị là  $50,6 \pm 34,5$  (mg/L) [114], tác giả Nguyễn Huy Thông (2019) trung bình nồng độ CRP huyết tương là  $68,20 \pm 47,19$  (mg/L) [104]. Như vậy, nồng độ CRP huyết tương trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn hai nghiên cứu của hai tác giả trên, có thể là do bệnh nhân VKDT trong nghiên cứu của chúng tôi có mức độ hoạt động bệnh thấp hơn, cùng với trung bình chỉ số DAS28-CRP là  $5,35 \pm 1,48$  (từ 1,71 đến 8,27) (*Bảng 3.4*); thấp hơn so với trung bình chỉ số DAS28-CRP trong nghiên cứu của Hoàng Trung Dũng có giá trị là  $5,82 \pm 0,58$  [114], Nguyễn Huy Thông (2019) là  $6,19 \pm 1,36$  (từ 2,81 đến 8,50) [104].

Tốc độ lắng hồng cầu cũng là một xét nghiệm quan trọng trong đánh giá hoạt động của bệnh nhân VKDT [28],[119], mặc dù không đánh giá trực tiếp các protein phản ứng pha cấp, và có những hạn chế nhất định như phụ thuộc vào tuổi, giới tính, tình trạng thiếu máu, hình dạng hồng cầu, tốc độ



lắng hồng cầu vẫn là một thông số quan trọng được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng vì tính thông dụng, rẻ tiền nên dễ thực hiện ở nhiều cơ sở y tế. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trung bình tốc độ lắng hồng cầu giờ đầu của bệnh nhân VKDT là  $57,71 \pm 28,50$  (mm/h) (*Bảng 3.3*) thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Huy Thông (2019) có trung bình tốc độ lắng hồng cầu giờ đầu là  $81,10 \pm 44,35$  (mm/h) [104], Chung S.J. và cộng sự (2011) có trung bình tốc độ lắng hồng cầu giờ đầu là  $90,60 \pm 16,59$  (mm/h) [98]. Như vậy, trung bình tốc độ lắng hồng cầu giờ đầu khác nhau giữa các nghiên cứu, có thể do đối tượng nghiên cứu ở các địa điểm khác nhau nên có độ tuổi, phân bố giới tính và mức độ hoạt động bệnh khác nhau, nhưng đều cho thấy bệnh nhân đang trong đợt tiến triển của bệnh VKDT.

Một đặc điểm lâm sàng cũng hay gặp ở bệnh nhân VKDT là tính thiếu máu mạn tính. Phần lớn bệnh nhân VKDT bị thiếu máu nhược sắc, mức độ nhẹ và kích thước hồng cầu bình thường, liên quan với tốc độ lắng hồng cầu và mức độ hoạt động bệnh VKDT. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bệnh nhân VKDT có trung bình số lượng hồng cầu là  $4,17 \pm 0,82$  (T/L) và trung bình nồng độ hemoglobin là  $119,56 \pm 19,90$  (g/L) (*Bảng 3.3*).

Chỉ số DAS28-CRP, SDAI, CDAI trong nghiên cứu của chúng tôi có giá trị trung bình lần lượt là  $5,35 \pm 1,48$ ;  $34,32 \pm 19,38$ ;  $28,38 \pm 15,39$  (*Bảng 3.4*), tỷ lệ phần trăm bệnh nhân VKDT có mức độ hoạt động bệnh cao (chỉ số DAS28 CRP > 5,1) là 60,8%; mức độ hoạt động bệnh vừa (chỉ số  $5,1 > \text{DAS28-CRP} > 3,2$ ) là 31,6%; mức độ hoạt động bệnh thấp (chỉ số DAS28-CRP < 5,1) là 7,6% (*Biểu đồ 3.5*) nói lên phần lớn bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi ở giai đoạn bệnh hoạt động mạnh.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ phần trăm bệnh nhân VKDT có tổn thương trên X-quang theo phân loại của Steinbrocker giai đoạn

1, 2 và giai đoạn 3, 4 lần lượt là 79,7% và 20,3% (*Biểu đồ 3.6*). Kết quả này phù hợp với phân bố bệnh nhân VKDT theo thời gian bị bệnh, với chủ yếu bệnh nhân VKDT bị bệnh từ 6 tháng trở lên (75,9%) (*Biểu đồ 3.3*). Bên cạnh đó, khi phân tích mối liên quan của các giai đoạn tổn thương trên X-quang theo Steinbrocker ở khớp bàn tay của bệnh nhân VKDT với nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh nghiên cứu chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt về trung bình nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh với  $p < 0,05$  ở nhóm có tổn thương X-quang theo Steinbrocker giai đoạn 1,2 và nhóm tổn thương ở giai đoạn 3, 4 nhưng trung bình nồng độ IL-6 huyết thanh thì không có sự khác biệt với  $p > 0,05$  (*Bảng 3.11*). So sánh với nghiên cứu của tác giả Kinga Polasik cộng sự (2017) trên 35 bệnh nhân VKDT và 38 người khoẻ mạnh thấy rằng nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh không có mối tương quan thuận có ý nghĩa với tổn thương khớp trên hình ảnh X-quang theo chỉ số Steinbrocker với hệ số tương quan  $r = 0,367$  ( $p = 0,065$ ) [120]. Ngược lại, theo tác giả Tukaj S và cộng sự (2010), thực hiện trên 48 bệnh nhân VKDT thấy tổn thương trên hình ảnh X-quang chia giai đoạn theo Steinbrocker: giai đoạn I (10 bệnh nhân), giai đoạn II (10 bệnh nhân), giai đoạn III (2 bệnh nhân) và giai đoạn IV (14 bệnh nhân); và nồng độ IL6 huyết thanh có mối tương quan thuận ý nghĩa với tổn thương khớp trên hình ảnh X-quang theo Steinbrocker với hệ số tương quan  $r = 0,581$ ; ( $p = 0,000$ ) [121]. Như vậy, có thể là do số lượng bệnh nhân của các nghiên cứu còn ít nên có sự khác nhau giữa kết quả của chúng tôi với các tác giả khác.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 79 bệnh nhân VKDT hầu hết có sử dụng glucocorticoid trong điều trị chiếm tỷ lệ lớn 84,8% (*Biểu đồ 3.4*) chứng tỏ việc lạm dụng corticoid ở Việt Nam đã và đang trở thành vấn đề đáng báo động. Theo tác giả Trần Ngọc Hữu (2002) [122], trong một nghiên cứu dịch

tế học ở Long An, cho thấy có tới 39,4% bệnh nhân lạm dụng corticoid để điều trị bệnh, do vậy bệnh nhân tự ý sử dụng corticoid để điều trị giảm đau trong bệnh VKDT không phải là ngoại lệ. Khi khảo sát trung bình nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh và nồng độ IL-6 huyết thanh ở hai nhóm bệnh nhân có sử dụng và không sử dụng glucocorticoid trong điều trị bệnh VKDT chúng tôi nhận thấy rằng trung bình nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh ở hai nhóm có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (Bảng 3.12), chúng tôi nhận thấy nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh của bệnh nhân VKDT có thể bị ảnh hưởng bởi việc sử dụng thuốc glucocorticoid nhưng do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu không lớn nên chưa có ý nghĩa thống kê, điều này cũng phù hợp với cơ chế tác động gây ức chế miễn dịch của corticoid.

#### ***4.2.2. Đặc điểm nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp***

Nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh trong nghiên cứu của chúng tôi áp dụng theo phân loại của Holick đưa ra năm 2007 được chia 3 mức độ: nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh dưới 20 ng/ml là thiếu nặng, nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh dưới 30 ng/ml là thiếu vừa và nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh trên 30 ng/ml là bình thường [67]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trung bình nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh có giá trị là  $25,18 \pm 7,10$  (pg/mL), nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh của bệnh nhân VKDT cao hơn không có ý nghĩa so với nhóm người khỏe mạnh (nhóm chứng) ( $p > 0,05$ ) (Bảng 3.5). Đồng thời, tỷ lệ phần trăm bệnh nhân VKDT có giảm nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh là 38% trong đó thiếu nặng là 21,5% (17/79 bệnh nhân VKDT), thiếu

vừa là 16,5% (13/79 bệnh nhân VKDT), bình thường là 62% (49/79 bệnh nhân VKDT) (*Biểu đồ 3.7*). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với tác giả Manuela Di Franco và cộng sự (2015) [123] nghiên cứu trên 37 bệnh nhân VKDT có trung bình nồng độ vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) huyết thanh là  $24,4 \pm 11,9$  (ng/ml); trong đó 35% bệnh nhân VKDT có giảm nồng độ vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) huyết thanh. Phát hiện của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả Kinga Polasik và cộng sự (2017) [120] khi nghiên cứu trên 35 bệnh nhân VKDT và 38 người khoẻ mạnh làm nhóm chứng thấy rằng nồng độ vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) huyết thanh không có sự khác biệt ở bệnh nhân VKDT ( $16,89 \pm 8,57$  ng/ml) sống tại miền bắc Ba Lan với những người khoẻ mạnh ( $14,12 \pm 7,51$  ng/ml) cùng độ tuổi và giới. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác biệt so với một số tác giả khác như Kostoglou-Athanassiou và cộng sự (2012) [5] thực hiện trên 44 bệnh nhân VKDT cho thấy nồng độ vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) huyết thanh trong nhóm 44 bệnh nhân VKDT ( $15,26 \pm 1,07$  ng/ml) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $25,8 \pm 1,6$  ng/ml) ( $p < 0,001$ ); nghiên cứu của Somaiya M. và cộng sự (2017) cho thấy nồng độ vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) huyết thanh giảm có ý nghĩa ở bệnh nhân VKDT ( $12,66 \pm 4,81$ (ng/ml) so với nhóm chứng là  $37,88 \pm 9,78$ (ng/ml) ( $p < 0,001$ ) [124]. Qiong Hong và cộng sự (2014) nghiên cứu trên 130 bệnh nhân VKDT và 80 người nhóm chứng thấy rằng nồng độ vitamin D<sub>3</sub> (25-OH) huyết thanh thấp có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $p < 0,001$ ), tỷ lệ thiếu vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) huyết thanh ở bệnh nhân VKDT là (98,5%) cao hơn so với nhóm chứng (87,5%) ( $p < 0.001$ ) [125]. Cả ba tác giả trên đều quan sát thấy trung bình nồng độ vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) huyết thanh trong nhóm bệnh nhân VKDT thấp hơn ý nghĩa so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ). Sở dĩ có sự khác biệt kết quả trong

nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả trên có thể là do thực hiện trên số lượng bệnh nhân khác nhau ở các vùng địa lý khác nhau, phong tục tập quán khác nhau dẫn tới sự khác nhau về nồng độ vitamin D3(25-OH) trong huyết thanh ở các quần thể người bệnh và khỏe mạnh sống ở các vĩ độ khác nhau; và thực tế cụ thể là ở nước Ba Lan tình trạng thiếu vitamin D được quan sát thấy ở hầu hết những người khỏe mạnh. Như vậy, sự giảm nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh là rất phổ biến và có liên quan đến mức độ hoạt động của bệnh VKDT.

Bên cạnh đó, tác giả Najia Hajjaj-Hassouni và cộng sự (2017) [116] nghiên cứu trên 1413 bệnh nhân VKDT có trung bình nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh là  $27,3 \pm 15,1$  (ng/mL) trong đó 36,9% bệnh nhân VKDT có nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh bình thường, 63,1% bệnh nhân có giảm nồng độ vitamin D3 (25-OH) huyết thanh, tỷ lệ này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Tương tự, nghiên cứu của tác giả Haque U.J và cộng sự (2010) thực hiện trên 62 bệnh nhân VKDT có 61% bệnh nhân giảm nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh, nhóm tác giả này cho rằng việc giảm nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh là phổ biến ở bệnh nhân VKDT và có liên quan đến tăng mức độ hoạt động bệnh, tình trạng đau và tàn phế ở bệnh nhân VKDT [126]. Vì nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như trọng lượng cơ thể, môi trường, địa lý, thuốc kết hợp...đặc biệt ở bệnh nhân VKDT còn do đau, hạn chế vận động và dùng thuốc glucocorticoid kết hợp nên nguy cơ giảm hấp thụ vitamin D3(25-OH) sẽ cao hơn ở người bình thường khỏe mạnh, cho nên có sự khác nhau rõ rệt về kết quả giữa các nghiên cứu chúng tôi và của các tác giả ở từng quốc gia.

Ngoài ra, khi khảo sát nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh theo giới tính và độ tuổi của 79 bệnh nhân VKDT trong nghiên cứu, *Biểu đồ 3.8* và *Biểu đồ 3.9* cho thấy nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh ở giới nữ giảm nhiều hơn ở nam giới và giảm nhiều nhất ở độ tuổi trên 60 tuổi. Điều này có thể do tỷ lệ nữ giới mắc bệnh VKDT nhiều hơn ở nam giới và mức độ chịu đau kém, hạn chế vận động nhiều hơn ở nam giới nên giảm khả năng hấp thu vitamin D, đặc biệt ở độ tuổi trên 60 tuổi (theo *mục 1.2.6*, các nguyên nhân giảm nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp).

*Bảng 4.1. So sánh nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và nhóm chứng*

Tác giả	n	Tuổi(năm) $\bar{X} \pm SD$ (Min - Max)	DAS28 $\bar{X} \pm SD$	Vitamin D3 (25-OH) (ng/ml)	
				VKDT	Nhóm chứng
Sharma 2014 [127]	42	55,55±15,25 (16 - 84)		17,20± 10,74	22,39±14,03
				$p = 0,009$	
Somaiya M. 2017 [124].	100	40.92±10.24 (19-83)		12,66 ± 4,81	37,88 ± 9,78
				$p < 0,001$	
Alexandru Caraba 2017 [128]	35	55.6 ± 9.74	6.41±0.94	14,90 ± 2,81	36,39± 7,78
				$p < 0.00001$	
María L. và cs (2010) [129]	34	55,3 ± 9,8	4,02 ± 1,5	20,4 ± 0,9	26,3 ± 1,9
				$p = 0.009$	
Kostoglou- Athanassiou[5]	44	53,44 ± 7,30 (35 - 66)	6,19 ± 1,36	15,26 ± 1,07	25,8 ± 1,6
				$p < 0,001$	
Kinga Polasik (2017) [120]	35			16,89±8,57	14,12±7.51
				$p=0,13$	
Nghiên cứu của chúng tôi (2020)	79	53,13±12,91	5,35±1,48	25,18 ± 7,10	25,48 ± 5,68
				$p= 0,828$	

#### **4.2.3. Đặc điểm nồng độ IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp**

Độ chính xác của xét nghiệm chẩn đoán được đặc trưng bởi độ nhạy và độ đặc hiệu của nó. Tuy nhiên, độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm phụ thuộc vào mức được chọn làm điểm giới hạn cho bình thường hay bất thường. Đường cong ROC được sử dụng rộng rãi như một phương pháp để chọn điểm cắt tối ưu cho thử nghiệm, là một kỹ thuật đồ họa để mô tả và so sánh độ chính xác của các xét nghiệm chẩn đoán, thu được bằng cách vẽ biểu đồ độ nhạy của xét nghiệm trên trục y so với độ đặc hiệu 1 trên trục x. Đường cong ROC cho phép phân tích sự cân bằng giữa độ nhạy và độ đặc hiệu tại tất cả các điểm giới hạn có thể có. Diện tích dưới đường cong ROC cung cấp một thước đo về hiệu suất tổng thể của xét nghiệm chẩn đoán. Người ta sử dụng đường cong ROC để chọn điểm giới hạn tối ưu cho kết quả xét nghiệm, để đánh giá độ chính xác chẩn đoán của xét nghiệm và so sánh mức độ hữu ích của các xét nghiệm [130].

Do vậy, để khảo sát sự tăng nồng độ IL-6 huyết thanh trong nhóm bệnh nhân VKDT, nghiên cứu của chúng tôi sử dụng đường cong ROC xác định giá trị ngưỡng bình thường (cut-off) của nồng độ IL-6 huyết thanh ở 79 bệnh nhân VKDT và 34 người nhóm chứng khỏe mạnh. Kết quả cho thấy giá trị ngưỡng bình thường của nồng độ IL-6 huyết thanh là 2,26 (pg/mL) với độ nhạy là 79,8% và độ đặc hiệu là 47,6% (*Bảng 3.7 và Biểu đồ 3.10*).

Kết quả của chúng tôi cho thấy trung bình nồng độ IL-6 của bệnh nhân VKDT trong nghiên cứu là  $83,5 \pm 19,2$  (pg/mL) cao hơn rõ rệt với nhóm chứng là những người khỏe mạnh, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (*Bảng 3.6*). Trong đó bệnh nhân VKDT có tăng nồng độ IL-6 huyết thanh chiếm tỷ lệ cao (79,7%) (*Biểu đồ 3.11*). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như nhận định của tác giả Chung S.J. và cộng sự (2011) [98], tác giả Võ Tam

và Phạm Thị Thu Trâm (2016) [103], tác giả do Prado A.D. và cộng sự (2016) [97], tác giả Nguyễn Huy Thông (2019) [104] (*Bảng 4.2*). Các tác giả quan sát thấy nồng độ IL-6 huyết thanh của bệnh nhân VKDT đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ). Theo tác giả Tukaj S và cộng sự (2010), nghiên cứu trên 48 bệnh nhân VKDT thấy rằng nồng độ IL6 tăng lên khoảng 7 lần so với nhóm chứng, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  [121]. Tuy nhiên, cho đến nay cơ chế gây tăng nồng độ IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân VKDT còn nhiều điều chưa sáng tỏ, do vậy theo kết quả nghiên cứu của Tekeoglu I. và cộng sự (2016), thì nồng độ IL-6 huyết thanh của bệnh nhân VKDT không tăng so với những người khỏe mạnh [99].

Bên cạnh đó, chúng tôi thực hiện khảo sát nồng độ IL-6 huyết thanh trên 79 bệnh nhân VKDT theo giới tính và độ tuổi mắc bệnh, kết quả nghiên cứu thể hiện ở *Biểu đồ 3.12* cho thấy 100% bệnh nhân nữ mắc bệnh VKDT trong nghiên cứu có tăng nồng độ IL-6 huyết thanh, 76,8% bệnh nhân nam giới mắc bệnh VKDT có tăng nồng độ IL-6 huyết thanh, điều này phù hợp với cơ chế bệnh sinh và vai trò của IL-6 trong bệnh VKDT (trình bày *mục 1.3.3*, vai trò của IL-6 trong cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm khớp dạng thấp). Kết quả ở *Biểu đồ 3.13* cho thấy tỷ lệ bệnh nhân VKDT trong nghiên cứu độ tuổi trên 60 tuổi có nồng độ IL-6 huyết thanh tăng cao nhất (85,7%), trong khi đó kết quả nghiên cứu thể hiện ở *Biểu đồ 3.9* cho thấy nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh giảm nhiều nhất ở bệnh nhân VKDT nghiên cứu độ tuổi trên 60 tuổi.



**Bảng 4.2. So sánh nồng độ IL-6 huyết thanh của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và nhóm chứng**

Tác giả	n	Tuổi(năm) $\bar{X} \pm SD$ (Min - Max)	DAS28 $\bar{X} \pm SD$	IL-6 (pg/ml) ( $\bar{X} \pm SD$ )	
				VKDT	Nhóm chứng
Võ Tam, Phạm T. T. Trâm (2016) [103]	42	55,55 ± 15,25 (16 - 84)		36,4 ± 31,98	5,37 ± 3,07
				<i>p</i> < 0,001	
Chung S.J. và cs (2011) [98]	40	54,7 ± 14,4 (19 - 83)	3,9 ± 1,3	41,76 ± 20,28	6,56 ± 5,33
				<i>p</i> < 0,001	
Tekeog̃lu I. và cs (2016) [99]	60	53,49 ± 13,64	3,93 ± 1,03	14,32 ± 9,21	13,45 ± 2,52
				<i>p</i> = 0,616	
Do Prado A.D.và cs (2016) [97]	64	55,3 ± 9,8	4,02 ± 1,5	10,37 ± 1,88	8,76 ± 0,77
				<i>p</i> < 0,001	
Nguyễn Huy Thông (2017) [104]	82	53,44 ± 7,30 (35 - 66)	6,19 ± 1,36	19,06 ± 22,94	9,19 ± 8,43
				<i>p</i> = 0,042	
Alexandru Caraba (2017) [128]	35	55.6 ± 9.74	6.41±0.94	90,15 ± 20,79	4,41 ± 1,78
				<i>p</i> <0.00001	
Nghiên cứu của chúng tôi (2020)	79	53,13±12,91	5,35±1,48	83,5± 19,2	2,07 ± 1,52
				<i>p</i> < 0,05	

### **4.3. Liên quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh với mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp**

#### **4.3.1. Mối tương quan của nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.**

Trên thế giới hiện nay đã có nhiều nghiên cứu chỉ ra mối tương quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh và các cytokin gây viêm, bao gồm IL-6 trong bệnh VKDT. Theo cơ chế hoạt động sinh học của vitamin D3(25-OH) thì nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh giảm sẽ làm tăng hoạt động của IL-6 và do đó làm mức độ hoạt động bệnh nặng thêm. Ngược

lại, khi nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh tăng sẽ ức chế sự sản xuất và hoạt động của IL-6 huyết thanh dẫn tới giảm hoạt động bệnh VKDT (theo *Hình 1.11* về mối liên quan của vitamin D3(25-OH) và IL-6 trong cơ chế điều hoà miễn dịch bệnh VKDT [107]).

Chúng tôi thực hiện khảo sát sự thay đổi nồng độ IL-6 huyết thanh theo phân nhóm nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh của bệnh nhân VKDT (*Bảng 3.8*) cho thấy trung bình nồng độ IL-6 huyết thanh của nhóm bệnh nhân VKDT bị thiếu nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh (bao gồm thiếu nặng và thiếu vừa) cao hơn nhóm có nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh bình thường, sự khác biệt ý nghĩa thống kê với  $p=0,001$ . Bên cạnh đó, kết quả phân tích ở *Biểu đồ 3.14* cho thấy nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh và nồng độ IL-6 huyết thanh có mối tương quan nghịch với hệ số tương quan  $r = -0,605$ ; có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,0001$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với các tác giả trên thế giới như El-Barbary và cộng sự (2015) [131] nghiên cứu 40 bệnh nhân VKDT và 40 người khoẻ mạnh cho thấy có mối tương quan nghịch giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh và nồng độ IL-6 huyết thanh với hệ số tương quan  $r = -0,57$ , có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Năm 2017 tác giả Alexandru Caraba và cộng sự nghiên cứu trên 35 bệnh nhân VKDT và 35 người nhóm chứng cũng nhận thấy có mối tương quan nghịch giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh và IL-6 huyết thanh với hệ số tương quan  $r = -0,3627$ , có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,0322$  [128]. Cùng năm 2017, tác giả Somaiya M. và cộng sự nghiên cứu trên 100 bệnh nhân VKDT thấy rằng có mối tương quan nghịch có ý nghĩa giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh và IL-6 huyết thanh với hệ số tương quan  $r = -0,5$ ; ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  [124]. Khác biệt với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, cũng trong năm 2017 tác giả Kinga Polasik

và cộng sự thực hiện trên 35 bệnh nhân VKDT và 38 nhóm chứng là người khoẻ mạnh lại thấy rằng có mối tương quan thuận giữa nồng độ IL-6 huyết thanh và nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh với hệ số tương quan  $r=0,537$ ; có ý nghĩa thống kê với  $p=0,002$  [120].

Như vậy, có sự khác nhau về kết quả nghiên cứu của chúng tôi với các tác trên có thể là do các nghiên cứu thực hiện trên số lượng bệnh nhân ít, thời gian ngắn. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với cơ chế sinh bệnh học và vai trò của vitamin D3(25-OH), IL-6 trong bệnh tự miễn nói chung và bệnh VKDT nói riêng, đặc biệt trong đợt tiến triển của bệnh.

#### ***4.3.2. Liên quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh với mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp***

Vitamin D3(25-OH) được biết đến là tác nhân tạo ra sự dung nạp và điều hoà miễn dịch. Do đó, sự thiếu hụt vitamin D3(25-OH) có vai trò quan trọng trong sự phát triển và tiến triển của bệnh VKDT cũng như các bệnh tự miễn khác. Nhiều tác giả đã chứng minh sự thiếu hụt vitamin D3(25-OH) có thể làm suy giảm chức năng miễn dịch, dẫn đến tỷ lệ mắc các bệnh tự miễn ngày càng cao trong đó có bệnh VKDT [132],[133].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự khác biệt về nồng độ CRP huyết tương, tốc độ lắng máu giờ đầu và antiCCP nhưng không có sự khác biệt về số lượng hồng cầu, nồng độ huyết sắc tố, yếu tố dạng thấp RF giữa ba nhóm bệnh nhân VKDT có nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh trong giới hạn bình thường, thiếu vừa và thiếu nặng (*Bảng 3.9*). Khi khảo sát nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh của bệnh nhân VKDT theo mức độ hoạt động bệnh DAS28-CRP với ba mức hoạt động bệnh thấp, trung bình, nặng (*Bảng 3.15*) cho thấy có sự khác biệt về trung bình nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh giữa ba nhóm bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh

nặng (DAS28-CRP > 5,1); trung bình (3,2 > DAS28-CRP > 2,6) và thấp (DAS28-CRP < 2,6); có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Nghiên cứu của chúng tôi tương tự như tác giả Aisa Yassin và cộng sự (2014) thấy nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh tăng có ý nghĩa ở bệnh nhân VKDT so với nhóm chúng khỏe mạnh và nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh giảm ở những bệnh nhân VKDT có hoạt động bệnh cao so với những người có hoạt động bệnh thấp; có mối tương quan nghịch giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh và hoạt động của bệnh VKDT theo DAS28 [132]. Bên cạnh đó, tác giả Fakharan M và cộng sự thực hiện nghiên cứu nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh ở 75 bệnh nhân VKDT (từ năm 2011 đến 2012), nồng độ trung bình của vitamin D3(25-OH) trong nhóm bệnh hoạt động cao ( $17,057 \pm 7,7$  mg/ml) là thấp hơn so với nhóm bệnh hoạt động trung bình ( $30,5 \pm 11,3$  mg/ml) và bệnh hoạt động thấp ( $36,7 \pm 19,5$  mg/ml); có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ , và nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh có mối tương quan nghịch với mức độ hoạt động của bệnh VKDT [127]. Tương tự, Somaiya M. và cộng sự (2017) [124] nghiên cứu trên 100 bệnh nhân VKDT thấy rằng nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh thấp có mối tương quan nghịch với hoạt động bệnh VKDT theo chỉ số hoạt động bệnh DAS28 ( $r = -0,5253$ ;  $p = 0,0011$ ). Mối tương quan nghịch cũng xảy ra ở những bệnh nhân VKDT có hoạt động bệnh trung bình với hệ số tương quan  $r = -0,9072$ ;  $p = 0,046$  và hoạt động bệnh cao tương ứng với hệ số tương quan  $r = -0,3198$ ;  $p = 0,0397$ . Bệnh nhân VKDT đợt hoạt động (chỉ số DAS-28 > 3,2) có nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh thấp hơn ( $11,07 \pm 4,31$  ng/ml) so với bệnh nhân có hoạt động bệnh thấp ( $14,86 \pm 4,63$  ng/ml); có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Nghiên cứu này cho thấy toàn bộ nhóm bệnh nhân VKDT giai đoạn hoạt động có nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh giảm, như vậy có mối tương

quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh và mức độ hoạt động bệnh theo chỉ số DAS28 ( $p= 0,0011$ ), mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê tương tự cũng được thấy rõ ở hai nhóm bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh vừa và cao tương ứng.

Trong thực hành và các thử nghiệm lâm sàng, để đánh giá mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân VKDT, các chỉ số kết hợp như DAS28-CRP, SDAI và CDAI là những công cụ đáng tin cậy được khuyến cáo sử dụng trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân VKDT [28]. Do vậy, đánh giá tương quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh với các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh có thể cho phép đánh giá vai trò của vitamin D3(25-OH) trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân VKDT. Bởi vậy, chúng tôi tiến hành đánh giá mối tương quan của nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh với các chỉ tiêu đánh giá mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân VKDT ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu (*Bảng 3.16*), kết quả cho thấy có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh với các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân VKDT như SLKĐ28 với hệ số tương quan  $r= -0,561$  ( $p= 0,001$ ); SLKS28 với hệ số tương quan  $r= -0,373$  ( $p= 0,001$ ); CRP với hệ số tương quan  $r= -0,259$  ( $p= 0,03$ ); DAS28-CRP với hệ số tương quan  $r= -0,432$  ( $p= 0,04$ ); SDAI với hệ số tương quan  $r= -0,357$  ( $p= 0,0001$ ); CDAI với hệ số tương quan  $r= -0,321$  ( $p= 0,0001$ ); và có sự khác biệt về trung bình các chỉ số SLKĐ28, SLKS28, ĐGBN, ĐGBS giữa ba nhóm bệnh nhân VKDT có nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh trong giới hạn bình thường, nhóm thiếu vừa và nhóm thiếu nặng, có ý nghĩa thống kê với  $p<0,05$  (*Bảng 3.13*). Tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, một số tác giả khác cũng tìm thấy mối tương quan nghịch giữa việc giảm nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh với hoạt động

của bệnh VKDT như Cutolo và cộng sự (2006) [107], Haque và Bartlett (2010) [126]; Hong và cộng sự (2014) [125]; Kostoglou-Athenassiou và cộng sự (2012) [5]; Turhanoflu và cộng sự (2011) [134].

Theo nghiên cứu của tác giả Kostoglou-Athanassiou và cộng sự (2012) trên 44 bệnh nhân VKDT cho thấy đa số có giảm nồng độ vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) huyết thanh và có mối tương quan nghịch của nồng độ vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) huyết thanh với mức độ tiến triển của bệnh theo DAS28 với hệ số tương quan  $r = -0,084$ , theo CRP với hệ số tương quan  $r = -0,115$ ; tác giả cho rằng sự thiếu hụt vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) là rất phổ biến ở những bệnh nhân VKDT, và việc giảm nồng độ vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) huyết thanh có liên quan đến mức độ tiến triển và tăng triệu chứng đau của bệnh, qua đó tác giả khuyến nghị việc bổ sung chế phẩm vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) là cần thiết trong điều trị để ngăn ngừa bệnh loãng xương cũng như giảm đau ở bệnh nhân VKDT [5]. Tương tự, tác giả Q.Hong và cộng sự thực hiện trên 130 bệnh nhân VKDT cũng nhận thấy nồng độ vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) huyết thanh có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với dấu hiệu cứng khớp buổi sáng, chỉ số hoạt động bệnh DAS28 với hệ số tương quan  $r = -0,43043$  ( $p < 0,005$ ), SLKĐ28, SLKS28, CRP, tốc độ lắng hồng cầu giờ đầu, số lượng tiểu cầu, nhưng không có mối liên quan với yếu tố thấp RF [125]. So sánh với kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác trên thế giới như Azzeh FS và Kensara OA [135] thực hiện trên 120 bệnh nhân VKDT thấy nồng độ vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) thấp hơn có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  ở đợt tiến triển của bệnh và có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) huyết thanh với mức độ hoạt động bệnh theo chỉ số DAS28 với hệ số tương quan  $r = -0,277$  ( $p = 0,014$ ); tác giả cho rằng nồng độ vitamin D<sub>3</sub>(25-OH) huyết thanh là một yếu tố dự báo tốt về diễn biến bệnh ở những bệnh nhân VKDT. Turhanoglu

AD và cộng sự (2011) [134] thực hiện nghiên cứu trên 65 bệnh nhân VKDT cũng cho kết luận nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với nồng độ CRP huyết tương với hệ số tương quan  $r = -0,276$  ( $p < 0,05$ ).

Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của tác giả Najia Hajjaj-Hassouni và cộng sự (2017) khi thực hiện trên 1413 bệnh nhân VKDT cho thấy có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh với hoạt động bệnh theo DAS28 với hệ số tương quan  $r = -0,104$  ( $p < 0,001$ ) [116]; Sharma và cộng sự (2014) nghiên cứu trên 80 bệnh nhân VKDT có nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh trong nhóm bệnh hoạt động cao thấp hơn so với nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh ở nhóm bệnh hoạt động thấp và trung bình có ý nghĩa thống kê với ( $p < 0,001$ ) và nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh có mối tương quan nghịch có ý nghĩa với mức độ hoạt động bệnh theo DAS28 với hệ số tương quan  $r = -0,604$  ( $p < 0,001$ ) [127]. Tác giả Rossini và cộng sự (2010) [73] nghiên cứu 1191 bệnh nhân VKDT nhận thấy mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh với chỉ số hoạt động bệnh DAS28 ( $p = 0,002$ ). Tác giả El-Barbary và cộng sự [131] nghiên cứu 40 bệnh nhân VKDT, có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh với chỉ số hoạt động bệnh DAS28 ( $p < 0,001$ ), tốc độ máu lắng giờ đầu ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,001$ ), CRP ( $r = -0,61$ ,  $p < 0,0001$ ). F. E. Abourazzak [136] nghiên cứu trên 170 bệnh nhân VKDT, nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với SLKĐ28 ( $p = 0,004$ ), SLKS28 ( $p < 0,001$ ), CRP huyết tương ( $p = 0,012$ ) và DAS28 ( $p = 0,009$ ). Tác giả cho rằng sự thiếu hụt vitamin D3(25-OH) thường gặp ở bệnh nhân VKDT và có liên quan đến mức độ HDB nặng của bệnh.

Khác biệt với nghiên cứu của chúng tôi, Kinga Polasik và cộng sự (2017) nghiên cứu trên 35 bệnh nhân VKDT thấy rằng nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh không có mối tương quan với DAS28 với hệ số tương quan  $r= 0,265$  ( $p= 0,149$ ) [120]. Không thấy có mối tương quan giữa tình trạng giảm nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh với hoạt động của bệnh VKDT cũng đã được chứng minh trong nghiên cứu của các tác giả khác như Baker và cộng sự, (2012) [137]; Braun-Muscovici và cộng sự, (2011) [138]; Sahebari và cộng sự, (2014) [139].

Như vậy, có thể do số lượng bệnh nhân ở các nghiên cứu là khác nhau, đối tượng hoạt động bệnh có mức độ không giống nhau; đồng thời lối sống, thói quen sinh hoạt, chế độ ăn, dùng thuốc...ở từng vùng địa lý, các dân tộc là khác nhau; cho nên ảnh hưởng trực tiếp đến nồng độ vitamin D3(25-OH) trong huyết thanh của bệnh nhân VKDT, vì vậy dẫn đến các kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác không đồng nhất. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi và phần lớn các tác giả trên thế giới nhận thấy nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh có mối tương quan nghịch với mức độ hoạt động bệnh của bệnh VKDT, khi bệnh có mức độ hoạt động bệnh cao thì nồng độ vitamin D3(25-OH) trong huyết thanh thấp, và ngược lại ở những bệnh nhân VKDT có mức độ hoạt động bệnh giảm thì nồng độ vitamin D3(25-OH) trong huyết thanh tăng cao; là phù hợp với cơ chế bệnh học và tác dụng của vitamin D3(25-OH) trong huyết thanh với hoạt động bệnh ở bệnh nhân VKDT.

#### ***4.3.3. Liên quan giữa nồng độ IL-6 huyết thanh với mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp***

Interleukin-6 (IL-6) là một cytokin đa chức năng có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh VKDT, có liên quan với các triệu chứng toàn



thân và tại khớp, một số triệu chứng cận lâm sàng và mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân VKDT. Do vậy, nghiên cứu của chúng tôi thực hiện nhằm đánh giá sự thay đổi của nồng độ IL-6 huyết thanh theo các chỉ tiêu lâm sàng, cận lâm sàng, chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh, và tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ IL-6 huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân VKDT.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trung bình nồng độ IL-6 huyết thanh của ba nhóm bệnh nhân VKDT có hoạt động bệnh mức độ thấp, trung bình và cao có sự khác biệt ý nghĩa thống kê với  $p = 0,014$  (*Bảng 3.15*). Kết quả của chúng tôi khác với nghiên cứu của Tekeog̃lu I. và cộng sự (2016), theo tác giả này có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung bình nồng độ IL-6 huyết thanh giữa hai nhóm bệnh nhân VKDT có hoạt động bệnh mức độ thấp và cao ( $p = 0,046$ ), nhưng không có sự khác biệt về trung bình nồng độ IL-6 huyết thanh giữa các nhóm bệnh nhân VKDT có hoạt động bệnh mức độ trung bình và cao cũng như trung bình và thấp [99].

Đánh giá mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân VKDT hiện nay người ta sử dụng nhiều các thang điểm, tuy nhiên các chỉ số như DAS28-CRP, SDAI và CDAI là những công cụ đáng tin cậy được khuyến cáo sử dụng trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân VKDT [28]; và đánh giá tương quan giữa nồng độ IL-6 huyết thanh với các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh có thể cho phép đánh giá vai trò của IL-6 trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân VKDT. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ IL-6 huyết thanh tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh VKDT, như DAS28-CRP với hệ số tương quan  $r = 0,355$  ( $p = 0,001$ ); SDAI với hệ số tương quan  $r = 0,433$  ( $p = 0,0001$ ); CDAI với hệ số tương quan  $r = 0,433$  ( $p = 0,0001$ ) (*Bảng 3.16*). Tương tự như kết quả

nghiên cứu của chúng tôi, tác giả Tekeog̃lu I. và cộng sự (2016) nhận thấy nồng độ IL-6 huyết thanh có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với chỉ số hoạt động bệnh DAS28-CRP với hệ số tương quan  $r = 0,263$  ( $p < 0,05$ ) [99], tuy nhiên nghiên cứu của tác giả Nguyễn Huy Thông (2019) lại cho thấy nồng độ IL-6 huyết thanh không có mối tương quan với chỉ số hoạt động bệnh DAS28-CRP với hệ số tương quan  $r = 0,101$  ( $p = 0,374$ ) [104]. Mặc dù nghiên cứu của tác giả Shimamoto K. và cộng sự (2013) [140] thấy rằng nồng độ IL-6 huyết thanh tương quan thuận với chỉ số hoạt động bệnh DAS28-CRP, đồng thời đề xuất nồng độ IL-6 huyết thanh là một biomarker tiềm năng đánh giá mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân VKDT; tác giả Kinga Polasik và cộng sự (2017) cũng cho thấy nồng độ IL-6 huyết thanh có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với mức độ hoạt động của bệnh VKDT theo chỉ số hoạt động bệnh DAS28 với hệ số tương quan  $r = 0,534$  ( $p = 0,000$ ) [120]; song mối tương quan giữa nồng độ IL-6 với các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh còn nhiều tranh cãi, do vậy cần có những nghiên cứu lớn hơn để đánh giá vai trò của nồng độ IL-6 huyết thanh trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân VKDT.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ IL-6 huyết thanh tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với SLKĐ28 theo hệ số tương quan  $r = 0,327$  ( $p = 0,003$ ) và SLKS28 theo hệ số tương quan  $r = 0,453$  ( $p = 0,001$ ) (Bảng 3.16). Nghiên cứu của chúng tôi tương tự với tác giả Tukaj S và cộng sự (2010) thực hiện trên 48 bệnh nhân VKDT cho thấy có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ IL-6 huyết thanh với mức độ hoạt động bệnh theo chỉ số DAS28 với hệ số tương quan  $r = 0,534$  ( $p = 0,000$ ), SLKĐ28 với hệ số tương quan  $r = 0,309$  ( $p = 0,046$ ), SLKS28 với hệ số tương quan  $r = 0,406$  ( $p = 0,008$ ) [121]. Theo tác giả do Prado A.D. và cộng sự

(2016), nồng độ IL-6 huyết thanh có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với SLKS28 với hệ số tương quan  $r = 0,39$  ( $p < 0,01$ ), nhưng không có mối tương quan với SLKĐ28 [97]. Điều này có thể do SLKS28 là chỉ số có giá trị khách quan còn SLKĐ28 mang nhiều giá trị chủ quan hơn [141]. Và sự khác biệt về kết quả của các nghiên cứu có giải thích do cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ nên chưa đại diện cho quần thể bệnh nhân VKDT.

Đáp ứng viêm cấp tính là một đặc điểm nổi bật của các bệnh lý viêm trong đó có VKDT. Sự thay đổi nồng độ các protein được gan tổng hợp là một đặc trưng của quá trình này. IL-6 là một cytokin tiền viêm có chức năng chính kích thích gan tổng hợp các protein phản ứng pha cấp. Mặc dù có nhiều biomarker có thể liên quan hoặc không liên quan với quá trình phá hủy khớp nhưng không có biomarker có khả năng tiên đoán tình trạng phá hủy khớp tốt hơn nồng độ CRP huyết thanh, SLKS28 và các chỉ số đánh giá hoạt động bệnh [141]. Do vậy tìm hiểu mối quan hệ giữa nồng độ CRP huyết tương và nồng độ IL-6 huyết thanh có thể đánh giá được vai trò của IL-6 trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh VKDT, và tình trạng phá hủy khớp ở bệnh nhân VKDT. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ IL-6 huyết thanh tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với nồng độ CRP huyết thanh ở bệnh nhân VKDT ( $r = 0,260$ ;  $p = 0,02$ ) (Bảng 3.16), tương tự với nghiên cứu của Chung S.J. và cộng sự (2011) cũng thấy rằng nồng độ IL-6 huyết thanh có tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với nồng độ CRP huyết tương với hệ  $r = 0,450$ ;  $p = 0,007$ ) [98]. Ngược lại, kết quả của tác giả Nguyễn Huy Thông (2019) không có sự tương quan của nồng độ IL-6 huyết thanh và nồng độ CRP huyết tương với hệ số tương quan  $r = -0,028$  ( $p = 0,802$ ) [104], tác giả Tekeog̃lu I. và cộng sự (2016) cũng không quan sát thấy tương quan giữa nồng độ IL-6 huyết thanh với nồng độ CRP huyết tương ở bệnh nhân VKDT

[99]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác về đánh giá mối tương quan giữa nồng độ IL-6 huyết thanh với nồng độ CPR huyết tương còn chưa thống nhất, do đó đây vẫn là một chủ đề cần được tiếp tục đánh giá để xác định nồng độ IL-6 huyết thanh trong vai trò là một chỉ tiêu có giá trị đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân VKDT.

Nghiên cứu của chúng tôi khi so sánh hai nhóm bệnh nhân VKDT có nồng độ IL-6 huyết thanh trong giới hạn bình thường ( $\leq 2,26$  pg/mL) và nhóm có tăng nồng độ IL-6 huyết thanh ( $> 2,26$  pg/mL) dựa trên ngưỡng của nồng độ IL-6 được xác định ở *Biểu đồ 3.10* cho thấy có sự khác biệt về nồng độ CRP huyết tương, tốc độ lắng hồng cầu giờ đầu, nồng độ huyết sắc tố và nồng độ RF, anti-CCP huyết thanh ( $p < 0,05$ ) nhưng không có sự khác biệt về số lượng hồng cầu (*Bảng 3.11*). Bên cạnh đó, khi đánh giá sự thay đổi các chỉ số lâm sàng là SLKĐ28, SLKS28, ĐGBN, ĐGBS theo phân nhóm nồng độ IL-6 giữa nhóm bệnh nhân VKDT có tăng nồng độ IL-6 và nhóm có nồng độ IL-6 bình thường, chúng tôi thấy có sự khác biệt về SLKĐ28, SLKS28, ĐGBN, ĐGBS giữa hai nhóm bệnh nhân VKDT có nồng độ IL-6 huyết thanh trong giới hạn bình thường và nhóm có tăng nồng độ IL-6 (*Bảng 3.14*). Khi khảo sát sự thay đổi nồng độ IL-6 huyết thanh theo chỉ số DAS28-CRP ở bệnh nhân VKDT chúng tôi cũng thấy có sự khác biệt về trung bình nồng độ IL-6 huyết thanh ở ba nhóm bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh nặng ( $DAS28-CRP > 5,1$ ); mức độ hoạt động bệnh trung bình ( $3,2 > DAS28-CRP > 2,6$ ) và mức độ hoạt động bệnh thấp ( $DAS28-CRP < 2,6$ ); có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (*Bảng 3.13*).

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy rằng nồng độ IL-6 huyết thanh có mối tương quan thuận với mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân VKDT, cụ thể nồng độ IL-6 huyết thanh tăng khi bệnh có mức độ hoạt động bệnh cao và khi tình trạng bệnh ổn định thì nồng độ IL-6 huyết thanh giảm,

điều này cũng phù hợp với cơ chế bệnh sinh và vai trò của IL-6 trong hoạt động bệnh VKDT.

#### **4.4. Sự thay đổi nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh sau điều trị ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp**

Khi tiến hành nghiên cứu trên 79 bệnh nhân VKDT ở thời điểm trước điều trị, chúng tôi chọn ra 31 bệnh nhân VKDT để theo dõi dọc giai đoạn sau điều trị. 31 bệnh nhân này là những đối tượng nhập viện ở đợt bệnh hoạt động mạnh tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0), tuân thủ điều trị chuẩn và đáp ứng được yêu cầu của nghiên cứu là theo dõi đủ các mốc thời gian nghiên cứu đưa ra sau 3 tháng (T3) và sau 6 tháng (T6).

##### ***4.4.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được theo dõi điều trị.***

Trong điều trị nội khoa bằng thuốc cho bệnh nhân VKDT, các thuốc DMARDs (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs) là nền tảng của điều trị cơ bản, đóng vai trò quyết định trong kiểm soát quá trình tiến triển, cũng như mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân VKDT. Việc điều trị bằng các DMARDs được chỉ định sớm ngay sau khi bệnh nhân được chẩn đoán bệnh VKDT, trong đó methotrexat là nền tảng của điều trị cơ bản đã mang đến những kết quả hết sức tích cực trong điều trị VKDT trong hơn 30 năm qua [142].

Nghiên cứu của chúng tôi có 94,90% bệnh nhân VKDT được điều bằng methotrexat (*Biểu đồ 3.4*); sau khi bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu đều được chỉ định điều trị bằng các DMARDs cổ điển kết hợp glucocorticoid theo khuyến cáo [143, 144]. Do nhiều bệnh nhân bỏ điều trị nên số lượng bệnh nhân được theo dõi sau điều trị của chúng tôi còn hạn chế. Chính vì vậy, ở nghiên cứu này chúng tôi chỉ theo dõi được 31 bệnh nhân điều trị đủ 06 tháng. 31 bệnh nhân này có một số đặc điểm như sau: tuổi trung bình là  $54,09 \pm$

12,33 (năm) (*Bảng 3.17*); 31/31 bệnh nhân được sử dụng glucocorticoid với trung bình liều lượng là  $6,63 \pm 3,97$  (mg/24h) (*Bảng 3.17*).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, sau 03 tháng và sau 06 tháng điều trị bằng các DMARDs cổ điển và glucocorticoid, bệnh nhân VKDT giảm có ý nghĩa thống kê trung bình các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo DAS28-CRP, SDAI, CDAI ( $p < 0,05$ ) (*Bảng 3.18*); chứng tỏ 31 bệnh nhân VKDT trong nghiên cứu của chúng tôi có đáp ứng tốt với điều trị.

#### ***4.4.2. Thay đổi nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh sau điều trị chuẩn ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp***

Khi đánh giá tương quan của các chỉ tiêu đánh giá mức độ hoạt động bệnh với nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh ở 31 bệnh nhân VKDT nghiên cứu cắt ngang từng giai đoạn ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0), sau 03 tháng (T3), sau 06 tháng (T6); chúng tôi nhận thấy ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo DAS28-CRP với hệ số tương quan  $r = -0,657$  ( $p = 0,0001$ ); theo SDAI với hệ số tương quan  $r = -0,621$  ( $p = 0,0001$ ); theo CDAI với hệ số tương quan  $r = -0,644$  ( $p = 0,0001$ ) trên 31 bệnh nhân VKDT nghiên cứu (*Bảng 3.21*). Tuy nhiên sau điều trị ở mốc thời gian 03 tháng và 06 tháng lại không có mối tương quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh với các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo DAS28-CRP, SDAI, CDAI với  $p > 0,05$  (*Bảng 3.22 và Bảng 3.23*). Bên cạnh đó, kết quả của chúng tôi cũng nhận thấy không có sự khác biệt về trung bình nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh của bệnh nhân VKDT ở hai thời điểm sau 03 tháng (T3), sau 06 tháng (T6) so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) ( $p > 0,05$ ) (*Bảng 3.19*). Theo nghiên cứu của tác giả Rossini M. và cộng sự (2010) [73] thực hiện trên 1.191 bệnh

nhân VKDT, tác giả thấy rằng nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với mức độ hoạt động bệnh VKDT theo chỉ số DAS28 với hệ số tương quan  $r = -0,551$  ( $p < 0,001$ ), nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh giảm ở những bệnh nhân có chỉ số hoạt động bệnh theo DAS28 cao; kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Sau 1 năm theo dõi bổ sung thêm chế phẩm vitamin D và không có thay đổi nhiều trong phác đồ điều trị bệnh VKDT, tác giả thấy rằng chỉ số hoạt động bệnh theo DAS28 giảm song song với sự gia tăng nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh.

Để xác định vai trò của vitamin D3(25-OH) ở những bệnh nhân VKDT đang điều trị bằng methotrexate, Mansour Salesi và cộng sự (2012) [145] thực hiện trên 117 bệnh nhân VKDT điều trị methotrexate với liều ổn định (7,5–20 mg/tuần) được chia hai nhóm (uống chế phẩm vitamin D hoặc không) trong 12 tuần. Sau 3 tháng đánh giá sự cải thiện bệnh theo chỉ số DAS28-CRP, tỷ lệ bệnh nhân VKDT có chỉ số hoạt động bệnh DAS28-CRP trung bình/cao ở nhóm uống vitamin D (44%) không có sự khác biệt so với nhóm không sử dụng chế phẩm vitamin D (33,4%). Như vậy, bệnh nhân VKDT ở giai đoạn bệnh hoạt động đang điều trị liều methotrexat ổn định, vitamin D3(25-OH) không làm cải thiện hiệu quả điều trị so với nhóm bệnh nhân không sử dụng chế phẩm vitamin D. Sau 3 tháng, các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo DAS28-CRP, CDAI, SDAI đều giảm có ý nghĩa ở cả hai nhóm điều trị và không điều trị chế phẩm vitamin D ( $p < 0,05$ ), điều này tương tự với kết quả nghiên cứu của chúng tôi (*Bảng 3.18*); nhưng có mối tương quan nghịch giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh và chỉ số hoạt động của bệnh DAS28-CRP ( $p > 0,05$ ); kết quả này khác biệt với kết quả nghiên cứu của chúng tôi được thể hiện ở *Bảng 3.22*. Tương tự, tác giả Andjelkovic Z. và cộng sự (1999) [77] đã nghiên cứu các tác

dụng điều hòa miễn dịch của vitamin D3(25-OH) liều cao ở bệnh nhân VKDT kéo dài 3 tháng trên 19 bệnh nhân VKDT điều trị bằng DMARDs liều tiêu chuẩn. Sau 3 tháng, hiệu quả tích cực với hoạt động của bệnh là 89% giảm hoàn toàn và 44% thuyên giảm vừa. Các tác giả cho rằng “alpha calcidiol là chất điều hòa miễn dịch và có thể sử dụng như điều trị bổ trợ ở bệnh nhân VKDT” và khuyến cáo chế phẩm vitamin D đường uống nên được sử dụng trong phác đồ của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp như một chất làm tăng tác dụng của các DMARDs khác. Nghiên cứu này cũng đã chứng minh rằng thêm chế phẩm vitamin D3(25-OH) vào phác đồ điều trị của những bệnh nhân VKDT có đáp ứng điều trị không tối đa với methotrexat, nó sẽ làm tăng tác dụng và hiệu quả điều trị của methotrexat.

Dựa trên kết quả nghiên cứu cắt ngang 3 thời điểm ở 31 bệnh nhân VKDT không có can thiệp chế phẩm vitamin D vào điều trị của chúng tôi và một số tác giả trên thế giới, chúng tôi nhận thấy rằng không có sự thay đổi nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh sau 03 tháng (T3), sau 06 tháng (T6) so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) ; tuy nhiên 31 bệnh nhân này ở thời điểm đưa vào nghiên cứu đều ở đợt hoạt động bệnh cao, theo thời gian điều trị có đáp ứng với thuốc điều trị cơ bản và corticoid nên mức độ hoạt động bệnh giảm dần có ý nghĩa theo thời gian nghiên cứu.

#### ***4.4.3. Thay đổi nồng độ IL-6 huyết thanh sau điều trị ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp***

Đánh giá về sự thay đổi nồng độ cytokin IL-6 huyết thanh sau 03 tháng, 06 tháng điều trị bằng methotrexat đơn trị liệu hoặc kết hợp với hydroxychloroquin, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ IL-6 huyết thanh giảm có ý nghĩa thống kê sau 03 tháng và 06 tháng so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) trên 31 bệnh nhân VKDT ( $p < 0,05$ )



(Bảng 3.19). Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ IL-6 huyết thanh có xu hướng giảm sau điều trị. Như vậy, sau khi điều trị bằng methotrexat đơn trị liệu hoặc kết hợp với các DMARDs cổ điển và glucocorticoid, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ IL-6 huyết thanh giảm rõ rệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Viêm khớp dạng thấp là bệnh tự miễn được điều hoà bởi các cơ chế miễn dịch trong đó các cytokin đặc biệt là IL-6 đóng vai trò quan trọng. Có nhiều nghiên cứu trước đây đã đánh giá sự thay đổi nồng độ IL-6 huyết thanh của bệnh nhân VKDT sau điều trị bằng các DMARDs cổ điển và sinh học, với chiều hướng thay đổi của cytokin này cụ thể như sau:

Giảm nồng độ IL-6 huyết thanh, không thay đổi nồng độ IL-17 và/hoặc TNF- $\alpha$  huyết thanh sau điều trị bằng các DMARDs đã được nhiều tác giả đề cập. Kremer J.M. và cộng sự (2016) [133] đánh giá sự thay đổi nồng độ các cytokin huyết thanh ở 17 bệnh nhân VKDT sau điều trị bằng methotrexat mỗi 6 tháng đến 36 tháng. Kết quả nghiên cứu cho thấy giảm dần có ý nghĩa thống kê nồng độ các cytokin trong huyết thanh gồm IL-1 $\beta$ , IL-6 và IL-8 liên tục trong 36 tháng, trong đó giảm mạnh nhất là nồng độ IL-6 huyết thanh. Tương tự, tác giả Nishina N. và cộng sự (2013) cũng thấy rằng sau điều trị bằng methotrexat chỉ giảm có ý nghĩa thống kê nồng độ IL-6 nhưng không giảm nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh [146].

Các nghiên cứu cho thấy sự thay đổi theo các chiều hướng khác nhau của nồng độ các cytokin trong điều trị bệnh VKDT bằng các DMARDs. Nghiên cứu của Shimamoto K. và cộng sự (2013) [140] trên 61 bệnh nhân VKDT đánh giá sự thay đổi nồng độ các cytokin trên 61 bệnh nhân VKDT, sau 4 tuần điều trị kết hợp methotrexat với thuốc infliximab (kháng thể đơn dòng ức chế thụ thể TNF- $\alpha$ ) hoặc tocilizumab (kháng thể đơn dòng ức chế thụ

thể IL-6), cho thấy nồng độ IL-6 huyết thanh giảm có ý nghĩa thống kê trong nhóm điều trị bằng infliximab ( $p < 0,0001$ ), nhưng lại tăng lên có ý nghĩa thống kê trong nhóm điều trị bằng tocilizumab ( $p < 0,0001$ ). Kết quả nghiên cứu của tác giả Selaas O. và cộng sự (2015) trên bệnh nhân VKDT được điều trị bằng infliximab cho thấy sau 3 tháng điều trị chỉ có nồng độ IL-6 huyết thanh giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ), ngược lại nồng độ IL-17 không thay đổi, còn nồng độ TNF- $\alpha$  lại tăng lên nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) [115].

Khảo sát mối tương quan của nồng độ IL-6 huyết thanh với các chỉ tiêu đánh giá mức độ hoạt động bệnh ở thời điểm trước khi vào nghiên cứu (T0), sau điều trị 3 tháng (T3), sau điều trị 6 tháng (T6) của 31 bệnh nhân VKDT bằng phương pháp nghiên cứu cắt ngang từng thời điểm; chúng tôi thấy rằng có mối tương quan thuận của nồng độ IL-6 huyết thanh tại các thời điểm nghiên cứu với các chỉ số hoạt động bệnh theo DAS28-CRP, SDAI và CDAI, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (*Bảng 3.21, Bảng 3.22 và Bảng 3.23*). Điều này gợi ý rằng nồng độ IL-6 huyết thanh có thể là một công cụ có giá trị tiên lượng và theo dõi đáp ứng điều trị VKDT bằng các DMARDs cổ điển và glucocorticoid.

Ngoài ra, khi quan sát mối tương quan nồng độ vitamin D3(25-OH) với IL-6 huyết thanh của 31 bệnh nhân VKDT ở các thời điểm bắt đầu điều trị (T0), sau điều trị 3 tháng (T3), sau điều trị 6 tháng (T6) chúng tôi thấy rằng có mối tương quan nghịch của nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh và nồng độ IL-6 huyết thanh với  $r = -0,761$  (T0),  $r = -0,501$  (T3),  $r = -0,420$  (T6); có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (*Bảng 3.20*). Tuy nhiên hệ số tương quan ( $r$ ) có giá trị thấp dần theo thời gian, sau 3 tháng (T3) và sau 6 tháng (T6), có thể là do nồng độ IL-6 huyết thanh vẫn giảm dần có ý nghĩa thống kê tương quan

thuận theo mức độ hoạt động bệnh tính theo chỉ số hoạt động bệnh DAS28-CRP nhưng nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh tăng lên lại không có sự khác biệt có ý nghĩa ( $p>0,05$ ) (Bảng 3.19). Điều này có thể giải thích so với IL-6, nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh của bệnh nhân VKDT chịu sự ảnh hưởng của nhiều yếu tố khác như môi trường, dùng thuốc (corticoid, hydrochloroquin), giảm vận động do đau khớp, biến dạng khớp... [10]. Bên cạnh đó, do số lượng bệnh nhân được theo dõi sau điều trị 03 tháng, 06 tháng còn hạn chế, nên cần những nghiên cứu mới với cỡ mẫu lớn hơn, để đánh giá về sự thay đổi của nồng độ IL-6 huyết thanh, nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh cũng như các cytokin khác, trong điều trị bệnh VKDT bằng thuốc điều trị cơ bản DMARDs cổ điển và sinh học. Từ thực tế lâm sàng, nghiên cứu của chúng tôi mong muốn góp một phần nhỏ đi sâu vào tìm hiểu về vai trò của vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh trong cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm khớp dạng thấp cũng như mối liên quan của vitamin D3(25-OH) với IL-6 và mức độ hoạt động bệnh, qua đó áp dụng điều trị bổ sung các chế phẩm vitamin D như là thuốc cơ bản góp phần làm tăng tác dụng của các thuốc điều trị cơ bản và mang lại hiệu quả điều trị bệnh tối ưu.

## **MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI**

Số lượng bệnh nhân VKDT ít, bị bệnh ở giai đoạn sớm, thời gian theo dõi ngắn, theo dõi sau điều trị trong đề tài này còn hạn chế

## **KẾT LUẬN**

Qua nghiên cứu nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh ở 79 bệnh nhân VKDT và 34 người khỏe mạnh, chọn ra 31 bệnh nhân VKDT nhập viện ở đợt bệnh hoạt động mạnh (T0) theo dõi dọc giai đoạn sau điều trị 03 tháng (T3) và 06 tháng (T6) trong thời gian từ tháng 12 năm 2015 đến tháng 12 năm 2019, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy:

### **1. Nồng độ vitamin D3(25-OH), IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp**

- Nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh của bệnh nhân VKDT là  $25,18 \pm 7,10$  (ng/mL), cao hơn không có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $p > 0,05$ ).

- Nồng độ IL-6 huyết thanh của bệnh nhân VKDT là  $83,5 \pm 19,2$  (pg/mL), cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).

- Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân VKDT có thiếu nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh là 38%, tăng nồng độ IL-6 là 79,7%.

- Nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh có mối tương quan nghịch với hệ số tương quan  $r = -0,605$ ; có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,0001$ .

### **2. Liên quan giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh với mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp**

- Có sự khác biệt về nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh theo DAS28-CRP với mức độ HDB nhẹ, vừa, nặng; ( $p < 0,05$ ).

- Nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh tương quan thuận với các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh DAS28-CRP, SDAI, CDAI; ( $p < 0,001$ ).

- Nồng độ IL-6 huyết thanh giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ), nồng độ vitamin D3(25-OH) tăng trong huyết thanh không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) ở T3 và T6 so với T0.

- Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ vitamin D3(25-OH) và IL-6 huyết thanh ở T0 ( $r = -0,761$ ); T3( $r = -0,501$ ); T6 ( $r = -0,420$ ); ( $p < 0,05$ ).

- Nồng độ vitamin D3(25-OH) huyết thanh có mối tương quan nghịch với DAS28-CRP, SDAI, CDAI ở T0 ( $p < 0,001$ ) nhưng không có tương quan ở T3 và T6 ( $p > 0,05$ ).

- Nồng độ IL-6 huyết thanh có mối tương quan thuận với DAS28-CRP, SDAI, CDAI ở T0, T3, T6 ( $p < 0,001$ ).

## **KIẾN NGHỊ**

1. Nồng độ IL-6 trong huyết thanh cao có thể áp dụng để đánh giá mức độ hoạt động bệnh của bệnh nhân VKDT.
2. Cần có các nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân lớn hơn và kéo dài hơn nhằm xác định giá trị của nồng độ vitamin D3(25-OH) để áp dụng điều trị bệnh VKDT trong tương lai.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ**  
**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Thị Hiền, Trần Thị Minh Hoa (2018). Mối tương quan nồng độ vitamin D3(25-0H) huyết Thanh với mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp. *Tạp chí Y học Lâm sàng*, tháng 4/2018: 51-57.
2. Nguyễn Thị Hiền, Trần Thị Minh Hoa (2019). Đánh giá mối tương quan nồng độ interleukin-6 huyết thanh với mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp. *Tạp chí Y học Việt nam*, số đặc biệt tháng 5/2019: 73- 79.



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. (2007). New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 370(9602), 1861-74.
2. McKee A.S, Miler MK, Kappler J.W, et al. (2010). Immune mechanisms of protection: can adjuvants rise to the challenge? *BMC Biol*8(37):1-10.
3. Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, et al. (2011). Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(9), 1569-74.
4. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, et al. (2004). Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and the immune system. *The American journal of clinical nutrition*, 80(6 Suppl), 1717S-20S.
5. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Lyraki A, et al. (2012). Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 3(6), 181-7.
6. Sharma, Saigal, Goyal, et al. (2014). Estimation of vitamin D levels in rheumatoid arthritis patients and its correlation with the disease activity. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 62(8), 678-81.
7. M. Suzuki, M. Hashizume, H. Yoshida, et al. (2010). IL-6 and IL-1 synergistically enhanced the production of MMPs from synovial cells by up-regulating IL-6 production and IL-1 receptor I expression.
8. Bykerk VP, Ostor AJ, Alvaro-Gracia J ea (2012). Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice.

9. Chen S SG, Chen XX, Gu YY, et al. (2007). Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 179: 1634-1647.
10. Cutolo M, Otsa K (2008). Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus*, 17(1), 6-10.
11. Muhammad M. Aslam, Peter John, Attya Bhatti, et al. (2019). Vitamin D as a Principal Factor in Mediating Rheumatoid Arthritis-Derived Immune Response 2.
12. Shah A. SCEW (2015). Rheumatoid Arthritis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 19 edition, McGraw-Hill Education, 2136-2148.
13. Bộ Y tế (2012). Bệnh học cơ xương khớp nội khoa, Viêm khớp dạng thấp. *NXB y học*, tr: 9-45.
14. Medicine. TteoHsPoI (2012). *Rheumatoid Arthritis*.
15. Silverman GJ, Carson DA (2003). Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, 5 Suppl 4, S1-6.
16. Jack AM (2008). Managing Rheumatoid Arthritis: A Case of Diminishing Treatment Effect. Medscape, <https://www.medscape.org/viewarticle/585418>.
17. McInnes I.B. SG (2011). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*,365(23):2205-2219.
18. Trần Ngọc Ân (2001). Chẩn đoán và điều trị y học hiện đại. tập 1, NXB Y học 2001.
19. Nguyễn Thị Ngọc Lan (2010). Bệnh học cơ xương khớp nội khoa NXB Giáo dục Việt Nam 9 - 35.
20. Wolfe F, Michaud K (2006). Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 33(8), 1516-22.
21. Lê Thị Liễu (2008). *Nghiên cứu các giai đoạn tiến triển của bệnh VKDT qua lâm sàng và siêu âm khớp cổ tay*, Trường Đại Học Y Hà Nội.

22. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. (1988). The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 31(3), 315-24.
23. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. (2010). 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(9), 1580-8.
24. Schneider M, Kruger K (2013). Rheumatoid arthritis-early diagnosis and disease management. *Deutsches Arzteblatt international*, 110(27-28), 477-84.
25. Nguyễn Thị Thanh Huyền (2012). *Nghiên cứu áp dụng tiêu chuẩn EULAR/ACR 2010 trong chẩn đoán viêm khớp dạng thấp*, Hà Nội: Trường Đại Học Y Hà Nội.
26. Steinbrocker O TC, Batterman RC (1949). Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA*, (140), 659-62.
27. Fransen J, van Riel PL (2009). The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 35(4), 745-57, vii-viii.
28. Smolen S.J. AD, Romain P.L. (2016). Assessment of rheumatoid arthritis activity in clinical trials and clinical practice. Uptodate, <https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-rheumatoid-arthritis-activity-in-clinical-trials-and-clinical-practice>.
29. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, et al. (1995). Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 38(1), 44-8.

30. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. (2003). A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford, England)*, 42(2), 244-57.
31. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al. (2005). Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis research & therapy*, 7(4), R796-806.
32. Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, et al. (2008). RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity categories compared to disease activity score and clinical disease activity index categories. *The Journal of rheumatology*, 35(11), 2136-47.
33. Emery BF, Dougados M (2002). Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*, 61(4), 290-97.
34. Wewers ME, Lowe NK (1990). A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in nursing & health*, 13(4), 227-36.
35. Nguyễn Thị Thanh Thủy (2001). *Đau và nhân viên y tế*, editor, Nhà xuất bản Mũi Cà Mau.
36. Trần Thị Minh Hoa (1999). Protein C phản ứng (CRP) trong một số bệnh lý xương khớp. *Tạp chí thông tin Y dược Bộ Y tế - Viện thông tin thư viện y học trung ương*, 11, 25 - 28.
37. Đỗ Thị Thanh Thủy (2000). *Bước đầu nghiên cứu nồng độ Protein C phản ứng trong huyết thanh bệnh nhân viêm khớp dạng thấp*. *Tạp chí thông tin Y dược Bộ Y tế - Viện thông tin thư viện y học trung ương*, 15, 30-33.

38. Van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, et al. (1990). Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*, 49(11), 916-20.
39. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. (2012). Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*, 64(5), 625-39.
40. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. (2007). EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Annals of the rheumatic diseases*, 66(1), 34-45.
41. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. (2010). Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(4), 631-7.
42. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, et al. (2010). Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(4), 638-43.
43. Prevoo M L, van 't Hof MA, al KHe (1995). Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis.
44. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, et al. (1996). Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria.

45. Smolen JS, Landewe R, al BFe (2010). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs.
46. G Wells, J-C Becker, J Teng, et al. (2008). Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate.
47. Wells G, Becker JC, Teng J, et al. (2009). Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(6), 954-60.
48. Crowson CS, Rahman MU, EasLa M (2009). Which measure of inflammation to use? A comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements from randomised clinical trials of golimumab in rheumatoid arthritis.
49. Inoue E, Yamanaka H, Hara M, et al. (2007). Comparison of Disease Activity Score (DAS)28-erythrocyte sedimentation rate and DAS28-C-reactive protein threshold values.
50. Matsui T, Yoshiaki K, al KAe (2007). Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan.
51. Aletaha D, Smolen J (2005). The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their

usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 23(5 Suppl 39), S100-8.

52. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. (2000). Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*, 343(22), 1594-602.

53. Bikle DD (2014). Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications.

54. Lips P, Schoorb NMv (2011). The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Yonsei Medical Journal*, 52(1):113-120.

55. Shah I, Akhtar MK, Soleiman Hisaindee, et al. (2017). Clinical Diagnostic tools for vitamin D assessment.

56. Fraser DR (1995). Vitamin D. *Lancet*, 345(8942), 104-7.

57. Attar AMBaSM (2012). Vitamin D and Autoimmune Disease.

58. Nguyễn Văn Sơn (1999). Những hiểu biết về vitamin D. *Chuyên đề luận án tiến s., Trường đại học y Hà nội*, tr.1-22.

59. Marx S.J (1991). 1,25- dihydroxy Vitamin D<sub>3</sub> receptor and resistance: implications in rickets, osteomalacia, and other conditions. *in: Glorieux FH, eds, rickets*.

60. Lauren L Ritterhouse<sup>1</sup>, Sherry R Crowe<sup>1</sup>, Timothy B Niewold<sup>3</sup>, Diane L Kamen<sup>4</sup>, Susan R Macwana<sup>1</sup>, Virginia C Roberts<sup>1</sup>, Amy B Dedeker<sup>1,2</sup>, John B Harley<sup>1,5</sup>, R Hal Scofield<sup>1,2</sup>, Joel M Guthridge<sup>1</sup>, Judith A James<sup>1,2</sup> (2011). Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus.

61. Healthcare. T (2006). Vitamin D: The Physicians Desk Reference.

62. Sims G.P, Chen X.X (2007). Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitaminD3 on human B cell differentiation. *J Immunol*, 179, pp 1634-1647.
63. Lemire JM, Archer DC, Beck L, et al. (1995). Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *The Journal of nutrition*, 125(6 Suppl), 1704S-08S.
64. Walker VP, Modlin RL (2009). The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatric research*, 65(5 Pt 2), 106R-13R.
65. Ben-Zvi I, Aranow C, Mackay M, et al. (2010). The impact of vitamin D on dendritic cell function in patients with systemic lupus erythematosus. *PloS one*, 5(2), e9193.
66. Gombart AF (2009). The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future microbiology*, 4(9), 1151-65.
67. Holick MF (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 357(3), 266-81.
68. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC (2010). Vitamin D and Autoimmune Rheumatologic Disorders.
69. Hahn BHs (2004). Systemic lupus Erythematosus” Harrison’s principles of internal medicine, . *14th Edition 2004*
70. Szodoray P, Nakken B, J. Gaal RJ, et al. (2008). The Complex Role of Vitamin D in Autoimmune Diseases.
71. Marques CD DA, Fragoso TS, Duarte AL. (2010). The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Bras J Rheumatol* 2010; 50:67-80.
72. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. (2004). Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, Vol. 50, No. 1, January 2004, pp 72–77



73. Rossini M, La Montagna G, Minisola G, et al. (2010). Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis research & therapy; Arthritis and therapy* (6), 33-37
74. Yang J, Liu L, Zhang Q, et al. (2015). Effect of vitamin D on the recurrence rate of rheumatoid arthritis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 8, 45-50.
75. Wang M CD, Lou Y, Wan R. (2010). Association study between 25(OH) vitamin D and early RA. *Lab Med Cl*, in. 2010;7:1076–1077.
76. Kröger H PIAAE (1993). Low serum vitamin D metabolites in women with RA. *Scand J Rheumatol* 22: 172-177.
77. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N (1999). Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *National Library of Medicine*, 4, 34-50.
78. Somers W, Stahl M, Seehra JS (1997). 1.9 A crystal structure of interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling. *The EMBO journal*, 16(5), 989-97.
79. Nishimoto N, Kishimoto T, Yoshizaki K (2000). Anti-interleukin 6 antibody treatment in rheumatic disease. *Annu Rev Immunol*, 45, 1-10
80. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, et al. (2012). IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clinical science (London, England : 1979)*, 122(4), 143-59.
81. NISHIMOTO N (2004). Inhibition of IL-6 for the treatment of inflammatory diseases. *Current Opinion in Pharmacology*, 4(4), 386–391.
82. Kishimoto T (2005). Interleukin-6: from basic science to medicine--40 years in immunology. *Annu Rev Immunol*, 23, 1-21.
83. Hashizume M. HN, Suzuki M., et al. (2009). IL-6/sIL-6R trans-signalling, but not TNF-alpha induced angiogenesis in a HUVEC and

synovial cell co-culture system. *Rheumatology International*, 29(12):1449-1454.

84. Suzuki M, Hiroshi M, Yoshida H, et al. (2010). Anti-inflammatory mechanism of tocilizumab, a humanized anti-IL-6R antibody: effect on the expression of chemokine and adhesion molecule. *Rheumatology International*, 30(3):309-315.

85. Mihara M, Mioka Y, Kishimoto T, et al. (1995). Interleukin-6 (IL-6) induces the proliferation of synovial fibroblastic cells in the presence of soluble IL-6 receptor. *British Journal of Rheumatology*, 34(4):321-325.

86. Alessia Alunno, Francesco Carubbi, Roberto Giacomelli, et al. (2017). Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new players and therapeutic targets.

87. Norihiro Nishimoto, Tadamitsu Kishimoto, Kazuyuki Yoshizaki (2000). Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. *Annu Rev Immunol*, 23, 1-21

88. HIRANO T (2010). Interleukin 6 in autoimmune and inflammatory diseases: a personal memoir. *British Journal of Rheumatology*, 34(4):221-224.

89. Kishimoto T (2006). Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis research & therapy*, 8 Suppl 2, S2.

90. Choy J-MDaE (2009). Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology* 2010;49:15-24.

91. Narazaki M, Tanaka T, Kishimoto T (2017). The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis.

92. Okamoto H, Yamamura M, Morita Y, et al. (1997). The synovial expression and serum levels of interleukin-6, interleukin-11, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M in rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology*, 34(4):321-325.

93. Robak T, Gladalska A, Stepień H, et al. (1998). Serum levels of IL-6 type cytokines and soluble IL-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 11(1), 22-27
94. Atsushi Ogata YK, Shinji Higaa and Kazuyuki Yoshizakic (2019). IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Yonsei Medical Journal*, 52(1):113-120.
95. Kotake S, Sato K, Kim KJ, et al. (1996). Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 11(1), 88-95.
96. Đặng Hồng Hoa (2012).Ức chế thụ thể interleukin-6: Hướng tiếp cận mới trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp. *Tạp chí y học việt nam*, 397, 30-35.
97. Prado A.D. BMC, Piovesan D.M, et al. (2016). Ultrasound power Doppler synovitis is associated with plasma IL-6 in established rheumatoid arthritis. *Cytokine*, 8327-8332.
98. Chung S.J, Kiler YJ, Park M.C, et al. (2011). The correlation between increased serum concentrations of interleukin-6 family cytokines and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei Medical Journal*, 52(1):113-120.
99. Tekeoglu I, Hirochi H, Sag S, et al. (2016). Levels of serum pentraxin 3, IL-6, fetuin A and insulin in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine*, 83171-83175.
100. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. (2008). Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying

antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis and rheumatism*, 58(10), 2968-80.

101. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. (2008). IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 67(11), 1516-23.

102. Li S, Wu Z, Li L, et al. (2016). Interleukin-6 (IL-6) Receptor Antagonist Protects Against Rheumatoid Arthritis. *Yonsei Medical Journal*, 52(1):113-120.

103. Võ Tam, Phạm Thị Thu Trâm (2016). Nghiên cứu nồng độ interleukin-6 huyết thanh trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. . *Chương trình báo cáo khoa học hội nghị khoa học công nghệ tuổi trẻ lần thứ XVI, Trường Đại học Huế*, 754-758.

104. Nguyễn Huy Thông (2019). Nghiên cứu nồng độ IL-6, IL-17 và TNF- $\alpha$  huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. *Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân y*

105. Y. Zhang DYML, B. N. Richers et al. (2012). Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *The Journal of Immunology*, vol 188, no 5, pp 2127–2135, 2012.

106. Larisa Nonn LP, 2 David Feldman,2 and Donna M. Peehl1 (2006). Inhibition of p38 by Vitamin D Reduces Interleukin-6 Production in Normal Prostate Cells via Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatase 5: Implications for Prostate Cancer Prevention by Vitamin D.

107. Cutolo M OK, Laas K, Yprus M, Lehtme R, Secchi ME, et al. (2006). Circannual vitamin d serum levels and disease activity in

- rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24(6):702–4. Epub 2007/01/09. PMID: 17207389.
108. Software SDC. DAS 28 - Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis. <http://www.4s-dawn.com/DAS28/>.
109. Combe B. LR, Daien C.I., et al (2016). 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*,0:1-12.
110. Cytokines. IM (2018). Trustees of Dartmouth College, <https://geiselmed.dartmouth.edu/dartlab/immunoassays/multiplexed-cytokines/>.
111. Scott I.C. SDL (2014). Joint counts in inflammatory arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 32(5 Suppl 85):S-7-12.
112. Pincus T, Bown M, Sokka T, et al (2008). Visual analog scales in formats other than a 10 centimeter horizontal line to assess pain and other clinical data. *Journal of Rheumatology*, 35(8):1550-1558.
113. Đại học Y tế Công cộng (2004). Thống kê II - Phân tích số liệu định lượng, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
114. Hoàng Trung Dũng (2011). Nghiên cứu áp dụng DAS28 CRP trong xác định mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp. *Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội*
115. Selaas O, Neaol HH, Halse A.K., et al. (2015). Serum Markers in Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Study of Patients Undergoing Infliximab Treatment. *International Journal of Rheumatology*, 2015:276815.
116. Najia Hajjaj-Hassouni, Nada Mawani, Fadoua Allali, et al. (2017). Evaluation of Vitamin D Status in Rheumatoid Arthritis and Its Association with Disease Activity across 15 Countries: (The COMORA Study).

117. Shah A. SCEW (2015). Rheumatoid Arthritis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, . 19 edition, McGraw-Hill Education, 2136-2148.
118. Nguyễn Ngọc Châu (2012). Nghiên cứu mật độ khoáng xương, nồng độ IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  huyết thanh ở bệnh nhân thoái hoá khớp. . *Luận án Tiến sỹ Y học, Học viện Quân y.*
119. Bộ Y tế (2012). Viêm khớp dạng thấp. Trong: Bệnh học cơ xương khớp nội khoa, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 9-33.
120. Kinga Polasik<sup>1</sup> EP, Barbara Lipińska<sup>2</sup>, Jacek M. Witkowski<sup>3</sup>, Ewa Bryl<sup>4</sup> and Stefan Tukaj (2017). Vitamin D status in patients with rheumatoid arthritis: a correlation analysis with disease activity and progression, as well as serum IL-6 levels.
121. Stefan Tukaj<sup>1</sup> AK, Agnieszka Jóźwik<sup>2</sup>, Żaneta Smoleńska<sup>3</sup>, Ewa Bryl<sup>2</sup>, Jacek M. Witkowski<sup>2</sup> and Barbara Lipińska<sup>1</sup> (2010). Cytokines of the Th1 and Th2 type in sera of rheumatoid arthritis patients; correlations with anti-Hsp40 immune response and diagnostic markers.
122. Hữu. TN (2002). Nghiên cứu đánh giá hoạt động chăm sóc sức khoẻ ban đầu tại tỉnh Long An và đề xuất một số biện pháp can thiệp, Luận án Tiến sỹ Y học, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung Ương, Hà Nội. .
123. Franco<sup>1</sup> MD, Ilaria Barchetta<sup>2</sup>, Iannuccelli<sup>1</sup> C, et al. (2015). Hypovitaminosis D in recent onset rheumatoid arthritis is predictive of reduced response to treatment and increased disease activity: a 12 month follow-up study.
124. Somaiya Mateen<sup>1</sup> SM, Sumayya Shahzad<sup>1</sup>, Abdul Qayyum Khan<sup>2</sup> (2017). Level of inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: Correlation with 25-hydroxy vitamin D and reactive oxygen species

125. Hong Q, Xu J, Xu S, et al. (2014). Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis.
126. Haque UJ, Bartlett SJ (2010). Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28(5):745–7. Epub 2010/10/05. PMID: 20883640.
127. Mahdi Fakhara M, Anousheh Haghighi M, Mohsen Arabi M, et al. (2014). Investigating the levels of serum vitamin d in patients with rheumatoid arthritis referred to rasoul-akram hospital during 2011-2012.
128. Alexandru Caraba VCa, 2 Ioan Romoşan,3 Ioana Mozoş,4 and Marius Murariu (2017). Vitamin D Status, Disease Activity, and Endothelial Dysfunction in Early Rheumatoid Arthritis Patients.
129. Oliveri MaLBLRBSLASnMAB (2014). Vitamin D levels and bone mass in rheumatoid arthritis.
130. Akobeng AK (2006). Understanding diagnostic tests 3: receiver operating characteristic curves.
131. El-Barbary MSH, E. M. Rageh, S. A. Essa, et al (2015). Vitamin D receptor gene polymorphism in rheumatoid arthritis and its association with atherosclerosis. *Egyptian Rheumatology Rehabilitation, vol 42, pp 145–152, 2015.*
132. Aisha Yassin HG, Nesrine A Mohamed, Caroline Samy (2014). The Relationship between Vitamin D and Disease Activity in Egyptian Patients with Rheumatoid Arthritis
133. Kremer J.M. Lincol DA, Hamilton R., et al. (2016). Long-term study of the impact of methotrexate on serum cytokines and lymphocyte subsets in patients with active rheumatoid arthritis: correlation with pharmacokinetic measures. *RMD Open, 2(1):e000287.*

134. Turhanoglu AD GH, Yonden Z, Aslan F, et al (2011). The relationship between vitamin D and disease activity and functional health status in rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2011; 31(7):911–4. doi: 10.1007/s00296-010-1393-6 PMID: 20300755.
135. Azzeh FS KO (2015). Vitamin D Is a Good Marker for Disease Activity of Rheumatoid Arthritis Dis- ease. *Disease markers*. 2015; 2015:260725. doi: 10.1155/2015/260725 PMID: 26063950; PubMed Central PMCID: PMC4441987.
136. F. E. Abourazzak ST, N. Aradoini, K. Berrada, S. Keita & T. Hazry (2014). 25-hydroxy vitamin D and its relationship with clinical and laboratory parameters in patients with rheumatoid arthritis.
137. Baker JF BD, Toedter G, Shults J, Von Feldt JM, Leonard MB (2012). Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30 (5):658–64. Epub 2012/07/11. PMID: 22776409.
138. Braun-Moscovici Y TK, Markovits D, Rozin A, Nahir AM, Balbir-Gurman A (2011). Vitamin D level: is it related to disease activity in inflammatory joint disease? *Rheumatology international*. 2011; 31 (4):493–9. doi: 10.1007/s00296-009-1251-6 PMID: 20033415.
139. Sahebari M, Mirfeizi Z, Rezaieyazdi Z, et al. (2014). 25(OH) vitamin D serum values and rheumatoid arthritis disease activity (DA S28 ESR). *Caspian journal of internal medicine*, 5(3), 148-55.
140. Shimamoto K., Y O (2013). Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 40(7):1074-1081.
141. Smolen JS, Aletaha D, Grisar J, et al. (2008). The need for prognosticators in rheumatoid arthritis. *Biological and clinical markers: where are we now? Arthritis research & therapy*, 10(3), 208.



142. JAMES R, O'DELL (2013). *Kelley's textbook of rheumatology, ninth edition, Treatment of Rheumatoid Arthritis*
143. Singh J.A. SKG, Bridges S.L, John Jr, et al. (2016). 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatology*, 68(1):1-26
144. Hội Thấp khớp học Việt Nam (2012). Viêm khớp dạng thấp. Trong: Phác đồ chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp thường gặp.
145. Farajzadegan MSZ (2012). Efficacy of Vitamin D in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy.
146. Nishina N. KY, Kameda H., et al. (2013). Reduction of plasma IL-6 but not TNF-alpha by methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: a potential biomarker for radiographic progression. *Clinical Rheumatology*, 32(11):1661-1666.

**BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU (Nhóm bệnh)**

Số bệnh án: .....

Mã số : .....

**PHẦN HÀNH CHÍNH**

- Họ tên bệnh nhân: ....., tuổi..... Nam  Nữ
- Ngày vào viện: .....
- Địa chỉ: .....
- Nghề nghiệp: .....
- Số điện thoại: .....

**PHẦN HỎI BỆNH**

1. Thời gian bị bệnh: .....tuần .....tháng.....năm

2. Tiền sử bản thân:

Khỏe mạnh	THA (1)	ĐTĐ (2)	RLLPM (3)	LX (4)
Điều trị trước khi vào nghiên cứu	Tên thuốc – Hàm lượng		Liều lượng	
	1			
	2			
	3			
	4			
T.sử khác (5)				

3. Tiền sử gia đình:

Khoẻ mạnh:  ; bệnh viêm khớp dạng thấp **PHẦN KHÁM BỆNH****1. Tổng trạng**

Chiều cao: ..... cm. Cân nặng: ..... kg.

Nhiệt độ: .....<sup>0</sup>C. Mạch: ..... lần/phút. Huyết áp: ..... mmHg.**2. Khám toàn thân**2.1. Hô hấp: bình thường  , bất thường  : .....2.2. Tim mạch: bình thường  , bất thường  : .....2.3. Tiêu hoá: bình thường  , bất thường  : .....2.4. Tiết niệu, sinh dục: bình thường  , bất thường  : .....2.5. Tâm thần kinh: bình thường  , bất thường  : .....

2.6. Chuyên khoa (tai-mũi-họng, răng-hàm-mặt, mắt):

bình thường:.....  , bất thường:..... 2.7. Nội tiết: bình thường  , bất thường  : .....

2.8. Cơ - xương - khớp:

Chỉ số		Trước điều trị	Sau điều trị 3 tháng	Sau điều trị 6 tháng
Thời gian cứng khớp buổi sáng (phút)				
Số khớp sưng ( <i>28 khớp</i> )				
Số khớp đau ( <i>28 khớp</i> )				
Số khớp nhỏ ( <i>theo EURLAR/ACR 2010</i> )				
Số khớp lớn ( <i>theo EURLAR/ACR 2010</i> )				
VAS				
ESR				
HC				
Hb				
BC				
N				
L				
CRP				
Đánh giá của bác sỹ về HDB (VAS)				
SDAI				
CDAI				
DAS28-CRP				
DAS28-ESR				
Điểm theo ACR/EULAR 2010				
RF				
Anti-CCP				
Vitamin D3(25-OH)				
IL-6				
Steinbroker	I			
	II			
	III			
	IV			
Dịch khớp	Số lượng tế bào (G/L)			
	N (%)			
	L (%)			
Ure				
Creatinin				
Glucose				
Cortisol				
Protein				
Albumin				
AST (GOT)				

ALT (GPT)			
Cholesterol			
Triglycerid			
HDL-C			
LDL-C			
Na <sup>+</sup>			
K <sup>+</sup>			
CL <sup>-</sup>			
Ca toàn phần			
MĐX (CSTL)			
MĐX (CXĐ)			

2.9. Điều trị:

	Tuần 1	Tuần 3	Tuần 6
NSAIDs Tên thuốc..... Liều lượng: mg/ngày			
Giảm đau (Theo bậc WHO) Tên thuốc:..... Liều lượng: mg/ngày hoặc viên/ngày			
Corticoid (mg/kg/ngày)			
MTX (mg/tuần)			
SSZ (mg/ngày)			
Chloroquin (CQ) (mg/ngày)			

Ngày..... tháng ..... năm 20...

**Bác sĩ làm bệnh án**

**BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU (Nhóm chứng)**

Số bệnh án: .....

Mã số : .....

**PHẦN HÀNH CHÍNH**

- Họ tên bệnh nhân: ....., tuổi..... Nam  Nữ
- Ngày khám bệnh: .....
- Địa chỉ: .....
- Nghề nghiệp: .....
- Số điện thoại: .....

**PHẦN HỎI BỆNH**

1. Lý do đi khám bệnh: .....

2. Tiền sử bản thân:

Khỏe mạnh	THA (1)	ĐTĐ (2)	RLLPM (3)	LX (4)
Điều trị trước khi vào nghiên cứu	Tên thuốc – Hàm lượng		Liều lượng	
	1			
	2			
	3			
	4			
T.sử khác (5)				

3. Tiền sử gia đình:

Khỏe mạnh:  ; bệnh viêm khớp dạng thấp **PHẦN KHÁM BỆNH****1. Tổng trạng**

Chiều cao: ..... cm. Cân nặng: ..... kg.

Nhiệt độ: .....<sup>o</sup>C. Mạch: ..... lần/phút. Huyết áp: ..... mmHg.**2. Khám toàn thân**2.1. Hô hấp: bình thường  , bất thường  : .....2.2. Tim mạch: bình thường  , bất thường  : .....2.3. Tiêu hoá: bình thường  , bất thường  : .....2.4. Tiết niệu, sinh dục: bình thường  , bất thường  : .....2.5. Tâm thần kinh: bình thường  , bất thường  : .....

2.6. Chuyên khoa (tai-mũi-họng, răng-hàm-mặt, mắt):

bình thường:.....  , bất thường:..... 2.7. Nội tiết: bình thường  , bất thường  : .....

2.8. Cơ - xương - khớp: : bình thường  , bất thường  :

.....  
.....

Chỉ số nghiên cứu	Kết quả
ESR/ TĐLHC	
HC	
Hb	
BC	
N	
L	
CRP	
RF	
Anti-CCP	
IL-6	
Ure	
Creatinin	
Glucose	
Cortisol	
Protein	
Albumin	
AST (GOT)	
ALT (GPT)	
Cholesterol	
Triglicerid	
HDL-C	
LDL-C	
Na <sup>+</sup>	
K <sup>+</sup>	
CL <sup>-</sup>	
Ca toàn phần	
MĐX (CSTL)	
MĐX (CXĐ)	
Vitamin D3(25-OH)	

Ngày..... tháng ..... năm 20...

**Bác sĩ làm bệnh án**