

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ TNF- α VÀ MỘT SỐ BIỂU HIỆN LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN SỐT DENGUE

VŨ XUÂN NGHĨA, VŨ THẾ HÙNG
Học viện Quân y

TÓM TẮT

Nồng độ TNF- α và một số biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng được nghiên cứu trên 74 bệnh nhân sốt dengue và 30 người khỏe mạnh bình thường. Biểu hiện của cytokine tiền viêm được định lượng trong huyết tương của bệnh nhân sốt dengue theo phương pháp ELISA. Kết quả cho thấy, Nồng độ của TNF- α tăng cao rõ rệt ở thời điểm 5-7 ngày so với thời điểm 1-4 ngày với $p < 0,05$. Nồng độ TNF- α tăng cao rõ nhất ở nhóm sốt cao ($>39^{\circ}\text{C}$) so với nhóm sốt vừa ($38-39^{\circ}\text{C}$), thấp nhất ở nhóm sốt nhẹ ($<38^{\circ}\text{C}$) với $p < 0,05$. Nồng độ của TNF- α tăng cao rõ rệt ở nhóm có nghiệm pháp dây thắt (+) so với nhóm có xuất huyết tự nhiên với $p < 0,05$. TNF- α ở nhóm có tiểu cầu giảm nặng và nhóm có tiểu cầu giảm nhẹ tăng cao rõ rệt so với nhóm có tiểu cầu giảm nhẹ với $p < 0,05$. Bởi vậy, TNF- α sẽ là dấu hiệu sinh học quan trọng trong theo dõi, chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh nhân sốt dengue.

Từ khóa: Dengue virus, Cytokine, TNF- α .

SUMMARY

The concentration of TNF- α and subclinical and clinical manifestations were investigated in 74 cases of dengue fever (DF) and 30 normal persons as a negative control by ELISA assay. Results showed that the concentrations of TNF- α significantly increased at the time of 5-7 days compared to 1-4 days with $p < 0.05$. Clearly increased levels of TNF- α in the group of high fever ($> 39^{\circ}\text{C}$) than just fever group ($38-39^{\circ}\text{C}$), the lowest in the group of low-grade fever ($<38^{\circ}\text{C}$) with $p < 0.05$. The concentration of TNF- α significantly increased in the group with belt testing (+) compared with the natural bleeding with $p < 0.05$. TNF- α in group have seriously decreased platelet and platelet decrease both sharply higher than group platelet mitigated with $p < 0.05$. Thus, TNF- α is an important biological signal monitoring, diagnosis, treatment and prognosis of patients with dengue fever.

Keywords: Dengue virus, Cytokine, TNF- α .

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vai trò của TNF- α trong sốt xuất huyết DEN đã được nhiều nghiên cứu công bố. Đặc biệt, TNF- α được chứng minh là làm tổn thương tế bào nội mô mạch máu gây tăng tính thấm thành mạch, gây thoát huyết tương làm cô đặc máu. Cơ chế này đóng vai trò chủ đạo trong sốc sốt xuất huyết DENV. Việc theo dõi chặt chẽ TNF- α đã được khuyến cáo trong tiến triển lâm sàng của bệnh từ sốt xuất huyết Dengue sang sốc xuất huyết Dengue. Bởi vậy, TNF- α là một dấu ấn sinh học quan trọng trong cơ chế bệnh sinh sốt dengue. Để đánh giá hơn nữa vai trò của TNF- α trong cơ chế bệnh

sinh, chúng tôi tiến hành phân tích mối liên quan giữa nồng độ của nó với một số biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân sốt dengue.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn đối tượng

Chọn bệnh nhân theo tiêu chuẩn của WHO 2009

- Lâm sàng: Sốt cao đột ngột và liên tục từ 2 đến 7 ngày. Và có từ 2 trở lên trong các dấu hiệu sau: Xuất huyết: có nghiệm pháp dây thắt (+), hoặc có xuất huyết tự nhiên dưới da, niêm mạc, hay xuất huyết nội tạng; Da sung huyết, phát ban; Nhức đầu, chán ăn, buồn nôn; Đau cơ, đau khớp, nhức 2 hố mắt

- Cận lâm sàng: Hematocrit bình thường hoặc tăng (Hct $>45\%$ hoặc trên 20% trị số bình thường); Tiểu cầu bình thường hoặc giảm; Bạch cầu thường giảm

- Nhóm chứng: Lựa chọn người khỏe mạnh có các chỉ số về tuổi, giới tương tự như nhóm bệnh làm nhóm chứng.

Số lượng, nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nhóm chứng có 30 người; Nhóm DF có 38 bệnh nhân; Nhóm DHF có 36 bệnh nhân

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, chọn mẫu ngẫu nhiên có chủ đích, đối chiếu so sánh và kỹ thuật labo.

Lượng giá các chỉ tiêu lâm sàng và cận lâm sàng

Định lượng nồng độ TNF- α : Phương pháp ELISA sử dụng kit hãng AviBion - Organium của Phần Lan theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Định lượng nồng độ TNF- α trên các nhóm đối tượng nghiên cứu

Các nhóm đối tượng nghiên cứu được đánh giá nồng độ TNF- α . Kết quả được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1. Nồng độ các cytokine trong các nhóm nghiên cứu

Nhóm CYTOKINE ($\bar{x} \pm SD$)	DF (n=38) (1)	DHF (n=36) (2)	Chứng (n=30) (3)	p
TNF- α (pg/ml)	174,04 \pm 74,5	262,82 \pm 117,2	17,04 \pm 6,65	p(1.2),(1.3),(2.3) $< 0,05$

Nồng độ của TNF- α tăng cao rõ rệt ở nhóm DHF so với nhóm DF và thấp nhất ở nhóm chứng p(1.2), (1.3), (2.3) $< 0,05$.

So sánh với kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác về một số cytokine cho thấy cũng có những kết quả khác nhau. Sự khác biệt kể trên có lẽ do đáp ứng miễn dịch khác nhau của các đối tượng nghiên cứu,

hoặc do cỡ mẫu nghiên cứu, công cụ xét nghiệm□ tuy nhiên kết quả chung nhất của các tác giả cũng trùng với nghiên cứu này là đều ghi nhận sự tăng cao có ý nghĩa của TNF- α .

Mối liên quan giữa nồng độ TNF- α với các biểu hiện lâm sàng

Bảng 2: Liên quan nồng độ cytokine TNF- α với thời điểm sốt

Thời điểm sốt CYTOKINE ($\bar{x} \pm SD$)	Sốt 1-4 ngày	Sốt 5-7 ngày	p
TNF- α (g/ml)	201,02 \pm 97,93	255,55 \pm 118,86	<0,05

Nồng độ của TNF- α tăng cao rõ rệt ở thời điểm 5-7 ngày so với thời điểm 1-4 với p<0,05.

TNF- α là những pyrogen nội sinh gây sốt. Việc nghiên cứu sự biến đổi cytokine TNF- α cũng đã được công bố. Theo kết quả nghiên cứu cho thấy: Nồng độ cytokine TNF- α ở thời điểm sốt 5-7 ngày (255,55 \pm 118,86) cao hơn rõ rệt so với thời điểm sốt 1-4 ngày (201,02 \pm 97,93) với p<0,05. Điều này cũng phù hợp với diễn biến trong nghiên cứu của N. Iyngkaran và cộng sự trong nghiên cứu của mình đã mô tả diễn biến tăng của TNF- α tăng rất cao tới ngày 6-7 đạt ngưỡng 2,100 μ g/L

Bảng 3: Mối liên quan cytokine TNF- α với biểu hiện xuất huyết

Chỉ tiêu CYTOKINE ($\bar{x} \pm SD$)	XH tự nhiên	Dây thắt (+)	p
TNF- α (g/ml)	189,98 \pm 95,46	255,03 \pm 111,47	p<0,05

Nồng độ của TNF- α tăng cao rõ rệt ở nhóm có nghiệm pháp dây thắt (+) so với nhóm có xuất huyết tự nhiên với p<0,05.

Mối liên quan giữa nồng độ TNF- α với các biểu hiện cận lâm sàng

Bảng 4: Mối liên quan nồng độ TNF- α với mức độ giảm tiểu cầu

CYTOKINE MĐ Giảm TC	TNF- α (pg/ml) ($\bar{x} \pm SD$)
Giảm nặng: <50 (G/l)	259,94 \pm 121,40
Giảm vừa: 50-70 (G/l)	207,88 \pm 97,4
Giảm nhẹ: 70-100 (G/l)	184,67 \pm 87,6

P	p(1.2)> 0,05 p(1.3)(2.3)<0,05
---	----------------------------------

TNF- α ở nhóm có tiểu cầu giảm nặng và nhóm có tiểu cầu giảm vừa tăng cao rõ rệt so với nhóm có tiểu cầu giảm nhẹ với p(1.3)(2.3)<0,05. Nhưng giữa 2 nhóm đó lại không khác biệt với p(1.2)>0,05.

KẾT LUẬN

Nồng độ TNF- α nhóm chứng (17,04 \pm 6,65) tăng lên rõ rệt ở nhóm DF (174,04 \pm 74,46) và tăng cao nhất ở nhóm DHF (262,82 \pm 117,22) với p<0,05. Nồng độ TNF- α tăng cao trong 4 ngày đầu và tiếp tục tăng tại thời điểm từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 7 (p<0,05). Nồng độ TNF- α ở bệnh nhân có xuất huyết tự nhiên đều giảm rõ rệt so với bệnh nhân có dấu hiệu dây thắt (+) với p<0,05. Hơn nữa, nồng độ TNF- α càng tăng cao trong giảm tiểu cầu đặc biệt là giảm tiểu cầu nặng có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Những mối liên quan giữa nồng độ TNF- α và các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng làm cho TNF- α hứa hẹn là một trong những dấu ấn sinh học quan trọng trong phát hiện, chẩn đoán, tiên lượng và điều trị bệnh nhân DF, DHF.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Braga E.L.A, Patricia Moura, Luzia MO Pinto, Sonia RN Ignacio, Maria Jose C Oliveria, Marly T Cordeiro, Claire F Kubelka-(2001): Detection of Circulant Tumor Necrosis Factor- α , Soluble Tumor Necrosis Factor p75 and Interferon-g in Brazillian Patients with Dengue Fever and Dengue hemorrhagic Fever; *Mem inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol 96(2), pp 229-232*
2. Bozza¹ FA, Oswaldo G Cruz², Sonia MO Zagne³, Elzinandes L Azeredo⁴, Rita MR Nogueira⁵, Edson F Assis⁶, Patricia T Bozza⁶ and Claire F Kubelka⁴ (2008) Multiples cytokine profile from Dengue patients: Mip- α and INF-gama as predictive factors for severity. *BMC Infectious Diseases*, 8:86.
3. Chaturvedi U.C., R. Agarwal, E.A Elbishbishi, A.S. Mustafa (2000): Cytokin cascade in dengue hemorrhagic fever: Implications for pathogenesis; *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 183-188
4. Chaturvedi U.C. (2009): Shift to Th2 cytokine response in dengue haemorrhagic fever; *Indian J Med Res* 129, January 2009, pp1-3