

Mối tương quan giữa nồng độ interleukin-6 huyết tương và một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên (STEMI)

Correlation between serum interleukin-6 (IL-6) concentration and clinical characteristics in patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI)

Nguyễn Duy Toàn^{2*}, Phạm Sơn Lâm¹,
Nguyễn Bá Thắng¹ và Đỗ Văn Chiến¹

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
²Học viện Quân y

Tóm tắt

Mục tiêu: Tìm hiểu mối tương quan giữa nồng độ interleukin-6 (IL-6) huyết tương với một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân STEMI. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 60 bệnh nhân STEMI tại Bệnh viện Trung ương Quân đội (TƯQĐ) 108 từ tháng 10 năm 2023 đến tháng 4 năm 2024. **Kết quả:** Mức trung vị nồng độ IL-6 huyết tương là 20,2pg/mL (tứ phân vị dưới: 9,2pg/mL; tứ phân vị trên: 35,6pg/mL), cao hơn có ý nghĩa so với giá trị tham chiếu, $p < 0,001$. Nồng độ IL-6 nhóm có suy tim Killip II-IV là 61,1 (30,9; 79,3) pg/mL, cao hơn ở nhóm có mức độ Killip I là 10,9 (8,3; 23,2) pg/mL, $p < 0,001$. Có sự tương quan thuận đáng kể giữa nồng độ IL-6 huyết tương và khoảng thời gian từ khi khởi phát đến khi nhập viện ($r = 0,501$, $p < 0,001$) và với điểm TIMI ($r = 0,694$, $p < 0,001$). **Kết luận:** Nồng độ IL-6 tăng cao ở những bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp và có mối tương quan thuận giữa nồng độ IL-6 huyết tương với thời gian nhồi máu cơ tim từ khi khởi phát đến khi nhập viện và với điểm nguy cơ TIMI.

Từ khóa: STEMI, interleukin-6, điểm nguy cơ TIMI.

Summary

Objective: To investigate the correlation between serum interleukin-6 concentration and some clinical characteristics in patients with STEMI. **Subject and method:** This is a cross-sectional descriptive study on 60 STEMI patients who was admitted to 108 Military Central Hospital from October 2023 to April 2024. **Result:** The median of IL-6 concentration was 20.2pg/mL (lower quartile: 9.2pg/mL, upper quartile: 35.6pg/mL), significantly higher than the reference value, $p \text{ value} < 0.001$. IL-6 concentration in the group with Killip II-IV heart failure was 61.1 (30.9; 79.3) pg/mL, higher than in the Killip I group, level of 10.9 (8.3; 23.2) pg/mL, $p \text{ value} < 0.001$. There was a significant positive correlation between serum IL-6 concentration and the time interval from onset to admission ($r = 0.501$, $p \text{ value} < 0.001$) and with TIMI score ($r = 0.694$, $p \text{ value} < 0.001$). **Conclusion:** IL-6 levels are elevated in patients with acute myocardial infarction. There is a positive correlation between plasma IL-6 concentration and the time interval of myocardial infarction from onset to hospitalization, and with the TIMI-risk score.

Keywords: STEMI, interleukin-6, TIMI-risk score.

Ngày nhận bài: 24/6/2024, ngày chấp nhận đăng: 28/7/2024

* Tác giả liên hệ: ndtoan.hvqy@gmail.com - Học viện Quân y

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhồi máu cơ tim cấp là bệnh lý tim mạch thường gặp trong lâm sàng tim mạch và nguyên nhân được cho là do sự nứt vỡ của các mảng vữa xơ¹. Tình trạng viêm xảy ra ở động mạch vành đóng vai trò hết sức quan trọng đối với việc phát triển của các mảng vữa xơ cũng như tình trạng bất ổn định của chúng và hậu quả là có thể gây tắc nghẽn mạch máu cấp tính².

Gần đây, một số dấu ấn sinh học viêm được sử dụng để đánh giá mức độ đáp ứng viêm và tiên lượng trong NMCT cấp như protein phản ứng C, interleukin-1, interleukin-6, yếu tố hoại tử u alpha. Trong đó, interleukin-6 là một dấu ấn tiền viêm, khởi đầu và là trung tâm của chuỗi phản ứng viêm, do đó sự gia tăng của interleukin-6 đóng vai trò quan trọng trong toàn bộ chuỗi phản ứng viêm của bệnh cảnh nhồi máu cơ tim cấp³. Một số nghiên cứu chứng minh IL-6 tăng cao có liên quan đến tình trạng tổn thương cơ tim tiến triển cũng như tổn thương cơ tim sau tái tưới máu ở những bệnh nhân có hội chứng vành cấp^{3,4}.

Vai trò của IL-6 huyết tương hiện nay đang được nghiên cứu rất tích cực trên thế giới. Tuy nhiên, mối liên quan giữa IL-6 như thế nào với các yếu tố lâm sàng còn là vấn đề mới và chưa được đề cập đến. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *Tìm hiểu mối tương quan giữa nồng độ IL-6 huyết tương với một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân NMCT có ST chênh lên tại Bệnh viện TƯQĐ 108.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Trong thời gian từ tháng 10 năm 2023 đến tháng 4 năm 2024 chúng tôi lựa chọn bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ như sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán Nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Tim mạch châu Âu năm 2017⁵.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có tiền sử: Nhồi máu cơ tim cũ, các bệnh van tim, bệnh thận mạn, các bệnh lý hệ thống, tự miễn, ung thư, có yếu tố

nhễm khuẩn và những bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp đo nồng độ IL-6: Phương pháp điện hóa phát quang (ECLIA) theo nguyên lý miễn dịch kiểu Sandwich, máy xét nghiệm miễn dịch Cobas e. Mức giá trị bình thường tham chiếu của phương pháp định lượng là 1-5 pg/mL⁶.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang.

Các bước tiến hành: Tất cả bệnh nhân đều được ghi nhận từ bệnh án nghiên cứu: tuổi giới, chiều cao, cân nặng, BMI, tiền sử bệnh. Khai thác các yếu tố nguy cơ và thăm khám lâm sàng, ghi nhận thời gian nhồi máu cơ tim từ khi khởi phát đến khi nhập viện, tính điểm phân độ suy tim Killip và điểm đánh giá nguy cơ TIMI. Thang điểm nguy cơ TIMI được xác định như sau: 1. Tuổi <65: 0 điểm, tuổi từ 65 đến 75: 2 điểm, tuổi trên 75: 3 điểm; 2. Tiền sử tăng huyết áp, đái tháo đường, có cơn đau thắt ngực: 1 điểm; 3. Huyết áp tâm thu < 100mmHg: 3 điểm; 4. Nhịp tim > 100 nhịp/phút: 2 điểm; 5. Killip II-IV: 2 điểm; 6. Cân nặng < 67kg: 1 điểm; 7. Nhồi máu cơ tim cấp thành trước hoặc block nhánh trái: 1 điểm; 8. Thời gian đến khi bắt đầu điều trị tái tưới máu > 4 giờ: 1 điểm. Bệnh nhân được coi là có tiên lượng xấu khi điểm TIMI ≥ 5 điểm, tương ứng với nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch lớn trong 30 ngày là 12%⁷.

Xử lý số liệu: Dữ liệu được thu thập vào bảng excel và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS (IBM, USA). Các biến định tính được thể hiện bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn (SD), biến định lượng thể hiện bằng phần trăm (%). So sánh các biến bằng thuật toán t student hoặc chi bình phương; Mối tương quan giữa các biến định lượng được tính bằng thuật toán Pearson. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nếu $p < 0,05$.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức Học viện Quân y theo kế hoạch số: 163/KH-HĐĐĐ ngày 24 tháng 5 năm 2023.

III. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu chúng tôi đã thu nhận được 60 bệnh nhân để đưa vào nghiên cứu. Một số kết quả như sau:

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		Kết quả
Tuổi (năm)		68,1 ± 11,5
Nam giới [n (%)]		44 (73,3)
BMI (kg/m ²) ($\bar{X} \pm SD$)		22,7 ± 3,7
Huyết áp tâm thu vào viện (mmHg) ($\bar{X} \pm SD$)		125,1 ± 21,6
Tần số tim vào viện (nhịp/phút) ($\bar{X} \pm SD$)		80,3 ± 17,5
Thời gian khởi phát đau ngực đến khi nhập viện (giờ) ($\bar{X} \pm SD$)		11,7 ± 16,5
Điểm TIMI	< 5 [n (%)]	29 (48,3)
	≥ 5 [n (%)]	31 (51,7)
Phân độ Killip	Độ I [n (%)]	42 (70,0)
	Độ II-IV [n (%)]	18 (30,0)
Yếu tố nguy cơ	Tăng huyết áp [n (%)]	36 (60,0)
	Đái tháo đường [n (%)]	14 (23,3)
	Hút thuốc lá [n (%)]	19 (31,7)
	Rối loạn chuyển hoá lipid [n (%)]	8 (13,3)
	Béo phì [n (%)]	1 (1,7)

Nhận xét: Thời gian nhồi máu cơ tim từ khi khởi phát đến nhập viện trung bình là 11,7 giờ. 31 bệnh nhân nhập viện với tiên lượng không tốt, ứng với điểm TIMI ≥ 5. Tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ thường gặp nhất, chiếm 60%.

Bảng 2. Nồng độ IL-6 huyết tương của đối tượng nghiên cứu

Các biến số	Số lượng bệnh nhân (n = 60)		So sánh với tham chiếu
	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị (Khoảng tứ phân vị)	
Nồng độ IL-6 (pg/mL)	29,7 ± 29,5	20,2 (26,41)	> 5,0pg/mL, p<0,001
Tăng IL-6 n (%)	55 (91,7%)		

Nhận xét: Phần lớn (91,7%) các bệnh nhân nhập viện do STEMI có tăng IL-6 trên ngưỡng bình thường (> 5pg/ml).

Bảng 3. So sánh nồng độ IL-6 giữa các nhóm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng	IL-6	
	Trung vị (Q1, Q3)	p
Tuổi ≤ 65	16,1 (8,4; 36,2)	0,347
Tuổi > 65	21,6 (10,2; 38,4)	
Nam	20,5 (9,3; 31,5)	0,726
Nữ	18,2 (8,5; 58,2)	

Đặc điểm lâm sàng	IL-6	
	Trung vị (Q1, Q3)	p
T ≤ 12 giờ T > 12 giờ	13,3 (8,5; 29,5) 54,8 (27,3; 67,6)	<0,001
Killip I Killip II-IV	10,9 (8,3; 23,2) 61,1 (30,9; 79,3)	<0,001
TIMI ≥ 5 TIMI < 5	30,1 (20,4; 63,0) 9,3 (7,6; 12,9)	<0,001

Chú thích: T: Khoảng thời gian từ khi khởi phát đến khi nhập viện.

Nhận xét: Nồng độ IL-6 ở các nhóm có thời gian từ khi khởi phát đến khi nhập viện > 12 giờ, nhóm có điểm Killip từ II-IV, và nhóm có điểm tiên lượng TIMI ≥ 5 cao hơn các nhóm còn lại tương ứng, với p<0,001.

Bảng 4. Tương quan giữa nồng độ IL-6 và một số yếu tố lâm sàng

Yếu tố lâm sàng	IL-6	
	r	p
Tuổi	0,078	0,554
Cân nặng	-0,241	0,064
Thời gian khởi phát đến khi nhập viện	0,501	<0,001
Huyết áp tâm thu lúc nhập viện	0,076	0,556
Điểm TIMI	0,694	< 0,001

r: Hệ số tương quan Pearson's.

Nhận xét: Có mối tương quan thuận khá chặt chẽ giữa nồng độ IL-6 và thời gian nhồi máu cơ tim từ khi khởi phát đến nhập viện ($r = 0,501$, $p < 0,001$), giữa IL-6 và điểm TIMI ($r = 0,694$, $p < 0,001$).

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $68,1 \pm 11,5$ và nam giới chiếm tỉ lệ 73,3% (Bảng 1). Nồng độ interleukin-6 huyết tương trung bình của nhóm bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp là $29,7 \pm 29,5$ pg/mL, cao hơn đáng kể so với giá trị tham chiếu là 5,0 pg/mL, $p < 0,001$ (Bảng 2). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Yuji Miyao và cộng sự, nồng độ IL-6 huyết tương của bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp lúc nhập viện là $28,5 \pm 6,6$ pg/mL, cao hơn so với những bệnh nhân không có nhồi máu cơ tim ($11,4 \pm 2,9$ pg/mL)⁸.

Mối liên quan giữa IL-6 và mức độ hoại tử cơ tim hoặc kích thước vùng nhồi máu đã được biết rõ, nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên quan chặt chẽ

giữa nồng độ IL-6 và nồng độ đỉnh của troponin T⁴. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thông số lâm sàng quan trọng cũng cho thấy mối liên quan nồng độ IL-6 với mức độ tổn thương cơ tim, đó là liên quan giữa nồng độ IL-6 với khoảng thời gian khởi phát triệu chứng đến khi nhập viện. Trung vị nồng độ IL-6 ở những bệnh nhân đến muộn sau 12 giờ là 54,8 (27,3; 67,6) pg/mL, cao hơn đáng kể so với nồng độ IL-6 ở những bệnh nhân đến viện trước 12 giờ, $p < 0,001$ (Bảng 3). Khi phân tích tương quan, chúng tôi nhận thấy có sự tương quan tuyến tính thuận đáng kể giữa thời gian nhồi máu cơ tim trước khi đến bệnh viện và nồng độ IL-6 tại thời điểm nhập viện, với $r = 0,501$, $p < 0,001$ (Bảng 4). Điều này chứng tỏ nồng độ IL-6 tăng dần theo mức độ tiến triển của nhồi máu cơ tim cấp. Phù hợp với kết quả của tác giả Yuji Miao, khi trong nghiên cứu của mình, tác giả đã chỉ ra rằng nồng độ IL-6 sẽ bắt đầu tăng kể từ khi khởi phát nhồi máu cơ tim cấp, và tăng liên tục tuyến tính theo thời gian, và đạt đỉnh nồng độ vào ngày

thứ 3 mà không phụ thuộc vào các biện pháp điều trị tái tưới máu⁸.

Không chỉ liên quan đến độ rộng nhồi máu, nồng độ IL-6 còn được chứng minh liên quan đến tình trạng suy tim và tái cấu trúc cơ tim sau nhồi máu, biểu hiện bằng mối tương quan với NT-proBNP và khối lượng cơ tim bị tổn thương trên MRI ở pha mạn tính^{4,9}. Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá tình trạng suy tim trong pha cấp của nhồi máu cơ tim trên lâm sàng, cho thấy nồng độ IL-6 ở nhóm những bệnh nhân có biểu hiện suy tim ứ huyết, tương ứng với mức độ suy tim theo thang Killip từ II-IV có trung vị nồng độ IL-6 là 61,1pg/mL, cao hơn đáng kể so với những bệnh nhân không có biểu hiện suy tim với trung vị nồng độ IL-6 là 10,9pg/mL, $p < 0,001$ (Bảng 3).

Những bệnh nhân có điểm TIMI ≥ 5 có nồng độ IL-6 cao hơn đáng kể so với nhóm có điểm TIMI < 5 , $p < 0,001$ (Bảng 3). Hơn nữa, chúng tôi cũng nhận thấy sự tương quan thuận khá chặt chẽ giữa nồng độ IL-6 và điểm TIMI, với $r = 0,694$, $p < 0,001$ (Bảng 4). Nghiên cứu của tác giả Kaeng W Lee cho thấy, điểm TIMI trung bình của nhóm có nồng độ IL-6 cao thì cao hơn đáng kể so với nhóm có nồng độ IL-6 thấp (4,7 so với 2,4, $p < 0,05$)¹⁰. Điều này cho thấy, sự gia tăng nồng độ IL-6 huyết tương tăng có thể làm tăng điểm tiên lượng TIMI ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp và làm tăng dự báo nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch lớn xảy ra trong 30 ngày đầu.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ IL-6 huyết tương tăng cao ở những bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp, đồng thời tương quan thuận với thời gian nhồi máu cơ tim từ khi khởi phát đến khi nhập viện và thang điểm tiên lượng TIMI.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Jayaraj JC, Davatyan K, Subramanian S et al (2019) *Epidemiology of myocardial infarction*. Myocardial Infarction 10: 9-17.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A (2002) *Inflammation and atherosclerosis*. Circulation 105(9): 1135-1143.
- Huang M, Yang D, Xiang M, et al (2015) *Role of interleukin-6 in regulation of immune responses to remodeling after myocardial infarction*. Heart failure reviews 20: 25-38.
- Tiller C, Reindl M, Holzknacht M et al (2022) *Association of plasma interleukin-6 with infarct size, reperfusion injury, and adverse remodelling after ST-elevation myocardial infarction*. European Heart Journal Acute Cardiovascular Care 11(2): 113-123.
- Kristensen SD and Aboyans V (2018) *2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation*. European heart journal 39: 119-177.
- Jones SA, Takeuchi T, Aletaha D et al (2018) *Interleukin 6: The biology behind the therapy*. Considerations in Medicine 2(1): 2-6.
- Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A et al (2000) *TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy*. Circulation 102(17): 2031-2037.
- Miyao Y, Yasue H, Ogawa H et al (1993) *Elevated plasma interleukin-6 levels in patients with acute myocardial infarction*. American heart journal 126(6): 1299-1304.
- Pudil R, Tichý M, Andrýs C et al (2010) *Plasma interleukin-6 level is associated with NT-proBNP level and predicts short-and long-term mortality in patients with acute heart failure*. Acta Medica (Hradec Kralove) 53(4): 225-228.
- Lee KW, Lip GY, Tayebjee M et al (2005) *Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes*. Blood 105(2): 526-532.