

Nghiên cứu nồng độ CRP huyết tương ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

Study the plasma CRP levels in patients with rheumatoid arthritis

Hoàng Trung Dũng*, Viên Văn Đoàn*,
Đoàn Văn Đệ**

* Bệnh viện Bạch Mai

** Học viện Quân y

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá sự thay đổi nồng độ CRP huyết tương ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và tìm hiểu mối liên quan nồng độ CRP huyết tương với đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm. **Đối tượng và phương pháp:** 122 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và 51 người khỏe mạnh được khảo sát đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm nồng độ CRP huyết tương, nồng độ tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) huyết thanh. **Kết quả:** Nồng độ CRP huyết tương trung bình ở nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp là $2,56 \pm 2,81$ mg/dL cao hơn nhóm chứng là $0,12 \pm 0,12$ mg/dL với $p < 0,01$. Nồng độ TNF- α huyết thanh ở nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp là $15,32 \pm 7,37$ pg/mL. Có mối liên quan giữa nồng độ CRP huyết tương với số khớp sưng, số khớp đau, tốc độ máu lắng giờ đầu, DAS28 ESR và DAS28 CRP. Không có mối liên quan giữa nồng độ CRP huyết tương với nồng độ TNF- α huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. **Kết luận:** Nồng độ CRP huyết tương ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có liên quan với số khớp sưng, số khớp đau, tốc độ máu lắng giờ đầu và không liên quan với nồng độ TNF- α huyết thanh. **Từ khóa:** Viêm khớp dạng thấp, nồng độ CRP huyết tương.

Summary

Objective: To evaluate the plasma CRP changes in patients with rheumatoid arthritis (RA) and to investigate the association of plasma CRP levels with clinical and laboratory characteristics. **Subject and method:** 122 patients with RA and 51 healthy subjects were examined for clinical characteristics, plasma CRP levels and serum TNF- α levels. **Result:** Mean plasma CRP levels the in RA patient group was 2.56 ± 2.81 mg/dL versus the healthy group was 0.12 ± 0.12 mg/dL with $p < 0.01$. Mean serum TNF- α was 15.32 ± 7.37 pg/mL. There was a correlation between plasma CRP concentration and swollen joint count, tender joint count, erythrocyte sedimentation rate, DAS28 ESR and DAS28 CRP. There was no correlation between plasma CRP levels and serum TNF- α levels in RA patients. **Conclusion:** Plasma CRP levels in rheumatoid arthritis patients were associated with swollen joint count, tender joint count, erythrocyte sedimentation rate, and no association with serum TNF- α levels.

Keywords: Rheumatoid arthritis, plasma CRP concentration.

Ngày nhận bài: 08/05/2017, ngày chấp nhận đăng: 10/05/2018

Người phản hồi: Hoàng Trung Dũng, Email: dungbsbm@gmail.com - Bệnh viện Bạch Mai

1. Đặt vấn đề

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là bệnh viêm khớp mạn tính tự miễn, tổn thương cơ bản tại màng hoạt dịch các khớp. Bệnh diễn biến mạn tính với nhiều đợt tiến triển cấp tính. Trong giai đoạn tiến triển cấp tính với sưng đau nhiều khớp dẫn tới hủy khớp gây tàn phế cho người bệnh [2]. Việc xác định nồng độ CRP huyết tương có ý nghĩa quan trọng giúp cho thầy thuốc đánh giá được mức độ hoạt động bệnh để có kế hoạch và phương pháp điều trị thích hợp nhằm kiểm soát mức độ hoạt động bệnh tránh để lại hậu quả tổn thương xương khớp và tàn phế cho người bệnh.

Protein C phản ứng (CRP) là một protein của phản ứng viêm. Trong bệnh VKDT nồng độ CRP huyết tương được coi là chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh. Xuất phát từ thực tế khám và điều trị bệnh nhân VKDT, phần lớn các bệnh nhân (BN) VKDT đến khám đều ở giai đoạn tiến triển của bệnh nên việc xác định nồng độ CRP huyết tương rất quan trọng để tiến hành điều trị kịp thời. Trong khi đó tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) là cytokin tiền viêm, gần đây được một số tác giả trên thế giới dựa vào để đánh giá tình trạng viêm ở BN VKDT. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm: *Đánh giá sự thay đổi nồng độ CRP huyết tương ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và tìm hiểu mối liên quan nồng độ CRP với đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Nhóm nghiên cứu: 122 BN VKDT đến khám và điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai - Hà Nội từ

tháng 10/2014 đến tháng 4/2018 được chẩn đoán VKDT theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010 [4] và 51 người khỏe mạnh cùng tuổi và giới.

Loại khỏi nghiên cứu những BN có nhiễm khuẩn: Viêm phổi, viêm khớp nhiễm khuẩn, viêm tiết niệu sinh dục... Các bệnh nhân có bệnh nội khoa khác kết hợp có thể ảnh hưởng đến nồng độ CRP huyết tương: Lupus ban đỏ hệ thống,...

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang, có so sánh bệnh - chứng.

Tất cả nhóm bệnh và nhóm chứng đều được khám lâm sàng và làm một số xét nghiệm cần thiết để xác định là VKDT. Xét nghiệm nồng độ CRP huyết tương được thực hiện tại Khoa Hóa sinh Bệnh viện Bạch Mai bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục trên máy AU 5800 với test của hãng Beckman Coulter. Xét nghiệm TNF- α huyết thanh thực hiện tại Khoa Hóa sinh, Bệnh viện Bạch Mai bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang (chemiluminescent immune Assay-CLIA) được thực hiện trên máy Immulite 1000 System do hãng Siemens của Đức sản xuất.

Đánh giá nồng độ CRP huyết tương tăng khi trên 0,5mg/dL.

2.3. Xử lý số liệu

Tất cả số liệu được xử lý theo phần mềm SPSS 20.0. Biến định tính mô tả bằng tần suất, tỷ lệ (Chi-square test). Biến định lượng biểu diễn $\bar{X} \pm SD$ (t - test) hay trung vị, lớn - nhỏ nhất (test Mann-Whitney). Đánh giá mối tương quan bằng hệ số r. So sánh có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm bệnh (n = 122)		Nhóm chứng (n = 51)		p
		n	%	n	%	
Tuổi (năm)		48,9 $\pm$ 11,3		48,1 $\pm$ 11,7		>0,05 ^a
Giới	Nam	19	15,6	8	15,7	>0,05 ^b
	Nữ	103	84,4	43	84,3	>0,05 ^b

Kiểm định: Dấu ^a : Kiểm định Independent - Samples T - test.
Dấu ^b : Kiểm định khi bình phương.

Nhận xét: Tuổi và giới của nhóm bệnh và nhóm chứng tương tự nhau.

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân VKDT

Đặc điểm lâm sàng	Nhóm bệnh (n = 122) ($\bar{X} \pm SD$; Median; Min - Max)
Thời gian cứng khớp buổi sáng (phút)	61,48 $\pm$ 27,64; 60; 10 - 180
Số khớp đau	13,30 $\pm$ 4,34; 13; 4 - 23
Số khớp sưng	9,95 $\pm$ 3,71; 10; 1 - 19
Điểm VAS (mm)	67,38 $\pm$ 11,49; 70; 30 - 90
DAS28 ESR	6,35 $\pm$ 0,89; 6,54; 3,50 - 8,11
DAS28 CRP	5,77 $\pm$ 0,94; 6,02; 2,85 - 7,86

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân VKDT đều ở mức sưng đau nhiều khớp và mức độ hoạt động bệnh cao.

Bảng 3. Đặc điểm xét nghiệm bilan viêm ở bệnh nhân VKDT

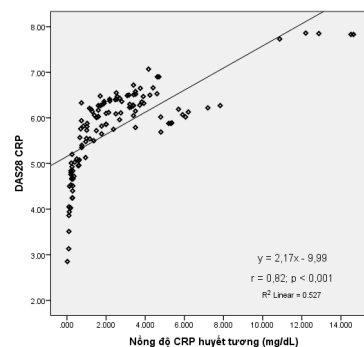
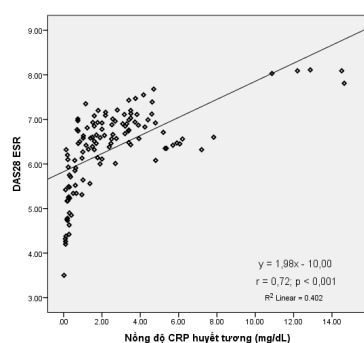
Chỉ số	Nhóm bệnh (n = 122)	Nhóm chứng (n = 51)	p
Nồng độ CRP huyết tương (mg/dL)	2,56 $\pm$ 2,81	0,12 $\pm$ 0,12	<0,01
Tốc độ máu lắng giờ đầu (mm/h)	43,89 $\pm$ 22,76	16,14 $\pm$ 12,70	<0,01
Nồng độ TNF- α huyết thanh (pg/mL)	15,32 $\pm$ 7,37	8,84 $\pm$ 2,17	<0,01
Kiểm định: Mann - Whitney.			

Nhận xét: Bilan viêm ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng.

Bảng 4. Liên quan nồng độ CRP với đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm

		Số khớp đau	Số khớp sưng	Thời gian cứng khớp buổi sáng	Tốc độ máu lắng giờ đầu	Nồng độ TNF-α huyết thanh
Nồng độ CRP huyết tương	r	0,416	0,475	0,634	0,632	0,136
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05

Nhận xét: Nồng độ CRP liên quan với đặc điểm lâm sàng và không liên quan với nồng độ TNF- α huyết thanh.



Biểu đồ 1. Liên quan nồng độ CRP huyết tương với mức độ hoạt động bệnh

Nhận xét: Nồng độ CRP liên quan với chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bệnh viêm khớp dạng thấp thường gặp ở đối tượng nữ giới tuổi trung niên. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 122 bệnh nhân, trung bình là $48,9 \pm 11,3$ tuổi và 51 người khỏe mạnh trung bình là $48,1 \pm 11,7$ tuổi (Bảng 1). Không có sự khác biệt về tuổi giữa nhóm BN VKDT và nhóm chứng. Theo Shrivastava AK và cộng sự (2015) [7] nghiên cứu 110 BN VKDT và 55 người khỏe mạnh ở Ấn Độ. Kết quả cho thấy: Tuổi trung bình là $46,71 \pm 7,12$ tuổi so với $47,15 \pm 7,87$ tuổi ở nhóm chứng. Như vậy, nhóm bệnh và nhóm chứng nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình tương tự như nghiên cứu trên.

Tỷ lệ bệnh nhân nữ giới trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 84,4%. Tỷ lệ này cho thấy bệnh nhân nữ giới thường có tỷ lệ cao trong bệnh VKDT. Tỷ lệ nữ/nam là 5/1 ở nhóm bệnh so với 5/1 ở nhóm chứng. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi về đặc điểm tuổi và giới cũng tương tự với một số tác giả trong nước và quốc tế và tương đương giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (với $p > 0,05$).

4.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân VKDT

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian cứng khớp buổi sáng trung bình là $61,48 \pm 27,64$ phút. Số khớp đau trung bình là $13,30 \pm 4,34$ khớp, số khớp sưng trung bình là $9,95 \pm 3,71$

khớp (Bảng 2). Theo Nguyễn Huy Thông (2017) [4] nghiên cứu 86 BN VKDT và 30 người khỏe mạnh cho thấy thời gian cứng khớp buổi sáng trung bình là $37,25 \pm 33,82$ phút, số khớp đau trung bình là $14,3 \pm 9,08$ khớp, số khớp sưng trung bình là $10,52 \pm 7,38$ khớp.

Trong nghiên cứu của chúng tôi điểm VAS trung bình là $67,38 \pm 11,49$, DAS28 ESR trung bình là $6,35 \pm 0,89$, DAS28 CRP trung bình là $5,77 \pm 0,94$. Theo Nguyễn Huy Thông (2017) [3] DAS28 CRP trung bình là $6,19 \pm 1,36$.

4.3. Đặc điểm xét nghiệm bilan viêm ở bệnh nhân VKDT

Xét nghiệm biểu hiện viêm được đánh giá dựa vào Protein C phản ứng (CRP) và tốc độ máu lắng giờ đầu. Nồng độ CRP huyết tương có ý nghĩa để đánh giá mức độ hoạt động bệnh và theo dõi hiệu quả điều trị. TNF- α là cytokin tiền viêm, gần đây một số tác giả trên thế giới cũng dựa vào nồng độ TNF- α để đánh giá tình trạng viêm.

Nồng độ CRP bình thường trong huyết tương dưới 0,5mg/dL, tăng cao trong các giai đoạn tiến triển của bệnh, mức độ tăng tùy thuộc tình trạng viêm khớp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ CRP trung bình nhóm bệnh là $2,56 \pm 2,81$ mg/dL tăng cao hơn so với nhóm chứng là $0,12 \pm 0,1$ mg/dL với $p < 0,01$ (Bảng 3). Theo Hanan M Al-Saadany và cộng sự (2015) [5] nghiên cứu 40 bệnh nhân VKDT và 20 người khỏe mạnh. Nồng độ CRP trung bình nhóm bệnh là $22,32 \pm 4,7$ mg/dL so với $1,79 \pm 0,87$ mg/dL ở

nhóm chứng. Theo Nguyễn Huy Thông (2017) [3] nồng độ CRP trung bình nhóm bệnh là $68,37 \pm 47,24\text{mg/L}$ so với $0,52 \pm 0,36\text{mg/L}$ ở nhóm chứng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tốc độ máu lắng (TĐML) giờ đầu trung bình là $43,89 \pm 22,76\text{mm}$ so với nhóm chứng là $16,14 \pm 12,70\text{mm}$. Theo Mohamed B O B và cộng sự (2017) [6] nghiên cứu 50 BN VKDT và 50 người khỏe mạnh ở Sudan. Kết quả cho thấy TĐML giờ đầu trung bình là $58,00 \pm 30,96\text{mm}$ so với $7,68 \pm 4,37\text{mm}$ ở nhóm chứng. Theo Nguyễn Huy Thông (2017) [3] TĐML giờ đầu trung bình là $79,68 \pm 44,37\text{mm}$ so với $7,63 \pm 3,92\text{mm}$ ở nhóm chứng. Theo Hanan M Al-Saadany và cộng sự (2015) [5] TĐML giờ đầu trung bình là $40,75 \pm 15,5\text{mm}$ so với $12,63 \pm 1,36\text{mm}$ ở nhóm chứng. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi có TĐLM giờ đầu tương tự như tác giả trên.

Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ TNF- α trung bình ở nhóm bệnh là $15,32 \pm 7,37\text{pg/mL}$, cao hơn nồng độ TNF- α trung bình ở nhóm chứng là $8,84 \pm 2,17\text{pg/mL}$ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Theo Shrivastava AK và cộng sự (2015) [7] nghiên cứu 110 BN VKDT và 55 người khỏe mạnh phù hợp theo độ tuổi và giới tính ở Ấn Độ. Kết quả cho thấy nồng độ TNF- α trung bình nhóm bệnh là $43,20 \pm 23,57\text{pg/mL}$ cao hơn so với nhóm chứng là $11,69 \pm 7,63\text{pg/mL}$ với ($p < 0,001$). Theo Hanan M. Al-Saadany và cộng sự (2015) [5] nồng độ TNF- α trung bình là $11,13 \pm 2,9\text{pg/mL}$ cao hơn so với nhóm chứng là $3,71 \pm 0,97\text{pg/mL}$. Theo Nguyễn Huy Thông (2017) [3] nồng độ TNF- α trung bình nhóm bệnh là $2,37 \pm 2,69\text{pg/mL}$ thấp hơn so với nhóm chứng là $3,87 \pm 2,11\text{pg/mL}$ với ($p < 0,001$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như Shrivastava AK và Hanan M Al-Saadany nhưng cao hơn Nguyễn Huy Thông có thể là do 56% BN trong nghiên cứu của Nguyễn Huy Thông đã được điều trị bằng glucocorticoid.

4.4. Liên quan nồng độ CRP với đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm

Nồng độ CRP huyết tương có mối tương quan với số khớp đau, số khớp sưng, thời gian cứng khớp buổi sáng và tốc độ máu lắng giờ đầu với r lần lượt là 0,416; 0,475; 0,634; 0,632 với $p < 0,001$ (Bảng 4). Theo Hoàng Trung Dũng (2011) [1] nồng độ CRP huyết tương và tốc độ máu lắng giờ đầu có mối liên quan với nhau với $r = 0,476$ ($p < 0,001$).

Nồng độ CRP huyết tương không có mối tương quan với nồng độ TNF- α huyết thanh với $r = 0,136$ và $p > 0,05$. Theo Nguyễn Huy Thông (2017) [3] thì nồng độ CRP huyết tương cũng không có mối tương quan với nồng độ TNF- α huyết thanh với $r = -0,183$ và $p > 0,102$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các tác giả trên.

Nồng độ CRP huyết tương có mối tương quan với chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh DAS28 ESR và DAS28 CRP (Biểu đồ 1). Theo Hoàng Trung Dũng (2011) [1] nồng độ CRP huyết tương cũng liên quan với DAS28 ESR và DAS28 CRP. Theo Shrivastava A.K và cộng sự (2015) [7] nồng độ CRP liên quan với DAS28 CRP. Theo Yildirim K và cộng sự (2004) [8] nghiên cứu 47 bệnh nhân VKDT và 50 người khỏe mạnh. Kết quả cho thấy có tương quan giữa nồng độ CRP và chỉ số DAS28 CRP ($r = 0,650$, $p < 0,01$). Nghiên cứu này chỉ ra rằng nồng độ CRP rất hữu ích để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh nhân VKDT. Do vậy trong thực hành lâm sàng hàng ngày, nồng độ CRP huyết tương phản ánh khá chính xác mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân VKDT.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu nồng độ CRP huyết tương ở 122 BN VKDT và 51 người khỏe mạnh chúng tôi đưa ra kết luận sau:

Nồng độ CRP huyết tương trung bình ở BN VKDT là $2,56 \pm 2,81\text{mg/dL}$ cao hơn nồng độ CRP huyết tương trung bình ở người khỏe mạnh là $0,12 \pm 0,12\text{mg/dL}$ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Nồng độ TNF- α huyết thanh trung bình ở BN VKDT là $15,32 \pm 7,37\text{pg/mL}$ cao hơn nồng độ TNF- α huyết thanh ở người khỏe

mạnh là $8,84 \pm 2,17$ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Có mối liên quan giữa nồng độ CRP huyết tương với số khớp đau, số khớp sưng và tốc độ máu lắng giờ đầu.

Có mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ CRP huyết tương với chỉ số đánh giá mức độ hoạt động DAS28 ESR và DAS28 CRP.

Không có mối liên quan giữa nồng độ CRP huyết tương với nồng độ TNF- α huyết thanh ở BN VKDT.

reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. Ann Clin Lab Sci 34(4): 423-426.

Tài liệu tham khảo

1. 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. Trường Đại học y Hà Nội.
2. Nguyễn Thị Ngọc Lan (2010) *Bệnh học cơ xương khớp nội khoa*. NXB Giáo dục Việt Nam 2010.
3. Nguyễn Huy Thông (2017) *The changes in serum tumor necrosis factor alpha in patients with rheumatoid arthritis*. Journal of military pharmaco-Medicine 8: 180-186.
4. Daniel ATN, Alan JS, Julia F et al (2010) *2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*. Ann Rheum Dis 69:1580-1588.
5. Hanan M, Al-Saadany MSH, Rasha AG, Zaytoun HA (2015) *Th-17 cells and serum IL-17 in rheumatoid arthritis patients: Correlation with disease activity and severity*. The Egyptian Rheumatologist.
6. Mohamed BOB, Nasr EAMG (2017) *Association of fibrinogen, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels with rheumatoid arthritis*. OALib Journal 4.
7. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A et al (2015) *Inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis*. Allergol Immunopathol (Madr) 43(1): 81-77.
8. Yildirim K, Karatay S, Melikoglu MA et al (2004) *Associations between acute phase*