

Nghiên cứu nồng độ Interleukin-6 huyết thanh trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

Phan Thị Minh Phương^{1*}, Bùi Quang Vinh², Nguyễn Thị Dung³, Phan Ngọc Đan Thanh¹

(1) Bộ môn Miễn dịch - Sinh lý bệnh, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(2) Phòng bảo vệ sức khỏe cán bộ tỉnh Thừa Thiên Huế

(3) Bộ môn Hóa sinh, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Tế bào lympho T hỗ trợ 17 (Th17) chế tiết các Interleukin trong đó có Interleukin-6 thúc đẩy quá trình bệnh lý ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Do đó, nồng độ Interleukin-6 huyết thanh có thể liên quan với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của viêm khớp dạng thấp. **Mục tiêu:** Xác định nồng độ Interleukin-6 huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và khảo sát mối liên quan giữa nồng độ Interleukin-6 huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 41 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đến khám chữa bệnh tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế và 30 người khỏe mạnh làm nhóm chứng. **Kết quả:** nồng độ IL-6 huyết thanh trung bình của nhóm bệnh là 120,57 pg/mL cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với nhóm chứng 5,73 pg/mL. Có tương quan thuận có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ Interleukin-6 huyết thanh với thời gian khởi phát bệnh, số lượng khớp tổn thương và tốc độ máu lắng giờ 2. Có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ Interleukin-6 huyết thanh với số lượng hồng cầu, nồng độ huyết sắc tố. Có liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ Interleukin-6 huyết thanh với CRP, RF, Anti-CCP và tốc độ máu lắng giờ 1. **Kết luận:** Nồng độ IL-6 huyết thanh tăng ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp ảnh hưởng đến tổn thương khớp, thiếu máu, tăng cường quá trình viêm và tăng các tự kháng thể.

Từ khóa: Interleukin-6, viêm khớp dạng thấp.

Abstract

Study on the concentration of serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis patients

Phan Thị Minh Phương^{1*}, Bùi Quang Vinh², Nguyễn Thị Dung³, Phan Ngọc Đan Thanh¹

(1) Department of Immunology & Pathophysiology, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Thua Thien Hue's Senior Officials Healthcare Service

(3) Department of Biochemistry, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Background: Helper T lymphocytes 17 (Th17) secrete various interleukins, including Interleukin-6 (IL-6), which promotes the pathological process in rheumatoid arthritis patients. Therefore, serum Interleukin-6 levels may be related to the clinical and *subclinical characteristics* of rheumatoid arthritis. **Objectives:** To determine serum Interleukin-6 concentrations in rheumatoid arthritis patients and to investigate the relationship between serum Interleukin-6 concentration with some clinical and subclinical characteristics in patients with rheumatoid arthritis. **Subjects and method:** A cross-sectional descriptive study of 41 patients with rheumatoid arthritis in Hue University of Medicine and Pharmacy hospital and 30 healthy people in a control group. **Results:** The mean serum IL-6 concentration of the patient group was 120.57 pg/mL which was statistically significantly higher ($p < 0.001$) than the control group (5.73 pg/mL). There was a statistically significant positive correlation ($p < 0.05$) between serum Interleukin-6 concentration and the time of disease onset, the number of damaged joints and the 2nd-hour erythrocyte sediment rate. There was a statistically significant inverse correlation ($p < 0.05$) between serum Interleukin-6 concentration with red blood cell amount, hemoglobin concentration. There was a statistically significant relationship ($p < 0.05$) between serum Interleukin-6 concentration and CRP, RF, Anti-CCP and 1st-hour erythrocyte sediment rate. **Conclusion:** Increased serum IL-6 levels in rheumatoid arthritis patients affect joint injury, induce anemia, promote inflammation and increase autoantibodies.

Keywords: Interleukin-6, Rheumatoid Arthritis.

Địa chỉ liên hệ: Phan Thị Minh Phương; email: ptmphuong@huemed-univ.edu.vn
Ngày nhận bài: 25/6/2022; Ngày đồng ý đăng: 16/7/2022; Ngày xuất bản: 26/7/2022

DOI: 10.34071/jmp.2022.4.12

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là bệnh viêm mạn tính hệ thống đặc trưng bởi tình trạng sưng khớp, đau khớp và phá hủy màng hoạt dịch khớp, dẫn đến tàn phế nặng nề và tử vong sớm. Viêm khớp dạng thấp là một bệnh tự miễn với bằng chứng tìm thấy nhiều tự kháng thể một vài năm trước khi có biểu hiện viêm khớp trên lâm sàng [5], [11]. Quá trình rối loạn đáp ứng miễn dịch tạo ra các tự kháng thể, từ đó hình thành các phức hợp miễn dịch lắng đọng ở màng hoạt dịch, hoạt hóa bào tử dẫn đến viêm mạn tính ở màng hoạt dịch.

Gần đây, người ta phát hiện tiểu quần thể tế bào lympho T hỗ trợ 17 (Th17), là những tế bào có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm khớp dạng thấp. Các tế bào Th17 hoạt hóa là nguồn gốc chế tiết Interleukin-17, yếu tố hoại tử u alpha (Tumor Necrosis Factor alpha), Interleukin-26, Interleukin-6, trong đó Interleukin-6 thúc đẩy các quá trình bệnh lý ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, bao gồm các tổn thương tại khớp, như viêm mạn tính ở màng hoạt dịch, phá hủy sụn khớp, bào mòn xương và các biểu hiện toàn thân, như thiếu máu mạn tính, mệt mỏi, sụt cân, rối loạn trầm cảm... [2], [7], [9], [15]. Do đó, nồng độ Interleukin-6 huyết thanh có thể liên quan với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của viêm khớp dạng thấp.

Việc hiểu rõ hơn về nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh cũng như những yếu tố chịu trách nhiệm chính cho những thương tổn của khớp trong viêm khớp dạng thấp sẽ có nhiều khả năng kiểm soát được bệnh lý này. Hơn nữa việc chẩn đoán sớm, điều trị đúng và kịp thời giúp hạn chế những di chứng, cải thiện phần nào chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài: **“Nghiên cứu nồng độ Interleukin-6 huyết thanh trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp”** với mục tiêu:

(1) Xác định nồng độ Interleukin-6 huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp;

(2) Khảo sát mối liên quan và tương quan giữa nồng độ Interleukin-6 huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

41 bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010 đến khám tại phòng khám hoặc điều trị tại khoa Nội tổng hợp Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế và 30 đối tượng là người không bị bệnh VKDT đến kiểm tra sức khỏe tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế làm nhóm chứng, thời gian từ tháng 05/2020 đến tháng 10/2021.

Chúng tôi không đưa vào nghiên cứu những trường hợp sau: bệnh nhân VKDT đã hoặc đang dùng các tác nhân sinh học, như thuốc ức chế thụ thể IL-6 (tocilizumab). Bệnh nhân mắc bệnh ảnh hưởng tới nồng độ các cytokine huyết thanh, như các bệnh lý nhiễm trùng, các bệnh ác tính, các bệnh lý nội khoa nặng, cấp tính (nhồi máu cơ tim cấp, đột quỵ não cấp, suy thận cấp, suy tim).

Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả cắt ngang có so sánh đối chứng. Các xét nghiệm định lượng anti CCP, định lượng Interleukin-6 được thực hiện bằng kỹ thuật Miễn dịch điện hóa phát quang; hóa chất, sinh phẩm do hãng ROCHE cung cấp. Các kỹ thuật định lượng CRP, RF, anti CCP được thực hiện tại Khoa xét nghiệm, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế và kỹ thuật định lượng IL-6 được thực hiện tại Trung tâm Xét nghiệm Y khoa Tâm An - thành phố Hồ Chí Minh trên cùng mẫu huyết thanh của bệnh nhân. Nhận định kết quả: giá trị bình thường của anti-CCP: 0 - 14 U/mL; giá trị bình thường IL-6 huyết thanh: 0 - 7 (pg/mL).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Nồng độ IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân VKDT

Giới	GTTB (pg/mL)	SD	P
Nam	122,59	± 159,85	
Nữ	120,29	± 94,07	> 0,05
Tổng	120,57	± 101,48	

Bảng 2. Nồng độ IL-6 ở bệnh nhân VKDT và nhóm chứng

IL-6	GTTB(pg/mL)	SD	P
Nhóm bệnh	120,57	± 101,48	
Nhóm chứng	5,73	± 2,72	< 0,001

Nồng độ IL-6 ở nhóm bệnh nhân cao hơn nhiều so với nhóm chứng, khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3. Liên quan giữa nồng độ IL-6 huyết thanh và các vị trí khớp tổn thương

Khớp	Nồng độ IL-6		≤ 7 pg/mL		> 7 pg/mL	
		n	%		n	%
Khớp ngón tay gần		2	4,9		24	58,5
Khớp bàn ngón		4	9,8		28	68,3
Khớp cổ tay		4	9,8		23	56,1
Khớp khuỷu		2	4,9		14	34,1
Khớp gối		6	14,6		28	68,3
Khớp cổ chân		4	9,8		20	48,8
Khớp bàn ngón chân		3	7,3		21	51,2
Khớp vai		0	0,0		17	41,5
Khớp háng		0	0,0		6	14,6
p		> 0,05				

Nồng độ IL-6 huyết thanh > 7 pg/mL chiếm tỷ lệ cao ở những bệnh nhân có tổn thương khớp bàn ngón, khớp gối, khớp ngón tay gần, cổ tay.

Bảng 4. Liên quan giữa nồng độ IL-6 huyết thanh và số lượng khớp tổn thương.

Số lượng khớp bị tổn thương	IL-6	
	≤ 7 pg/mL	>7 pg/mL
1 khớp lớn	0	0
2-10 khớp lớn	0 (0%)	1 (100%)
1-3 khớp nhỏ	0 (0%)	4 (100%)
4-10 khớp nhỏ	4 (21,1%)	15 (78,9%)
> 10 khớp nhỏ	2 (11,8%)	15 (88,2%)
p	> 0,05	

Có sự khác biệt về tỷ lệ % giữa số lượng khớp tổn thương có nồng độ IL-6 ≤ 7 pg/mL với số lượng khớp tổn thương có nồng độ IL-6 > 7 pg/mL; khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

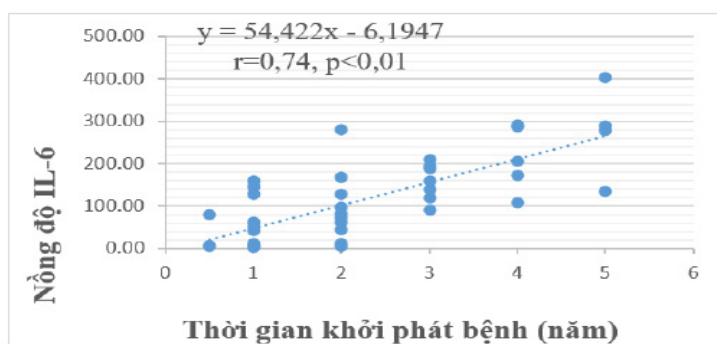
Bảng 5. Liên quan giữa nồng độ IL-6 với đặc điểm cận lâm sàng

Thông số cận lâm sàng	IL-6		p
	≤ 7 pg/mL	>7 pg/mL	
VS1			
Bình thường	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,008
Bất thường	4 (10,5%)	34 (89,5%)	
VS2			
Bình thường	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,008
Bất thường	4 (10,5%)	34 (89,5%)	
RBC			
Thấp	0 (0%)	18 (100%)	0,006
Bình thường	5 (22,7%)	17 (77,3%)	
Cao	1 (100%)	0 (0%)	

Hb			
Thấp	1 (4,2%)	23 (95,8%)	
Bình thường	5 (31,2%)	11 (68,8 %)	0,055
Cao	0 (0%)	1 (0%)	
CRP			
Bình thường	5 (41,7%)	7 (58,3%)	
Bất thường	1 (3,4%)	28 (96,6%)	0,002
RF			
Bình thường	3 (75%)	1 (25%)	
Bất thường	3 (8,1%)	34 (91,9%)	0,001
Anti CCP			
Bình thường	3 (60%)	2 (40%)	
Bất thường	3 (8,3%)	33 (91,7%)	0,002

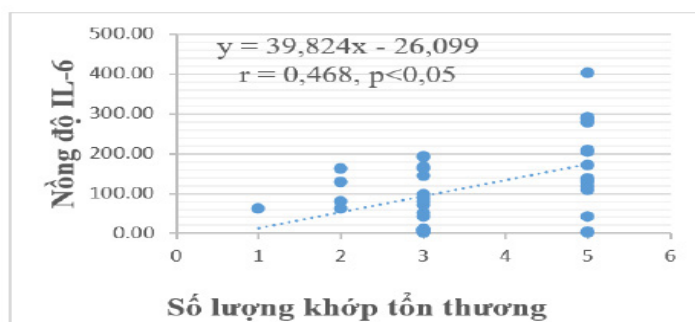
Có liên quan giữa nồng độ IL-6 huyết thanh và số lượng hồng cầu, tốc độ lắng hồng cầu (VS1, VS2), nồng độ CRP, RF, Anti-CCP có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3.3. Mối tương quan giữa nồng độ IL-6 với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng



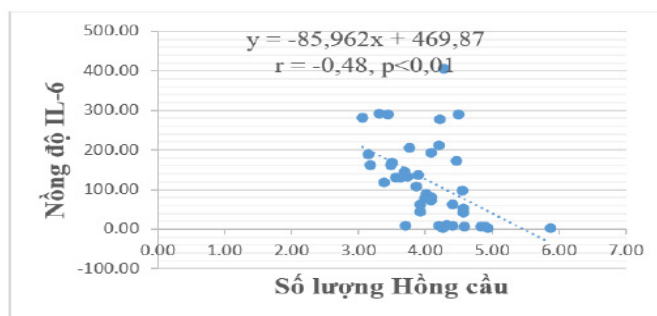
Biểu đồ 1. Tương quan giữa nồng độ IL-6 với thời gian khởi phát VKDT

Có mối tương quan thuận mức độ chặt chẽ giữa nồng độ IL-6 huyết thanh và thời gian khởi phát bệnh của bệnh nhân, với $r = 0,74$, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.



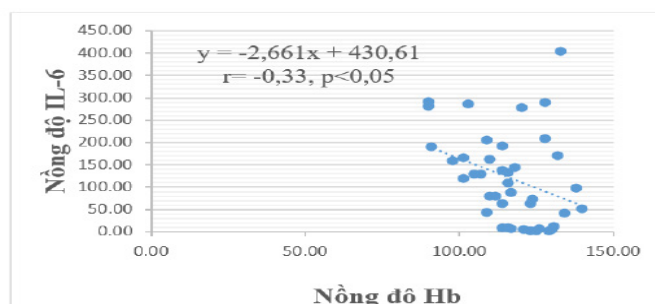
Biểu đồ 2. Mối tương quan giữa nồng độ IL-6 với số lượng khớp tổn thương

Có tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ IL-6 với số lượng khớp tổn thương của bệnh nhân, với $r = 0,468$, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



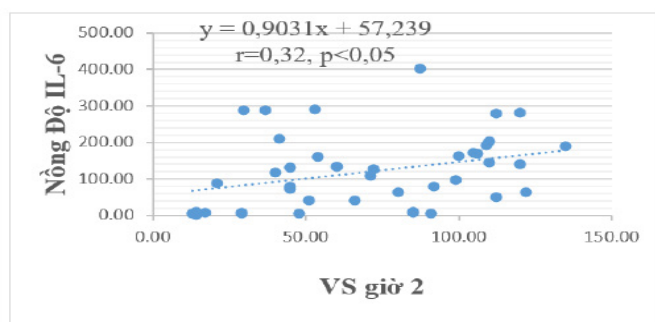
Biểu đồ 3. Tương quan giữa nồng độ IL-6 với số lượng hông cầu

Có tương quan nghịch mức độ vừa giữa nồng độ IL-6 huyết thanh với số lượng hông cầu ở bệnh nhân VKDT với $r = -0,48$, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.



Biểu đồ 4. Mối tương quan giữa nồng độ IL-6 với Hb

Có tương quan nghịch mức độ vừa giữa nồng độ IL-6 huyết thanh với nồng độ huyết sắc tố ở bệnh nhân VKDT, với $r = -0,33$, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 5. Tương quan giữa nồng độ IL-6 tốc độ máu lắng giờ 2

Có tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ IL-6 huyết thanh với tốc độ máu lắng giờ 2 ở bệnh nhân VKDT, với $r = 0,32$, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

4. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu (bảng 2) chúng tôi ghi nhận được nồng độ IL-6 huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh nhân VKDT là $120,57 \pm 101,48$ pg/mL cao hơn nhiều so với nhóm chứng là $5,73 \pm 2,72$ pg/mL, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Nghiên cứu của các tác giả khác như Phan Thị Thu Trâm là 36,4 pg/mL [4], Elinor Hoffman và cộng sự là 28,4 pg/mL [10], T. Roback là 34,1 pg/mL cũng đều ghi nhận ở bệnh nhân VKDT nồng độ IL-6 huyết

thanh tăng cao hơn nhiều so với người khỏe mạnh bình thường. Điều này cho thấy vai trò quan trọng của IL-6 trong cơ chế bệnh sinh gây ra những thương tổn về xương khớp trên bệnh nhân VKDT.

Về vị trí khớp tổn thương hay gặp là các khớp ở chi, đặc biệt là các khớp ở xa gốc, phù hợp với đa số nhận xét về vị trí khớp tổn thương trong VKDT. Nghiên cứu của chúng tôi còn cho thấy số lượng khớp tổn thương phù hợp với thời gian mắc bệnh, tức là thời gian mắc bệnh càng lâu thì số lượng khớp

tổn thương càng nhiều. Như chúng ta đã biết, tổn thương trong viêm khớp dạng thấp là tiến triển tăng dần theo thời gian, khởi đầu 85% là biểu hiện viêm, tổn thương một khớp, sau đó tiến triển tăng dần lan rộng ra tổn thương nhiều khớp [1]. Phá hủy khớp không thể hồi phục là tính năng đặc trưng trong VKDT. Một trong những cơ chế gây tổn thương xương, khớp của bệnh là do hoạt động của hủy cốt bào được kích hoạt bởi các cytokine viêm (trong đó có IL-6) chịu trách nhiệm cho sự xói mòn đầu xương [8]. Vì vậy, thời gian khởi phát bệnh càng lâu thì số lượng khớp tổn thương càng tăng.

Chúng tôi cũng ghi nhận được có tương quan thuận chặt chẽ ($r = 0,74$, $p < 0,01$) giữa IL-6 và thời gian khởi phát bệnh của bệnh nhân (biểu đồ 1). Kết quả nghiên cứu của T. Roback cũng cho kết quả tương tự, nồng độ IL-6 có mối tương quan thuận với thời gian khởi phát bệnh với $r = 0,38$, $p < 0,002$ [14]. Bệnh càng diễn tiến lâu dài, tình trạng viêm mạn càng kéo dài dai dẳng, do đó, càng có nhiều yếu tố viêm, nhiều cytokine viêm được sản xuất ra trong đó không thể thiếu IL-6.

Kết quả bảng 4 cho chúng ta thấy rằng tỷ lệ % số lượng khớp tổn thương có nồng độ IL-6 ≤ 7 pg/mL cao hơn nhiều so với tỷ lệ % số lượng khớp tổn thương có nồng độ IL-6 > 7 pg/mL; tuy nhiên sự khác nhau này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Khi xét về tương quan giữa nồng độ IL-6 huyết thanh và số lượng khớp tổn thương ở bệnh nhân VKDT, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có tương quan thuận mức độ vừa với $r = 0,468$, $p < 0,05$ (biểu đồ 2). Kết quả nghiên cứu của Phan Thị Thu Trâm cũng cho kết quả tương tự, mối tương quan thuận giữa IL-6 với số lượng khớp tổn thương có ý nghĩa thống kê, với $r = 0,617$ và $p < 0,0001$ [4]. Kết quả của MG. Perry trên những bệnh nhân này cũng cho kết quả tương tự, gia tăng số lượng khớp tổn thương có mối tương quan thuận chặt chẽ với nồng độ IL-6 huyết thanh của bệnh nhân, với $r = 0,76$, $p < 0,01$ [13]. Càng nhiều khớp bị viêm, càng nhiều khớp bị tổn thương, quá trình viêm tác động lên nhiều khớp, với diện tích rộng thì càng có nhiều yếu tố viêm được sản xuất, do đó nồng độ IL-6 càng tăng.

Một đặc điểm lâm sàng hay gặp ở bệnh nhân VKDT là tình trạng thiếu máu. Phần lớn bệnh nhân VKDT bị thiếu máu nhược sắc, mức độ nhẹ, kích thước hồng cầu bình thường (normocytic hypochromic anemia), liên quan với tốc độ lắng hồng cầu và mức độ hoạt động bệnh VKDT. Nhiều cơ chế bệnh sinh của tình trạng thiếu máu này đã được đề cập, trong đó có vai trò của hepcidin cũng như

sự giảm sản xuất tương đối erythropoietin và vai trò của các cytokine tiền viêm, như IL-6 [6]. Hepcidin có khả năng ức chế sự hấp thu sắt ở ruột non và giải phóng sắt tái chế từ các đại thực bào, làm giảm hiệu quả việc cung cấp sắt cho các tế bào hồng cầu trưởng thành trong tủy xương [8]. Kết quả bảng 5 cho thấy, bệnh nhân VKDT (nồng độ IL-6 > 7 pg/mL) có số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin thấp chiếm tỷ lệ cao (100%; 95,8%) hơn nhiều so với bệnh nhân VKDT (nồng độ IL-6 ≤ 7 pg/mL) với $p < 0,05$. Chúng tôi còn ghi nhận được có tương quan nghịch mức độ vừa giữa nồng độ IL-6 huyết thanh với số lượng hồng cầu và nồng độ huyết sắc tố ở bệnh nhân VKDT với $r = -0,33$, $p < 0,05$ (biểu đồ 3, 4). Theo tác giả Nguyễn Huy Thông, số lượng hồng cầu và trung bình nồng độ hemoglobin có giá trị lần lượt là $4,10 \pm 0,52$ (T/L); $113,03 \pm 16,58$ (g/L) giảm rõ rệt so với nhóm chứng ($p < 0,005$) [3]. Nghiên cứu của Mike A van Leewen và cộng sự về mối tương quan giữa IL-6 và nồng độ huyết sắc tố cũng cho thấy có tương quan nghịch với $r = -0,311$, $p < 0,05$ [12].

Là một cytokine đa chức năng, IL-6 có những hoạt tính đa dạng. Nó có vai trò quan trọng trong quá trình viêm, chuyển hóa xương, tạo máu và điều hòa miễn dịch. Với những chức năng đa dạng này, IL-6 liên quan đến cả triệu chứng lâm sàng tại chỗ và toàn thân của bệnh nhân VKDT. Bản thân IL-6 là một cytokine tiền viêm có khả năng kích thích gan tổng hợp các protein phản ứng pha cấp như protein phản ứng C, haptoglobin...ngoài ra IL-6 còn do lympho T CD4+ sản xuất và có ảnh hưởng đến quá trình chín của lympho B trở thành tương bào sản xuất kháng thể khởi động đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Những điều này lý giải cho việc ghi nhận được có liên quan giữa nồng độ IL-6 huyết thanh với các chất chỉ viêm như VSS, CRP cũng như các tự kháng thể, anti-CCP ở những bệnh nhân VKDT trong nghiên cứu này.

Theo tác giả Anthony Sebba, trong số nhiều cytokine hiện diện trong dịch khớp của bệnh nhân VKDT, các cytokine tiền viêm họ Interleukin xuất hiện trực tiếp nhất liên quan đến quá trình bệnh và đóng vai trò quan trọng trong việc phá hủy khớp. Phối hợp cả đặc tính tiền viêm và kháng viêm, IL-6 đóng vai trò nổi trội trong quá trình bệnh sinh thông qua việc mở rộng và kích hoạt tế bào B và T, gây ra đáp ứng toàn thân và tại chỗ. Siêu âm khớp, x quang khớp ở những bệnh nhân VKDT ít được chỉ định thường quy do đó chúng tôi đã không thu thập được hình ảnh tổn thương xương khớp để có thể tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ IL-6 và hình ảnh tổn thương khớp. Đây cũng là hạn chế của đề tài.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 41 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và 30 người khỏe mạnh không bị viêm khớp dạng thấp tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế, chúng tôi có các kết luận sau:

Nồng độ trung bình Interleukin-6 huyết thanh ở bệnh nhân VKDT là $120,57 \pm 101,48$ pg/mL, nhóm chứng là $5,73 \pm 2,72$ pg/mL; khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

Có tương quan thuận mức độ chặt chẽ và mức độ vừa giữa nồng độ Interleukin-6 huyết thanh với thời gian khởi phát bệnh, với số lượng khớp tổn thương và tốc độ máu lắng giờ 2 ($p < 0,05$).

Có tương quan nghịch mức độ vừa giữa nồng độ Interleukin-6 huyết thanh với số lượng hồng cầu, nồng độ huyết sắc tố ($p < 0,05$).

Có liên quan giữa nồng độ Interleukin-6 huyết thanh với CRP, RF, Anti-CCP và tốc độ máu lắng giờ 1 ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Ngọc Ân. Bài giảng Bệnh học Nội khoa. NXB Y Hà Nội. 2004. tr.281-304. Tập 2.
2. Bộ môn Nội, Học viện Quân Y. Bệnh học Nội khoa. 2003. tr.30-41. Tập 2 : bệnh khớp - nội tiết.
3. Nguyễn Huy Thông. Nghiên cứu nồng độ IL-6, IL-17 và TNF- α huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp [Luận án Tiến sĩ Y học]. Học viện Quân Y ; 2018.
4. Phan Thị Thu Trâm. Nghiên cứu nồng độ IL-6 ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp [Luận văn Thạc sĩ Y học]. Đại học Y Dược – Đại học Huế ; 2011.
5. Daniel Aletaha , Tuhina Neogi, Alan J Silman, Julia Funovits, David T Felson, Clifton O Bingham 3rd, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Res Ther*; 2010. 62(9) pp.2569-2581.
6. Sajidah Begum , Gladys O Latunde-Dada. Anemia of inflammation with an emphasis on chronic kidney disease. *Nutrients*; 2019. 12(3) pp.1-23.
7. Fionula M Brennan , Iain B McInnes. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *The Journal of Clinical Investigation*; 2008. 118(11) pp.3537–3545.
8. Ennio G Favalli. Understanding the Role of Interleukin-6 (IL-6) in the Joint and Beyond: A Comprehensive Review of IL-6 Inhibition for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*; 2020. 37(6) pp.473–516
9. Gary S. Firestein. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, Elsevier Inc, 9th Edition, Saunders 2; 2017. pp.1116-1152.
10. Elinoar Hoffman, Michal A. Rahat, Joy Feld, Muna Elias, Itzhak Rosner, Lisa Kaly, et al. Effects of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody, on serum lipid and adipokine levels in patients with rheumatoid arthritis. *Molecular sciences*; 2019. 7pp.1–11.
11. Lætitia Laurent , Florence Anquetil , Cyril Clavel , Ndiémé Ndongo-Thiam , Géraldine Offer , Pierre Miossec, et al. IgM rheumatoid factor amplifies the inflammatory response of macrophages induced by the rheumatoid arthritis-specific immune complexes containing anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis*; 2016. 107(25) pp.1425–1431.
12. M A van Leeuwen , J Westra , P C Limburg , P L van Riel , M H van Rijswijk. Clinical significance of interleukin-6 measurement in early rheumatoid arthritis: Relation with laboratory and clinical variables and radiological progression in a three-year prospective study. *Ann Rheum Dis*; 1995. 74(7) pp.674–677.
13. M G Perry , J R Kirwan , D S Jessop , L P Hunt. Overnight variations in Cortisol, interleukin 6, tumour necrosis factor α and other cytokines in people with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*; 2009. 11(2) pp.63–68.
14. T Robak , A Gladalska, H Stepień, E Robak. Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*; 1998. 7 pp.347–353.
15. Miho Suzuki , Misato Hashizume, Hiroto Yoshida, Masahiko Mihara. Anti-inflammatory mechanism of tocilizumab, a humanized anti-IL-6R antibody: Effect on the expression of chemokine and adhesion molecule. *Rheumatol Int*; 2010. 30(3) pp.309–315.