HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU Đ□ỜNG D□ỚI L□ỠI Ở BỆNH NHÂN VIÊM MŨI DỊ ỨNG DO DỊ NGUYÊN LÔNG VŨ

Võ Thanh Quang*

TÓM TẮT

Điều trị miễn dịch dị nguyên đặc hiệu, đặc biệt là sử dụng đ- ờng d- ới l- ỡi là một trong những ph- ơng pháp có hiệu quả làm giảm đáp ứng dị ứng đối vối dị nguyên. 40 bệnh nhân (BN) viêm mũi dị ứng (VMDƯ) với dị nguyên lông vũ đ- ợc điều trị bằng đ- ờng d- ới l- ỡi, tỷ lệ test lẩy da d- ơng tính đã giảm từ 100% xuống còn 83%, đặc biệt số BN d- ơng tính mạnh và rất mạnh giảm từ 55% xuống chỉ còn 2,5%. Tỷ lệ IgE giảm sau điều trị (510,43 UI/ml - 293,78 UI/ml), song song với việc tăng nồng độ IgG (1193,76 - 1840,88 mg%) một cách có ý nghĩa cho thấy điều trị dị nguyên lông vũ đ- ờng d- ới l- ỡi có tác dụng còn làm giảm phản ứng dị ứng của ng- ời bệnh đối với dị nguyên.

* Từ khoá: Viêm mũi dị ứng; Dị nguyên lông vũ; Miễn dịch dị nguyên đặc hiệu,

THE EFFECT OF ALLERGEN SPECIFIC SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY ON PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS DUE TO FEATHER ALLERGEN

SUMMARY

Allergen specific immunotherapy, especially sublingual immunotherapy (SLIT) is specific treatment method and it has high efficacy in decreasing the sensibility with the allergen. Diameter of erythema in skin prick test (SPT) was reduced when comparing the results of patients before and after a 12 month-treatment period of SLIT with feather allergen. Before the treatment, 100% of SPT was positive, but after the treatment the number reduces at 83%, especially number of patients with SPT (++++) decrease from 55% to 2.5%. Moreover, the treatment makes changes in serum immunoglobulin, such as reduction of IgE level (before the treament, IgE level was 510,43 UI/ml, after the treatment that was 293.78 UI/ml ($p < 0.05$)), increase in IgG synthesis (IgG levels were 1,193.76 mg% and 1,840.88 mg% before and after the treatment. It also modulates other immune response.

* *Key words: Allergic rhinitis; Feather allergen; Allergen specific immunotherapy.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Dị nguyên lông vũ là một trong những nguyên nhân chủ yếu gây bệnh VMDƯ nghề nghiệp, nhất là ở những công nhân làm việc tại các cơ sở chăn nuôi, chế biến gia cầm [9] và sản xuất các loại đồ gia dụng có sử dụng nguyên liệu từ lông vũ. VMDƯ là bệnh rất phổ biến gặp trong chuyên khoa tai mũi họng và chuyên khoa dị ứng ở các n- ớc trên thế giới [2], là một bệnh lý do rối loạn đáp ứng miễn dịch qua cơ chế tổng hợp IgE. Chiến l- ợc điều trị VMDƯ bao gồm 4 nguyên tắc cơ bản là tránh tiếp xúc với dị nguyên, điều trị bằng các thuốc chống dị ứng, điều trị miễn dịch đặc hiệu và tuyên truyền giáo dục cho BN.

* *Bệnh viện Tai Mũi Họng TW*

Phản biện khoa học: TS. Nguyễn Đặng Dũng

Mục đích của điều trị miễn dịch đặc hiệu là làm cho BN trở nên dung nạp đối với dị nguyên mà họ mẫn cảm bằng cách cho tiếp xúc đều đặn với chính những dị nguyên đó, gọi là điều trị giảm mẫn cảm đặc hiệu. Miễn dịch liệu pháp bằng đ- ờng tiêm có tác dụng

làm giảm đáng kể các triệu chứng và số l- ợng thuốc sử dụng, nh- ng việc ứng dụng ph- ơng pháp này đôi khi bị hạn chế do một số tác dụng phụ có thể xảy ra khi tiêm [2, 3]. Ng- ợc lại, điều trị miễn dịch đặc hiệu bằng đ- ờng nhỏ d- ới l- ỡi là một ph- ơng pháp điều trị an toàn, dễ sử dụng, hiệu quả cao, BN dễ chấp nhận và cộng tác điều trị [1]. Vì vậy, miễn dịch liệu pháp bằng đ- ờng d- ới l- ỡi hiện đang ngày càng thu hút sự chú ý và sử dụng của các nhà dị ứng lâm sàng.

ĐỐI T□ỢNG VÀ PH□ƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối t□ợng nghiên cứu.

40 BN từ 16 - 50 tuổi, khám tại Khoa Dị ứng lâm sàng, Bệnh viện Tai Mũi Họng TW, đ- ợc chẩn đoán mắc bệnh VMDƯ do lông vũ, không mắc các bệnh về tim mạch, gan, thận giai đoạn mất bù. Chẩn đoán bệnh VMDƯ qua khai thác bệnh sử, khám lâm sàng, nội soi hốc mũi, xét nghiệm dịch mũi tìm tế bào ái toan, xét nghiệm phản ứng phân hủy mastocyte, làm test lẩy da. Tất cả BN đều có test lẩy da d- ơng tính với dị nguyên lông vũ.

2. Ph□ơng pháp nghiên cứu.

Nghiên cứu lâm sàng theo dõi dọc, tiến cứu từ tháng 10 - 2007 đến 5 - 2009.

* *Test lẩy da:*

BN sau khi khám lâm sàng, nội soi kết hợp với khai thác bệnh sử có nghi ngờ bị VMDƯ với dị nguyên lông vũ sẽ đ- ợc tiến hành làm test lẩy da.

Tiến hành test lẩy da vào 2 thời điểm: lần 1 sau khi khám lâm sàng và nghi ngờ bị VMDƯ với dị nguyên lông vũ, lần 2 sau khi kết thúc đợt điều trị (12 tháng).

Thực hiện test lẩy da theo kỹ thuật của Sullivan: làm sạch mặt da vùng tr- ớc cẳng tay bằng cồn 70°, để khô, lần l- ợt nhỏ trên mặt da ở các vị trí khác nhau, cách nhau 3 - 4 cm, mỗi chỗ 1 giọt dung dịch thử và chứng (NaCl 9‰). Dùng kim tiêm vô khuẩn (số 24) châm vào 2 giọt trên (mỗi giọt dùng kim riêng), qua lớp thượng bì, tạo với mặt da một góc 45^0 rồi lẩy nhẹ, không được làm chảy máu. Sau 20 phút đọc và đánh giá kết quả.

Đánh giá kết quả thử nghiệm lẩy da (prick test)

MỨC ĐỘ	KÝ HIỆU	BIỂU HIỆN
Âm tính	-	Giống như chứng âm tính
Nghi ngờ	+/-	Ban sẩn đường kính < 3 mm
Dương tính nhẹ	+	Đường kính ban sẩn 3 - 5 mm, ngứa, xung huyết
Dương tính vừa	++	Đường kính ban sẩn 6 - 8 mm, ngứa, xung huyết
Dương tính mạnh	+++	Đường kính ban sẩn 9 - 12 mm, ngứa, chân giả
Dương tính rất mạnh	++++	Đường kính > 2 mm, ngứa nhiều, nhiều chân giả

Dung dịch dùng để thử test lẩy da là dị nguyên lông vũ nồng độ 100 IR/ml, do Khoa Miễn dịch-Dị nguyên, Bệnh viện Tai Mũi Họng TW sản xuất trong khuôn khổ đề tài "Nghiên cứu điều chế, tiêu chuẩn hoá dị nguyên lông vũ ở những ng- ời tiếp xúc với gia cầm trong ngành chăn nuôi thú y".

* *Định l- ợng các kháng thể trong huyết thanh:*

IgE toàn phần: tiến hành theo kỹ thuật ELISA, dựa trên nguyên lý bánh kẹp (sandwich). Kết quả thể hiện theo đơn vị quốc tế IU/ml.

Định l- ợng IgG toàn phần: trên máy phân tích tự động HITACHI 717. Định l- ợng các kháng thể trong ống nghiệm theo ph- ơng pháp đo độ đục miễn dịch. Kết quả tính theo đơn vị mg%.

Xử lý thống kê số liệu nghiên cứu theo ch- ơng trình STATA.

* *Điều trị miễn dịch liệu pháp đ- ờng nhỏ d- ới l- ỡi:*

Phác đồ và thời gian điều trị:

(Liều l- ợng đ- ợc điều chỉnh trên thực tế theo mức độ phản ứng của mỗi BN).

Thì bắt đầu (24 ngày): ngày 1 - 4: 1 - 10 giọt 1 IR/ml; ngày 5 - 8: 1 - 10 giọt 10 IR/ml; ngày 9 - 15: 1 - 20 giọt 100 IR/ml; ngày 16 - 24: 5 - 20 giọt 300 IR/ml.

Thì duy trì (300 IR/ml): 20 giọt/ngày trong vòng 4 tuần, sau đó 20 giọt 3 lần/tuần trong 12 tháng.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Thay đổi kết quả test lẩy da tr□ớc và sau điều trị.

Bảng 1: Kết quả test lẩy da tr- ớc và sau 12 tháng điều trị.

SỐ L□ỢNG BN (%)	KẾT QUẢ TEST LẨY DA TR□ỚC VÀ SAU 12 THÁNG ĐIỀU TRỊ				
	(-)	(+)	(++)	(+++)	(++++)
Tr- ớc điều trị (n = 40)	0 (0%)	7 (17,5)	11 (27,5%)	16 (40,0%)	6 (15,0%)
Sau điều trị (n = 40)	7 (17,5%)	20 (50,0%)	12 (30,0%)	1 (2,5%)	0 (0%)

- Tr- ớc điều trị, 100% BN có test lẩy da d- ơng tính, chủ yếu là mức độ (++) và (+++) (27 BN = 67,5%). 6 BN (15%) kết quả ở mức độ (++++), tỷ lệ (++++) và (+) gần t- ơng đ- ơng nhau (15% và 17,5%).

- Sau 12 tháng điều trị, tỷ lệ BN có kết quả test lẩy da d- ơng tính mạnh (+++) giảm xuống rõ rệt, từ 40% (16 BN) xuống còn 2,5% (1 BN). Số BN d- ơng tính nhẹ (+) tăng từ 17,5% (7 BN) lên 50% (20 BN) và không có BN nào ở mức (++++). Mức (++) hầu nh- không thay đổi, còn lại là phản ứng âm tính (7 BN = 17,5%).

- Nh- vậy, sau điều trị, tỷ lệ d- ơng tính mạnh và rất mạnh của test lẩy da giảm rõ rệt, 17,5% BN có kết quả âm tính.

2. Hàm l ợng IgE toàn phần trong huyết thanh.

Bảng 2: Kết quả hàm l- ợng IgE toàn phần huyết thanh tr- ớc và sau khi điều trị.

THỜI ĐIỂM	THẤP NHẤT	CAO NHẤT	$\overline{X}$	SD	p
Tr- ớc điều trị	106,7	1425,4	510,43	385,44	< 0,05
Sau điều trị	45,8	914,1	293,78	237,32	

Giá trị hàm l- ợng IgE toàn phần trong huyết thanh tr- ớc và sau điều trị giao động trong một khoảng rất lớn.

3. Hàm l ợng IgG toàn phần trong huyết thanh.

Bảng 3: Nồng độ IgG toàn phần huyết thanh (mg%) tr- ớc và sau khi điều trị.

THỜI ĐIỂM	THẤP NHẤT	CAO NHẤT	$\overline{X}$	SD	p
Tr- ớc điều trị	813	2470	1193,76	378,53	< 0,05
Sau điều trị	1125	2847	1840,88	478,72	

Sau điều trị, hàm l- ợng IgG toàn phần huyết thanh tăng lên so với tr- ớc khi điều trị. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

BÀN LUẬN

Test lẩy da là xét nghiệm cơ bản đầu tiên để chẩn đoán dị ứng và thể hiện mức độ mẫn cảm dị ứng của cơ thể với dị nguyên gây bệnh. Sau điều trị, đ- ờng kính nốt sẩn giảm cho thấy điều trị miễn dịch đặc hiệu đã làm giảm mẫn cảm của cơ thể đối với dị nguyên gây bệnh, do đó giảm hiện t- ợng viêm dị ứng do hạn chế thoát hạt giải phóng ra các chất trung gian hóa học nh- histamin... của tế bào mast ở d- ới da.

Kháng thể IgE gắn liền với bệnh lý dị ứng týp I (theo phân loại của Gells và Coomb), trong đó có bệnh VMDƯ, nên việc định l- ợng IgE là cần thiết. Kết quả nghiên cứu cho thấy l- ợng IgE ở ng- ời bình th- ờng < 100 IU/ml trong khi l- ợng IgE ở BN VMDƯ tăng rất cao. L- ợng IgE tăng cao là do BN VMDƯ có sự mất cân bằng giữa lympho Th1 và Th2. Th2 tăng thông qua các cytokin do chúng sản xuất ra đã kích thích lympho B tăng tổng hợp IgE [6]. L- ợng IgE giảm sau điều trị cho thấy hiệu quả của điều trị miễn dịch đặc hiệu. Cơ chế của điều trị miễn dịch đặc hiệu là làm tăng hoạt động ức chế của lympho T ức chế và làm thay đổi chỉ số Th1/Th2 thiên về Th1, do đó giảm hoạt động của cytokin Th2, dẫn đến giảm tổng hợp IgE từ các lympho B. Nh- vậy, l- ợng IgE giảm sau điều trị có tác dụng giảm hiện t- ợng thoát hạt tế bào mast, basophil ở niêm mạc mũi do đó hạn chế phản ứng viêm dị ứng ở mũi.

Hàm l- ợng IgG huyết thanh thay đổi là một chỉ tiêu nghiên cứu của điều trị miễn dịch đặc hiệu. Kháng thể IgG đ- ợc coi là kháng thể bảo vệ thay thế cho kháng thể dị ứng IgE. Hàm l- ợng các kháng thể thuộc lớp IgG tăng sau điều trị đi đôi với hiệu quả tốt của điều trị miễn dịch đặc hiệu. Nghiên cứu của chúng tôi thấy tăng l- ợng IgG sau điều trị. Nh- vậy, tăng tổng hợp IgG là một phần trong đáp ứng có lợi do điều trị miễn dịch đặc hiệu mang lại. Cơ chế của điều trị miễn dịch đặc hiệu là tăng tổng hợp các kháng thể thuộc lớp IgG, đặc biệt là IgG4 để cạnh tranh với IgE gắn trên bề mặt tế bào mast và basophil, do đó không gây ra hiện t- ợng thoát hạt. Nghiên cứu mối t- ơng quan giữa l- ợng IgG và IgE sau điều trị cho thấy có sự phù hợp cao giữa giảm IgE và tăng IgG. Không có BN nào vừa tăng l- ợng IgE và giảm l- ợng IgG. Sự thay thế đó làm giảm phản ứng viêm dị ứng. Nh- vậy, hiệu quả điều trị miễn dịch đặc hiệu làm điều biến miễn dịch có lợi cho ng- ời bệnh VMDƯ là thay đổi kiểu đáp ứng của cơ thể đối với dị nguyên.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 40 BN VMDƯ do dị nguyên lông vũ đ- ợc điều trị bằng ph- ơng pháp giảm mẫn cảm đặc hiệu sử dụng dị nguyên lông vũ đ- ờng d- ới l- ỡi, sau 12 tháng điều trị cho thấy:

- 83% BN có kết qủa test lẩy da d- ơng tính sau điều trị, giảm 17% so với tr- ớc điều trị, đặc biệt tỷ lệ d- ơng tính mạnh (+++) và rất mạnh (++++) giảm từ 55% xuống chỉ còn 2,5%.

- Hàm l- ợng IgE huyết thanh sau điều trị giảm có ý nghĩa ($p < 0,05$).

- Hàm l- ợng IgG huyết thanh sau điều trị tăng có ý nghĩa ($p < 0,05$).

- Điều trị giảm mẫn cảm đặc hiệu bằng dị nguyên lông vũ đ- ờng d- ới l- ỡi đối với BN VMDƯ do dị nguyên lông vũ vừa có tác dụng làm giảm triệu chứng dị ứng, vừa tác động thay đổi tích cực lên cơ chế đáp ứng miễn dịch chung của cơ thể thông qua thay đổi nồng độ các kháng thể IgE và IgG.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Năng An. Đại c- ơng về các bệnh dị ứng. Bách khoa th- bệnh học, tập I. NXB Y học. Hà Nội. 1991.

2. Nguyễn Năng An. Mấy vấn đề y học cơ sở trong các phản ứng và bệnh dị ứng. NXB Y học. Hà Nội. 1995.

3. Nguyễn Năng An, Phan Quang Đoàn, Vũ Minh Thục, Trần Ngọc Tuyển, B- ớc đầu nghiên cứu bệnh dị ứng bụi bông ở công nhân nhà máy dệt 8-3 Hà Nội. Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học, Bệnh viện Bạch Mai, tập III, 1996.

4. Vũ Minh Thục và CS. Nghiên cứu điều chế, tiêu chuẩn hoá dị nguyên lông vũ ở những ng- ời tiếp xúc với gia cầm trong ngành chăn nuôi thú y. Đề tài nghiên cứu khoa học cấp Thành phố Hà Nội. 2009, mã số: 01C-08/06-2007-2.

5. Vũ Minh Thục. Nghiên cứu điều chế, tiêu chuẩn hoá dị nguyên bụi bông và ứng dụng trong lâm sàng. Đề tài cấp Bộ, Bộ Y tế, Viện Tai Mũi Họng. 2002.

6. Andre C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults**.** International Archives of Allergy and Immunology. 2000, 121, 3, pp.229-234**.**

7. Bahcecilier N.N, Isik U, Barlan I.B., Basaran N. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis. A double-blind, placebo-controlled study. Pediatr. Pulmol. 2001, 32, pp.49-55.

8. Berger W.E. Treatment update: allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2001, 22, pp.191-198.

*9. Maleta A, Valeroa A, Luch-Poreza M, Pedemonteb C, De la Torrec F***.** Sublingual immunotherapy with a dermatophagoides pteronyssinus extract in mass units: assessment of efficacy, safety and degree of compliance. Allergo-Centre Clinic, Barcelona, Children's Hospital, Barcelona; CALK-Abellus Madrid, Spain. Alergol. Inmunol. Cli. 2000, 15, pp.145-150.

10. Tonnel1 A. B. Scherpereel1 A, Douay B, Mellin B, Leprince D, Goldstein N, Delecluse P.C. Allergic rhinitis due to house dust mites: evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy. Service de Pneumologie et Immuno-Allergologie, CHRU, Lille, 2003. 2NORFORCAL, Lille, Departement Scientifique et Medical, Sallengr, France.