

**THAY ĐỔI MỘT SỐ CHỈ SỐ MIỄN DỊCH Ở BỆNH NHÂN VIÊM MŨI DỊ ỨNG
DO DỊ NGUYÊN D.PTERONYSSINUS ĐIỀU TRỊ GIẢM MẪN CẢM DƯỚI LƯỠI**

HUỶNH QUANG THUẬN, PHẠM VĂN TRÂN, NGUYỄN DUY HÙNG
Học viện quân y

TÓM TẮT

Viêm mũi dị ứng là bệnh rất phổ biến ở nước ta cũng như nhiều nước trên thế giới, nguyên nhân chủ yếu là do mạt bụi nhà *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D.pt*). Miễn dịch đặc hiệu là phương pháp điều trị hiệu quả đúng cơ chế bệnh sinh.

Đối tượng và phương pháp:

45 bệnh nhân VMDU do mạt bụi nhà *D.pt* được điều trị giảm mẫn cảm trong 24 tháng và đánh giá sự thay đổi một số chỉ số miễn dịch.

Kết quả và bàn luận: Hàm lượng IgE toàn phần và IgE đặc hiệu giảm hơn 20%; IgG tăng hơn 20% ở tất cả các bệnh nhân. **Kết luận:** miễn dịch đặc hiệu làm thay đổi các chỉ số miễn dịch, tác động đúng vào cơ chế bệnh sinh của viêm mũi dị ứng.

Từ khóa: viêm mũi dị ứng, giảm mẫn cảm đặc hiệu, *Dermatophagoides pteronyssinus*

SUMMARY

Allergic rhinitis is very common disease in our country as well as many countries around the world, the cause is mainly due to house dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D.pt*). Specific immune therapies are effective mechanisms in pathogenesis.

Subjects and Methods: 45 patients with allergic rhinitis due to house dust mite treatment

D.pt reduced susceptibility in 24 months and reviews a number of changes in immune indexes. Results and discussion: concentration of total IgE and specific IgE lower than 20%, IgG increased 20% in all patients.

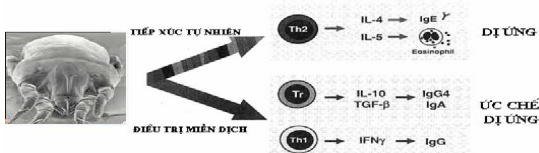
Conclusion: specific immunotherapy alter immune indices, true impact on the pathogenesis of allergic rhinitis.

Keywords: allergy rhinitis, Specific immunotherapy, *Dermatophagoides pteronyssinus*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong các bệnh dị ứng đường hô hấp, viêm mũi dị ứng là bệnh rất phổ biến ở nước ta cũng như nhiều nước trên thế giới. Nghiên cứu dịch tễ học gần đây cho thấy 20% dân số thế giới và 40% trẻ em bị viêm mũi dị ứng, khoảng 40 triệu người Mỹ viêm mũi dị ứng (16% dân số); ở Anh là 26% dân số. Ở nước ta tỷ lệ viêm mũi dị ứng chiếm 12% dân số. Có rất nhiều nguyên nhân gây dị ứng đường hô hấp như bụi nhà, phấn hoa, thực phẩm, hóa mỹ phẩm ..., trong đó mạt bụi nhà *Dermatophagoides pteronyssinus* được xác định là nguyên nhân chủ yếu gây viêm mũi dị ứng. Viêm mũi dị ứng hiếm khi phải nhập viện điều trị nhưng nó làm chất lượng cuộc sống bị ảnh hưởng nặng nề.

Phương pháp điều trị bằng dị nguyên còn gọi là phương pháp “giảm mẫn cảm đặc hiệu” hoặc “liệu pháp miễn dịch” là phương pháp điều trị hiệu quả, nhất là khi người bệnh phải thường xuyên tiếp xúc với dị nguyên. Nhiều tác giả đều công nhận đây là phương pháp điều trị theo đúng cơ chế bệnh sinh, có hiệu quả và kinh tế.



Hình 1. Tác động của điều trị miễn dịch lên cơ chế bệnh sinh VMDU làm thay đổi một số chỉ số miễn dịch

Hiện nay, ở Việt Nam có hai phương pháp được áp dụng trong điều trị bệnh viêm mũi dị ứng là tiêm dưới da (SCIT- Subcutaneous Immunotherapy) và nhỏ dưới lưỡi (SLIT-Sublingual Immunotherapy). Trong khi đó, miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi được áp dụng chính thức trên thế giới từ năm 1998 và sau đó Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã khuyến cáo các nước nên thay thế đường tiêm vì phương pháp này có hiệu quả tương đương đường tiêm và giải quyết được những hạn chế do đường tiêm gây ra.

Xuất phát từ vấn đề trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: Đánh giá sự thay đổi một số chỉ số miễn dịch ở bệnh nhân VMDU với dị nguyên *Dermatophagoides pteronyssinus* điều trị bằng giảm mẫn cảm đường dưới lưỡi.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

Những 45 bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm mũi dị ứng do *D.pteronyssinus* được điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi.

Địa điểm thực hiện: Khoa Dị ứng Miễn dịch Lâm sàng, Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng.

Thời gian: từ 03/2008 đến 12/2010

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp theo dõi dọc, tự đối chứng.

Phương pháp và kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu

Phác đồ điều trị

Thuốc sử dụng vào buổi sáng lúc đói. Liều sử dụng có được bằng cách nhỏ trực tiếp vào dưới lưỡi và để yên trong vòng 2 phút trước khi nuốt.

Bảng 1. Phác đồ điều trị LPMD đường dưới lưỡi với *D.pt*

Thi tấn công (25 ngày)			
Ngày 1 - 4 1 - 3 - 4 - 6 giọt	Ngày 5 - 8 1 - 3 - 6 - 10 giọt	Ngày 9 - 16 1 - 2 - 4 - 6 - 8 - 12 - 16 - 20 giọt	Ngày 17 - 25 5 - 6 - 8 - 10 - 12 - 14 - 16 - 18 - 20 giọt
1 IR/ml	10 IR/ml	100 IR/ml	300 IR/ml
Thi duy trì (300 IR/ml)			
Điều trị duy trì, liều ổn định: Một khi đã đạt được, liều tối đa được sử dụng hàng ngày nhỏ 16 - 20 giọt nồng độ 300 IR/ml			

Thời gian điều trị: liên tục trong 2 năm.

Kỹ thuật định lượng các chỉ số miễn dịch:

*** Định lượng IgE toàn phần trong huyết thanh**

Kỹ thuật ELISA xét nghiệm IgE trong huyết thanh dựa trên nguyên lý bánh kẹp (SANDWICH) như sau: các phiến nhựa đã gắn kháng thể đơn dòng kháng IgE sau khi ủ với huyết thanh bệnh nhân hoặc các chuẩn (standard) sẽ tạo thành phức hợp anti-IgE+IgE. Phức hợp trên sẽ gắn với kháng thể kháng IgE gắn enzyme (kháng thể kháng IgE của người dễ gắn peroxidase) tạo thành phức hợp anti-IgE+IgE+anti-IgE*. Phức hợp này sẽ hiện màu khi ủ với cơ chất và mức độ đậm nhạt của màu cơ chất tỷ lệ thuận với nồng độ IgE trong huyết thanh. Nồng độ IgE của các bệnh nhân sẽ được tính toán khi so sánh với đường cong chuẩn bằng phần mềm máy tính TCWIN2.

Kết quả được tính ra đơn vị UI/ml.

*** Định lượng IgE đặc hiệu trong huyết thanh theo phương pháp hóa phát quang**

Nguyên lý: Các bi polystyren gắn Streptavidin vạn năng sẽ kết hợp với các dị nguyên điều chế. Phức hợp này sẽ gắn với IgE đặc hiệu trong huyết thanh tạo thành phức hợp dị nguyên - IgE đặc hiệu. Sau đó phức hợp này sẽ gắn với kháng thể kháng IgE có đánh dấu bằng phức hợp Ruthmium-Tris (bipyridyl) và tripolyamin TPA. Sau 2 chu kỳ ủ rửa, phần còn lại của phức hợp có gắn chất đánh dấu sẽ được đo hoạt độ phát quang. Cường độ phát quang sẽ được chuyển thành dòng điện, khuếch đại và đo. Cường độ dòng điện sẽ tỷ lệ thuận với nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu trong mẫu bệnh phẩm. Kết quả sẽ được tính ra đơn vị KU/L sau khi đối chiếu với đường cong chuẩn đã được xây dựng trước khi chạy mẫu.

Kết quả được tính ra đơn vị KU/L.

*** Định lượng IgG toàn phần trong huyết thanh.**

Nguyên lý: Kháng thể trong huyết thanh cần định lượng đóng vai trò như một kháng nguyên sẽ kết hợp với các kháng kháng thể tạo thành phức hợp miễn dịch KN-KT. Sự kết hợp này tạo thành kết tủa lơ lửng một thời gian và người ta đo được bằng phương pháp đo độ đục. Nồng độ kháng thể tỷ lệ thuận với độ đục và được đối chiếu với một dung dịch chuẩn của kháng thể có nồng độ biết trước.

Tiến hành: Xác định đường chuẩn với từng dung dịch chuẩn của IgG. Mỗi dung dịch chuẩn lại có 5 dung dịch ở các nồng độ khác nhau. Tiến hành đo các mẫu huyết thanh của bệnh nhân và máy tự động tính kết quả.

Kết quả được tính ra đơn vị mg%.

Xử lý số liệu: Xử lý số liệu bằng các thuật toán thống kê y học trên chương trình phần mềm Stata.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

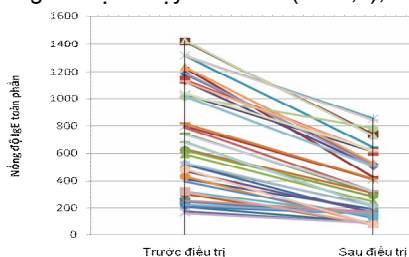
1. Thay đổi hàm lượng IgE toàn phần

Bảng 1. Thay đổi hàm lượng IgE toàn phần trước và sau điều trị

Mức độ	N	Thấp nhất	Cao nhất	\bar{X}	SD	SE
Trước điều trị	45	161,9	1425,8	743,46	393,77	58,70
Sau điều trị	45	78,1	851,3	357,21	234,52	34,96
P	<0,001 (t=13,2)					

Nhận xét: Hàm lượng IgE toàn phần sau điều trị giảm hơn 20% so với trước điều trị.

Phân tích thấy có sự thay đổi rõ rệt trên tất cả các bệnh nhân (đồ thị 3.5) ở thời điểm trước và sau điều trị 24 tháng với độ tin cậy trên 99% (t= 13,2);

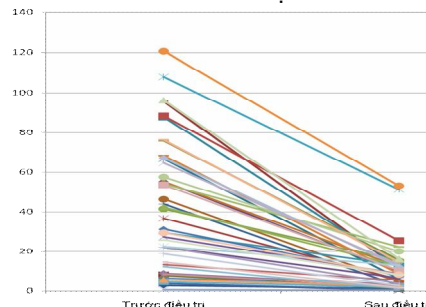


Hình 2. IgE toàn phần trước và sau điều trị trên các bệnh nhân
2. Thay đổi hàm lượng IgE đặc hiệu.

Bảng 2. Thay đổi nồng độ IgE đặc hiệu trước và sau điều trị

Mức độ	n	Thấp nhất	Cao nhất	\bar{X}	SD	SE
Trước điều trị	45	0,65	120,8	40,74	32,31	4,82
Sau điều trị	45	0,24	53,1	10,14	11,10	1,65
P	<0,001 (t=8,37)					

Nhận xét: Hàm lượng IgE đặc hiệu sau điều trị thay đổi hơn 20% so với trước điều trị.



Hình 3. Hàm lượng IgE đặc hiệu trước và sau điều trị trên bệnh nhân

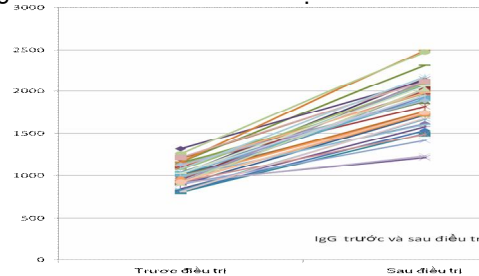
Nhận xét: Có sự khác biệt rõ rệt trên các bệnh nhân về nồng độ IgE đặc hiệu trước và sau điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,01 (t=8,37)

3. Hàm lượng IgG toàn phần

Bảng 3. Hàm lượng IgG trên bệnh nhân trước và sau điều trị

	N	Thấp nhất	Cao nhất	\bar{X}	SD	SE
Trước điều trị	45	808	1318	1010,16	123,48	18,41
Sau điều trị	45	1217	2499	1878,09	284,79	42,45
P	<0,001(t=26,07)					

Nhận xét: Hàm lượng IgG toàn phần sau điều trị tăng hơn 20% so với trước điều trị.



Hình 4. Hàm lượng IgG toàn phần trước và sau điều trị trên bệnh nhân

Phân tích thấy có sự thay đổi rõ rệt trên tất cả các bệnh nhân ở thời điểm trước và sau điều trị 24 tháng, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với p < 0,01;

BÀN LUẬN

1. Thay đổi hàm lượng IgE toàn phần

Do vai trò của kháng thể IgE gắn liền với bệnh lý dị ứng tít I (theo phân loại của Gells và Coomb) gồm các bệnh như VMDU, hen phế quản, viêm da dị ứng nên việc định lượng IgE là cần thiết. Đáp ứng điều hoà tổng hợp IgE là đặc trưng của bệnh VMDU. Do đó, những thay đổi về đáp ứng miễn dịch do hiệu quả của MDLP mang lại đã có tác động lên cơ chế tổng hợp IgE. Theo một số tác giả điều trị miễn dịch dị nguyên đặc hiệu có tác dụng cải thiện triệu chứng lâm sàng và làm thay đổi

đáp ứng miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu ở BN VMDU. Giảm tổng hợp IgE đối với bệnh dị ứng là một đáp ứng tốt vì giảm hiện tượng viêm dị ứng do IgE gây nên. Hiệu quả của MDLP thể hiện rõ nhất trên sự thay đổi của IgE đặc hiệu huyết thanh.

Nghiên cứu trên 30 bệnh nhân được điều trị miễn dịch liệu pháp đường tiêm bằng dị nguyên bụi nhà của Đoàn Thị Thanh Hà cho hàm lượng IgE trước điều trị là $475,51 \pm 312,30$ IU/ml, sau điều trị là $311,98 \pm 227,23$ IU/ml. Nghiên cứu trên hơn 60 bệnh nhân được điều trị miễn dịch liệu pháp bằng dị nguyên bụi bông đường tiêm của Vũ Thị Minh Thục và cộng sự cho hàm lượng IgE trước điều trị là 1136 ± 444 ng/ml, sau 9 tháng điều trị là 626 ± 274 ng/ml. Nghiên cứu trên 43 bệnh nhân được điều trị miễn dịch liệu pháp bằng dị nguyên lông vũ đường nhỏ dưới lưỡi của Vũ Thị Minh Thục và cộng sự cho hàm lượng IgE trước điều trị là $583,46 \pm 389$ IU/ml, sau 24 tháng điều trị là $298,03 \pm 225,09$ IU/ml.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trước điều trị: giá trị của IgE toàn phần huyết thanh thấp nhất là 161,9 UI/l; cao nhất là 1425,8 UI/l; sau điều trị: giá trị thấp nhất của IgE toàn phần huyết thanh là 78,1UI/ml, cao nhất là 851,3 UI/ml.

Để có đánh giá khách quan, chúng tôi tiến hành phân tích sự thay đổi hàm lượng IgE toàn phần trên từng bệnh nhân nhằm đánh giá đúng hiệu quả của phương pháp điều trị. Phân tích thấy có sự thay đổi rõ rệt trên tất cả các bệnh nhân ở thời điểm trước và sau điều trị 24 tháng với độ tin cậy trên 99% ($t=13,2$);

2. Thay đổi hàm lượng IgE đặc hiệu

Nhóm các bệnh nhân dị ứng atopi (Hen phế quản, VMDU, mày đay, phù Quincke, viêm da dị ứng, dị ứng thuốc...) thường có nồng độ IgE toàn phần tăng cao, đôi khi rất cao. Cùng với sự tăng nồng độ IgE toàn phần thì có một số lượng IgE đặc hiệu, các kháng thể này kết hợp với dị nguyên phù hợp. Kết quả định lượng nồng độ các kháng thể IgE đặc hiệu trước và sau điều trị MDĐH một trong những yếu tố quan trọng để đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trước điều trị: giá trị của IgE đặc hiệu huyết thanh thấp nhất là 0,65 KU/l; cao nhất là 120,8 KU/l; sau điều trị: giá trị của IgE đặc hiệu trong huyết thanh thấp nhất là 0,24 KU/l, cao nhất là 53,1 KU/l. Có sự khác biệt rõ rệt trên từng bệnh nhân về nồng độ IgE toàn phần trước và sau điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ ($t=8,37$)

Nghiên cứu của Ngô Thanh Bình, Vũ Minh Thục, Phạm Văn Thúc sau điều trị 24 tháng bằng MDĐH với dị nguyên DNLV nồng độ 300IR/ml, hàm lượng IgE đặc hiệu giảm nhiều từ $37,651 \pm 32,844$ (trước điều trị) xuống còn $11,237 \pm 9,994$ KU/l (sau điều trị).

Kết quả của chúng tôi và các tác giả phù hợp với sự truyền giảm các triệu chứng lâm sàng và giảm mức phản ứng dương tính của các test in vivo, phù hợp với cơ chế bệnh sinh của viêm mũi dị ứng.

3. Thay đổi hàm lượng IgG toàn phần

Cơ chế của MDLP cho thấy có tăng kháng thể IgG phong bế. Sự tăng sinh các kháng thể thuộc lớp IgG này có tác dụng bảo vệ cơ thể: ngăn chặn không cho IgE gắn vào các tế bào mast và basophil do đó không

gây ra hiện tượng thoát hạt của tế bào. Vì vậy tăng tổng hợp IgG là một phần trong đáp ứng có lợi do MDLP mang lại.

Nghiên cứu của Đoàn Thị Thanh Hà trước khi điều trị các BN có hàm lượng IgG trung bình là $1128,12 \pm 138,70$ mg/dl, sau điều trị lượng IgG tăng lên là $1637,56 \pm 236,93$ mg/dl ($p < 0,001$).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 24 tháng điều trị MDĐH bằng DN D.pte nồng độ 300 IR/ml cho thấy: trước điều trị IgG toàn phần huyết thanh thấp nhất là 808 mg%; cao nhất là 1318 mg%; sau điều trị: Giá trị thấp nhất của IgG toàn phần huyết thanh là 1217 mg%, cao nhất là 2499 mg%.

Phân tích thấy có sự thay đổi rõ rệt trên tất cả các bệnh nhân ở thời điểm trước và sau điều trị 24 tháng, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$;

Ohashi - Y, Nakai - Y và cộng sự đã tìm hiểu tiến trình tự nhiên của IgG4 và IgE ở những bệnh nhân VMDU mà không được điều trị (theo dõi 8 năm). Các tác giả này thấy rằng, những bệnh nhân VMDU mà không được điều trị thì không có sự thay đổi đáng kể của hàm lượng IgE đặc hiệu và IgG4 trong suốt thời gian theo dõi. Từ đó, các tác giả nhận định rằng: sự giảm hàm lượng IgE và tăng IgG₄ sau MDĐH rõ ràng là kết quả của sự điều biến miễn dịch của cơ thể người bệnh bởi MDĐH.

Sự tăng lên của hàm lượng IgG cùng với sự giảm xuống của IgE sau điều trị so với trước điều trị chứng tỏ điều trị miễn dịch đặc hiệu là đúng cơ chế bệnh sinh, làm thay đổi diễn biến của quá trình dị ứng.

KẾT LUẬN

Điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi ở 45 bệnh nhân viêm mũi dị ứng do mạt bụi nhà *Dermatophagoides pteronyssinus* làm IgE toàn phần và IgE đặc hiệu giảm, IgG toàn phần tăng so với trước điều trị, tác động đúng vào diễn biến bệnh sinh của VMDU.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Năng An và CS (2005), *Bài giảng dị ứng miễn dịch lâm sàng*, Nxb Y học.
2. Huỳnh Khắc Cường, Nguyễn Đình Bằng, Nguyễn Ngọc Minh, Trần Cao Khoát (2006), *Cập nhật chẩn đoán và điều trị bệnh lý mũi xoang*, Nxb Y học, Thành phố Hồ Chí Minh.
3. Trương Thị Thanh Tâm (2010), *Xác định nồng độ IgE toàn phần, interleukin 4, bạch cầu ưa acid trong máu ở bệnh nhân viêm mũi xoang dị ứng có chỉ định phẫu thuật*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh
4. Phạm Văn Thúc, Vũ Minh Thục, Nguyễn Trọng Tài, Nguyễn Văn Yên, Huỳnh Quang Thuận, Vũ Thị Tường Vân, Đoàn Mai Phương (2011), *Miễn dịch đặc hiệu bằng dị nguyên*, tập 1, Nxb Y học.
5. Phạm Văn Thúc, Vũ Minh Thục, Nguyễn Trọng Tài, Nguyễn Văn Yên, Huỳnh Quang Thuận, Vũ Thị Tường Vân, Đoàn Mai Phương (2011), *Miễn dịch đặc hiệu bằng dị nguyên*, tập 2, Nxb Y học.
6. Bousquet J., Lockey R.F., Malling H.J., et al ed (1998), "Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases", *Allergy: World Health Organization position paper*, 44.S1

7. Daniel C. Malone, Kennet A. Lawson, David H. Smith, H. Michael Arrighi, Carmalia Battista (1997), *A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States*, The Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 99, pages 22-27.

8. David P. Skoner (2001), *Allergic rhinitis: Definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis*, J Allergy Clin Immunol, 108: S2-8.