

Nghiên cứu sự thay đổi nồng độ một số cytokine trước và sau điều trị ở bệnh trứng cá thông thường mức độ vừa và nặng

The effect of treatment on the cytokine serum levels of patients with moderate to severe acne

Mai Phi Long*, Châu Văn Trở*,
Đặng Văn Em**

*Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch,
**Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định nồng độ một số cytokine (IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 và IL-17) trong huyết thanh bệnh nhân trứng cá thông thường mức độ vừa và nặng trước và sau điều trị. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả cắt ngang có đối chứng. Nhóm bệnh nhân: 80 bệnh nhân trứng cá thông thường, mức độ vừa và nặng (theo thang điểm GAGS). Định lượng IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17 huyết thanh trước và sau điều trị bằng isotretinoin. Nhóm người khỏe: 40 người khỏe mạnh được định lượng các cytokine tương tự. **Kết quả:** Nồng độ IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17 ở bệnh nhân trứng cá đều tăng hơn nhóm người khỏe có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$ và không liên quan với mức độ bệnh, với $p > 0,05$. Nồng độ IL-6, IL-10, IL-17 sau điều trị giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, với $p < 0,001$, nhưng vẫn cao hơn nhóm người khỏe với $p < 0,001$. **Kết luận:** Nồng độ IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17 ở bệnh nhân trứng cá thông thường vừa, nặng tăng hơn nhóm người khỏe và không có mối liên quan với mức độ nặng của bệnh. Nồng độ IL-6, IL-10, IL-17 sau điều trị giảm so với trước điều trị nhưng vẫn cao hơn so với nhóm người khỏe.

Từ khóa: Cytokine, isotretinoin, bệnh trứng cá thông thường.

Summary

Objective: To study the effect of treatment on serum levels of IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, and IL-17 in patients with moderate to severe acne (quantified with the GAGS score). **Subject and method:** A total of 80 patients with acne vulgaris 40 age- and sex-matched healthy controls were included in the study. Pre-treatment and post-treatment serum levels of IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, and IL-17 were evaluated. **Result:** Serum levels of IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, and IL-17 were significantly higher in patients with moderate to severe acne as than controls ($p < 0.001$). However, the correlation between serum levels of IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, and IL-17 in patients and disease severity was insignificant ($p > 0.05$). The mean IL-6, IL-10, and IL-17 levels underwent a statistically significant decrease after treatment ($p < 0.001$). On the contrary, there were no significant changes in serum levels of IL-8 and IL-12 ($p > 0.05$). **Conclusion:** This study shows that isotretinoin treatment significantly decreases IL-6, IL-10, and IL-17 levels in patients with moderate to severe acne.

Keywords: Cytokine, acne vulgaris, isotretinoin.

Ngày nhận bài: 13/11/2023, ngày chấp nhận đăng: 19/11/2023

Người phản hồi: Mai Phi Long, Email: bsmaiphilong@gmail.com - Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

1. Đặt vấn đề

Bệnh trứng cá là bệnh của nang lông tuyến bã, là một trong 10 bệnh lý phổ biến nhất trên phạm vi toàn cầu [8]. Sinh bệnh học của bệnh trứng cá gồm 4 yếu tố chính: Tăng tiết bã nhờn, dày sừng cổ nang lông tuyến bã, thâm vi trùng với vai trò chính của *Cutibacterium acnes* và phản ứng viêm. Trước đây, người ta cho rằng vi nhân mụn là bước đầu tiên trong quá trình hình thành mụn, nhưng hiện nay phản ứng viêm được xem là yếu tố khởi động trong cơ chế bệnh sinh của bệnh trứng cá. Một số kết quả nghiên cứu gần đây đã làm sáng tỏ hơn vai trò của mạng lưới các cytokine trong việc hình thành phản ứng viêm tại tổn thương trứng cá. Nhiều nghiên cứu khác cũng cho thấy sự thay đổi nồng độ các cytokine trong huyết thanh bệnh nhân trứng cá. Những sự thay đổi này có tương quan với mức độ nặng của bệnh trên lâm sàng [1], [2], [5], [7], [9]. Tuy nhiên, đến nay có rất ít nghiên cứu về sự thay đổi nồng độ các cytokine huyết thanh ở bệnh nhân trứng cá trước và sau điều trị.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

80 bệnh nhân được chẩn đoán xác định mụn trứng cá thông thường mức độ vừa và nặng, điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh, từ tháng 7/2022 đến tháng 3/2023 và 40 người khỏe mạnh, tương đồng về tuổi và giới tính.

3. Kết quả

Tiêu chuẩn chọn

Nhóm bệnh: Bệnh nhân ≥ 16 tuổi, được chẩn đoán trứng cá thể thông thường, mức độ vừa và nặng, và đồng ý, tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Nhóm người khỏe: Người khỏe mạnh tương đồng về tuổi, giới tính với nhóm bệnh nhân và đồng ý, tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân bệnh trứng cá các thể khác, < 16 tuổi, hoặc bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang có đối chứng.

Các bước tiến hành

Nhóm bệnh nhân:

Khám, tuyển chọn bệnh nhân trứng cá thông thường, mức độ vừa và nặng (theo thang điểm GAGS).

Định lượng IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17 huyết thanh (bằng phương pháp ELISA) và xét nghiệm thường qui (SGOT, SGPT, cholesterol toàn phần, triglyceride) trước điều trị.

Tiến hành điều trị với isotretinoin 10mg (bệnh nhân < 50 kg: Uống 1 viên/ngày; bệnh nhân ≥ 50 kg: uống 2 viên/ngày) $\times 16$ tuần.

Lấy máu lần 2 (sau 16 tuần điều trị), định lượng các chỉ số như lần 1.

Nhóm người khỏe: Định lượng IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17 huyết thanh một lần duy nhất.

2.3. Xử lý số liệu

Bằng chương trình SPSS 27.0.

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n = 80)	Nhóm người khỏe (n = 40)	p
Tuổi ($\bar{X} \pm SD$)	20,5 $\pm$ 2,3	20,5 $\pm$ 2,6	0,458
Giới tính:			
Nam	40 (50%)	20 (50%)	1,000
Nữ	40 (50%)	20 (50%)	
Mức độ bệnh:			
Trung bình	68 (85%)		
Nặng	12 (15%)		

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân và nhóm người khỏe tương đồng về độ tuổi và giới tính.

Bảng 2. So sánh nồng độ cytokine huyết thanh của 2 nhóm

Cytokine (pg/ml)	Nhóm bệnh (n = 80)	Nhóm người khỏe (n = 40)	p
IL-6 ($\bar{X} \pm SD$)	40,7 $\pm$ 15,9	9,3 $\pm$ 7,9	<0,001
IL-8 ($\bar{X} \pm SD$)	158,4 $\pm$ 108,9	67,9 $\pm$ 54,9	<0,001
IL-10 ($\bar{X} \pm SD$)	26,4 $\pm$ 9,2	8,1 $\pm$ 6,9	<0,001
IL-12 ($\bar{X} \pm SD$)	25,5 $\pm$ 7,9	10,2 $\pm$ 6,9	<0,001
IL-17 ($\bar{X} \pm SD$)	27,6 $\pm$ 12,7	4,5 $\pm$ 4,2	<0,001

Nhận xét: Nồng độ IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17 ở bệnh nhân trứng cá trước điều trị đều tăng hơn nhóm người khỏe có ý nghĩa thống kê, đều với $p < 0,001$.

Bảng 3. Mối liên quan giữa nồng độ cytokine và mức độ bệnh

Cytokine (pg/ml)	Mức độ bệnh		p
	Trung bình (n = 68)	Nặng (n = 12)	
IL-6 ($\bar{X} \pm SD$)	41,7 $\pm$ 17,0	34,9 $\pm$ 3,9	0,169
IL-8 ($\bar{X} \pm SD$)	166,1 $\pm$ 111,8	114,2 $\pm$ 81,2	0,128
IL-10 ($\bar{X} \pm SD$)	26,8 $\pm$ 9,7	24,2 $\pm$ 5,6	0,380
IL-12 ($\bar{X} \pm SD$)	25,9 $\pm$ 8,1	23,4 $\pm$ 5,9	0,304
IL-17 ($\bar{X} \pm SD$)	28,1 $\pm$ 13,6	24,3 $\pm$ 4,4	0,345

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa nồng độ IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17 với mức độ bệnh, đều với $p > 0,05$.

Bảng 4. So sánh nồng độ cytokine huyết thanh trước và sau điều trị

Cytokine (pg/ml)	Trước điều trị (n = 80) (1)	Sau điều trị (n = 80) (2)	Nhóm người khỏe (n = 40) (3)	P _{1,2}	P _{2,3}
IL-6	40,7 $\pm$ 15,9	33,1 $\pm$ 15,1	9,3 $\pm$ 7,9	0,004	<0,001
IL-8	158,4 $\pm$ 108,9	144,9 $\pm$ 69,9	67,9 $\pm$ 55,0	0,369	<0,001
IL-10	26,4 $\pm$ 9,2	21,7 $\pm$ 6,5	8,1 $\pm$ 7,0	< 0,001	<0,001
IL-12	25,5 $\pm$ 7,9	27,5 $\pm$ 9,7	10,2 $\pm$ 6,9	0,214	<0,001
IL-17	27,6 $\pm$ 12,7	14,5 $\pm$ 5,6	4,5 $\pm$ 4,2	< 0,001	<0,001

Nhận xét: Nồng độ IL-6, IL-10, IL-17 ở bệnh nhân trứng cá sau điều trị giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, đều với $p < 0,001$, nhưng vẫn lớn hơn nhóm người khỏe, $p < 0,001$. Nồng độ IL-8 và IL-12 sau điều trị không khác biệt so với trước điều trị, với $p > 0,05$.

4. Bàn luận

Tương tác giữa hệ miễn dịch tự nhiên và *C. acnes* đóng vai trò quan trọng trong việc hình thành

bệnh trứng cá. Cơ chế thông qua các Toll-like receptor (TLR), một nhóm thụ thể xuyên màng là trung gian cho quá trình nhận biết các vi sinh vật gây bệnh của tế bào miễn dịch (bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, bạch cầu trung tính) và tế bào sừng. TLR2, thụ thể nhận biết lipoprotein, peptidoglycan cũng như CAMP factor 1 được tạo ra bởi chủng *C. acnes* gây viêm, được tìm thấy trên bề mặt của đại thực bào xung quanh các nang lông mắc bệnh. *C. acnes* cũng làm tăng biểu hiện của TLR2 và TLR4 bởi

keratinocyte. Thông qua hoạt hóa con đường TLR2, *C. acnes* kích thích phóng thích các cytokine tiền viêm như IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-12 và TNF- α . IL-8 làm tăng thu nhận neutrophil, phóng thích các men tiêu thể và gây ra sự phá vỡ biểu mô nang lông trong khi IL-12 thúc đẩy các phản ứng Th1. *C. acnes* cũng hoạt hóa NLRP3 của inflammasome trong bào tương của neutrophil và bạch cầu đơn nhân, dẫn đến phóng thích IL-1 β . Những nghiên cứu gần đây cũng cho thấy *C. acnes* kích thích đáp ứng của Th17 trong tổn thương bệnh trứng cá [6]. Bên cạnh thúc đẩy quá trình viêm, một số cytokine khác như IL-10, có vai trò trong việc điều hòa ức chế phản ứng viêm. IL-10 trên bệnh nhân bệnh trứng cá thường có nồng độ thấp hoặc được phóng thích muộn hơn so với người khỏe mạnh [3].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17 ở bệnh nhân trứng cá đều lớn hơn nhóm người khỏe có ý nghĩa thống kê. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu ở Việt Nam và trên thế giới về cytokine huyết thanh ở bệnh nhân trứng cá. Nghiên cứu của Nguyễn Việt Thanh Phúc và Châu Văn Trở (2019) trên 80 bệnh nhân trứng cá thông thường và 80 người khỏe mạnh tại bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh. Chẩn đoán mụn trứng cá thông thường dựa trên lâm sàng, phân độ nặng của bệnh theo thang điểm GAGS. Định lượng nồng độ IL-8 huyết thanh bằng phương pháp ELISA. Kết quả cho thấy nồng độ IL-8 trong huyết thanh của bệnh nhân trứng cá thông thường ($22,05 \pm 49,89\text{pg/ml}$) cao hơn so với nhóm chứng ($6,24 \pm 8,45\text{pg/ml}$), với $p<0,001$. Có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ IL-8 trong huyết thanh với mức độ nặng của bệnh ($p<0,05$) [1]. Phạm Thị Bích Na và cộng sự (2022) định lượng IL-17 huyết thanh ở 70 bệnh nhân trứng cá mức độ trung bình, nặng và 70 người khỏe mạnh. Kết quả cho thấy nồng độ IL-17 trong huyết thanh bệnh nhân trứng cá cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người khỏe ($p=0,024$). Không có sự tương quan giữa nồng độ IL-17 và mức độ nặng của bệnh nhân trứng cá ($p=0,574$) [2]. Marwa Mohamed (2022) nghiên cứu trên 42 bệnh nhân trứng cá và 42 người khỏe mạnh. Đánh giá mức độ nặng của bệnh trứng cá dựa vào

thang điểm GAGS. Kết quả cho thấy nồng độ IL-12 ở bệnh nhân trứng cá ($5,89 \pm 1,6$) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người khỏe ($4,57 \pm 1,7$), với $p<0,001$. Tuy nhiên, nồng độ IL-12 không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân nặng, trung bình và nhẹ ($p=0,489$) [7]. Anna Stańkowska (2020) định lượng IL-6, IL-8 trên 47 bệnh nhân trứng cá và 41 người khỏe mạnh. Nồng độ IL-6 ở bệnh nhân trứng cá cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người khỏe ($p=0,0319$). Nồng độ IL-6 cũng có tương quan với mức độ nặng của bệnh trứng cá ($p<0,0001$). Nồng độ IL-8 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm người khỏe ($p=0,1037$) và cũng không có mối liên quan với mức độ nặng của bệnh trứng cá ($p=0,3019$) [9]. Kết quả từ Bảng 3 cho thấy nồng độ các cytokine đều không có mối liên quan với mức độ bệnh. Có thể do cỡ mẫu của nhóm bệnh nhân mức độ nặng trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối nhỏ (12 bệnh nhân) nên chưa cho thấy được sự khác biệt như một số tác giả khác.

Kết quả tại Bảng 4 cho thấy nồng độ IL-6, IL-10, IL-17 ở bệnh nhân trứng cá sau điều trị giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, nhưng vẫn lớn hơn nhóm người khỏe. Nồng độ IL-8 và IL-12 sau điều trị không khác biệt so với trước điều trị. Cho đến nay, không có nhiều tác giả nghiên cứu về sự thay đổi nồng độ các cytokine trước và sau khi điều trị với isotretinoin. Karadag và cộng sự (2012) thực hiện nghiên cứu trên 37 bệnh nhân trứng cá thông thường mức độ vừa và nặng và 30 người khỏe mạnh (tương đồng về tuổi và giới tính). Nhóm bệnh nhân trứng cá được chọn từ những người thất bại với điều trị với thuốc bôi tại chỗ và tetracycline đường uống. Những bệnh nhân này được điều trị isotretinoin với liều 0,5-0,75mg/kg/ngày trong 5 tháng liên tục. Định lượng cytokine huyết thanh (TNF- α , IL-4, IL-17 và IFN- γ) ở nhóm bệnh nhân (trước và sau 03 tháng điều trị isotretinoin) và nhóm người khỏe. Kết quả cho thấy nồng độ TNF- α ($p<0,001$), IL-4 ($p<0,001$), IL-17 ($p<0,001$) và IFN- γ ($p=0,002$) trong huyết thanh bệnh nhân trứng cá trước điều trị cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người khỏe. Nồng độ TNF- α ($p<0,001$), IL-4 ($p<0,001$), IL-17 ($p<0,001$) và IFN- γ ($p<0,001$) trong huyết thanh bệnh nhân trứng cá sau

điều trị giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị. Nồng độ TNF- α và IL-4 sau điều trị giảm về tương đương với nhóm người khỏe. Nồng độ IL-17 sau điều trị, mặc dù có giảm so với trước điều trị, nhưng vẫn ở mức cao hơn so với nhóm người khỏe ($p < 0,001$). Nồng độ IFN- γ sau điều trị giảm về mức thấp hơn so với nhóm người khỏe ($p < 0,001$). Những kết quả này cho thấy isotretinoin có thể có tác dụng ức chế hoạt động của các tế bào T tác động (Th1, Th2 và Th1), qua đó ức chế phản ứng viêm trong bệnh trứng cá [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ các cytokine sau điều trị giảm so với trước điều trị nhưng vẫn còn lớn hơn so với nhóm người khỏe. Điều này cho thấy những đáp ứng viêm vẫn chưa hoàn toàn được kiểm soát, mặc dù hiệu quả điều trị có thể đã đạt được trên lâm sàng. Đó có thể là lý do bệnh trứng cá có thể tái phát ở nhiều bệnh nhân khi ngưng điều trị sớm với isotretinoin.

5. Kết luận

Trước điều trị, nồng độ IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17 ở bệnh nhân trứng cá vừa và nặng đều tăng hơn nhóm người khỏe và không có mối liên quan với mức độ nặng của bệnh. Sau điều trị, nồng độ IL-6, IL-10, IL-17 ở bệnh nhân trứng cá vừa và nặng giảm so với trước điều trị, nhưng vẫn lớn hơn nhóm người khỏe, nồng độ IL-8 và IL-12 không khác biệt so với trước điều trị.

Tài liệu tham khảo

1. Châu Văn Trờ, Nguyễn Việt Thanh Phúc (2019) *Nồng độ interleukin-8 trên bệnh nhân bệnh trứng cá thông thường tại Bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh*. Tạp chí Y Dược lâm sàng 108. 14(7), tr. 56-61.
2. Phạm Thị Bích Na, Phạm Thị Lan, Đặng Văn Em (2022) *Nghiên cứu nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh trước và sau điều trị và mối liên quan của chúng với biểu hiện lâm sàng ở bệnh nhân trứng cá thông thường mức độ trung bình và nặng*. Tạp chí Y Dược lâm sàng 108. 17(3), tr. 144-149.
3. Caillon F, O'Connell M, Eady E A, et al (2010) *Interleukin-10 secretion from CD14+ peripheral blood mononuclear cells is downregulated in patients with acne vulgaris*. Br J Dermatol 162(2): 296-303.
4. Cengiz GF, Gurel G (2020) *Difficulties in emotion regulation and quality of life in patients with acne*. Qual Life Res 29(2): 431-438.
5. Karadag AS, Ertugrul DT, Bilgili SG, Takcib Z, Akin, KO, Calka O (2012) *Immunoregulatory effects of isotretinoin in patients with can.e* Br J Dermatol 167(2): 433-435.
6. Kistowska M, Meier B, Proust T et al (2015) *Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients*. J Invest Dermatol 135(1): 110-118.
7. Mohamed M, Shehata HAA, Fahmy NF, Saleh R (2022) *Evaluation of serum levels of interleukins 1-beta, 10 and 12 in patients with acne vulgaris*. J Cosmet Dermatol 21(12): 7100-7106.
8. Tan JK, Bhate K (2015) *A global perspective on the epidemiology of acne*. Br J Dermatol 172(1): 3-12.
9. Stańkowska A, Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło, L (2020) *Interleukins-6, -8 and -12p40 and C-reactive protein levels in patients with acne vulgaris with various severity of skin changes*. Dermatology Review 107(4): 308-322.