

Nghiên cứu số lượng T-CD4, T-CD8 trong máu bệnh nhân vẩy nến thông thường được điều trị bằng NB-UVB kết hợp methotrexate liều thấp

Study the amount of CD4, CD8 T cells in the blood of psoriasis patients treated with NB-UVB plus low-dose methotrexate

Phạm Diễm Thúy*, Đặng Văn Em**,
Lý Tuấn Khải**

*Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang,
**Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá sự thay đổi số lượng T-CD4, T-CD8 trong máu bệnh nhân vẩy nến thông thường trước và sau điều trị bằng chiếu NB-UVB kết hợp uống methotrexate liều thấp tại Bộ môn - Khoa Da liễu dị ứng, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 5/2015 đến tháng 5/2018. **Đối tượng và phương pháp:** 35 bệnh nhân vẩy nến thông thường được uống 7,5mg methotrexate/tuần kết hợp chiếu UVB-311nm 5 lần/tuần (nghỉ thứ 7, chủ nhật) trong 4 tuần. **Kết quả:** Trước và sau điều trị, số lượng tế bào T-CD4 là $682,34 \pm 311,18$ và $511,37 \pm 217,33$ (TB/ μ l) với $p < 0,01$ và T-CD8 là $613,09 \pm 417,12$ và $419,71 \pm 194,58$ (TB/ μ l) với $p < 0,01$. Không có mối liên quan giữa số lượng tế bào T-CD4 và T-CD8 với mức độ bệnh, nhưng số lượng tế bào T-CD4, T-CD8 ở mức độ vừa và nặng sau điều trị đều giảm có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Số lượng T-CD4 và T-CD8 sau điều trị bằng methotrexate kết hợp UVB-311nm đều giảm rõ so với trước điều trị và không có mối liên quan với mức độ bệnh.

Từ khóa: Bệnh vẩy nến thông thường, T-CD4, T-CD8, methotrexate, UVB-311nm.

Summary

Objective: To determine the number of CD4, CD8 T cells in the blood of psoriasis vulgaris patients before and after treatment with NB-UVB plus low-dose methotrexate at Department of Dermato-venereology Allergology, 108 Military Central Hospital from May 2016 to May 2018. **Subject and method:** 35 patients apply UVB-311nm once/day in 5 days/week plus oral methotrexate 7.5mg/week, treatment for 4 weeks. **Result:** Before and after treatment, the number of CD4 T cells: 682.34 ± 311.18 and 511.37 ± 217.33 (cell/ μ l), $p < 0.01$; CD8 T cells: 613.09 ± 417.12 and 419.71 ± 194.58 (cell/ μ l), $p < 0.01$. There has no relation between the disease level and the number of CD4, CD8 T cells. **Conclusion:** The number of CD4, CD8 T cells in blood of psoriasis patients after NB-UVB plus low-dose methotrexate treatment has been significantly reduced compared with before treatment. No relation between the disease level and the number of CD4, CD8 T cells.

Keywords: Psoriasis vulgaris, CD4, CD8 T cells, methotrexate, NB-UVB (311nm).

Ngày nhận bài: 11/3/2019, ngày chấp nhận đăng: 13/3/2019

Người phản hồi: Đặng Văn Em, Email: dr.dangvanem@yahoo.com.vn - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

Bệnh vẩy nến thông thường (VNTT) là bệnh da thường gặp, bệnh chiếm 1 - 3% dân số thế giới, bệnh gặp ở mọi giới mọi lứa tuổi khắp mọi lục địa [1], [3]. Tuy nhiên, bệnh hay gặp tuổi trưởng thành và gây ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Sinh bệnh học vẫn chưa hoàn toàn sáng tỏ. Tuy nhiên, bằng sự phát triển của khoa học như sinh học phân tử, miễn dịch học, di truyền học... đến nay, người ta xác định bệnh vẩy nến liên quan đến di truyền (vẩy nến týp 1), có cơ chế miễn dịch mà vai trò tế bào lympho T (T-CD4), chủ chốt là Th17, Th1 với các cytokine tương ứng là IL-17, TNF-alpha, interferon-gama... [3].

Nghiên cứu vai trò của tế bào T-CD4, T-CD8, T-CD3 trong máu bệnh nhân VNTT đã có một số tác giả nước ngoài nghiên cứu. Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu thay đổi số lượng tế bào T-CD4, T-CD8, T-CD3 trong máu bệnh nhân VNTT trước điều trị và chưa có nghiên cứu thay đổi trước và sau điều trị. Do vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: *Đánh giá sự thay đổi số lượng T-CD4, T-CD8 trong máu bệnh nhân vẩy nến thông thường trước và sau điều trị bằng chiếu NB-UVB kết hợp uống methotrexate liều thấp.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

35 bệnh nhân VNTT điều trị nội trú tại Bộ môn - Khoa Da liễu dị ứng, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Dựa trên tiêu chuẩn lâm sàng là chính theo Habif-2010.

Tiêu chuẩn chọn

Bệnh nhân vẩy nến thông thường mức vừa và nặng, không có chống chỉ định dùng methotrexate (MTX) và chiếu UVB-311nm, trên 16 tuổi, đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh VNTT mức nhẹ và thể đặc biệt, có chống chỉ định dùng MTX và chiếu UVB-311nm, dưới 16 tuổi, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Vật liệu nghiên cứu

Methotrexate viên 2,5mg do Khoa Dược, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cung cấp.

Bộ thuốc thử của Becton-Dickinson, Mỹ. Các dung dịch đếm tế bào dòng chảy trên máy FASC Callibur, Mỹ. Kháng thể đơn dòng kháng CD3-ECD, CD4-PE, CD8-FITC, CD45-PC5. Dung dịch đếm tế bào trên máy ADVIA 2120i.

Máy huyết học tự động ADVIA 2120i (Siemen-Đức). Máy FASC Callibur (BD- Mỹ).

2.3. Phương pháp

Thiết kế: Mô tả cắt ngang.

Mức độ bệnh dựa vào chỉ số PASI phân ra: Mức độ nhẹ (PASI < 10), vừa (PASI: 10 - 20) và nặng (PASI > 20) [4].

Bệnh nhân vẩy nến thông thường được chiếu NB-UVB 5 lần/tuần kết hợp uống methotrexate 7,5mg/tuần trong 1 tháng (nội trú) sau đó ngoại trú 2 tháng.

Bệnh nhân lấy máu xét nghiệm 2 lần: Lần 1 trước điều trị và lần 2 sau 1 tháng điều trị nội trú.

Phân tích mẫu bằng kỹ thuật tế bào dòng chảy dùng các kháng thể đơn dòng kháng CD4, CD8 có chất nhuộm huỳnh quang khác nhau, ta có thể đồng thời phát hiện và xác định chính xác các dấu ấn trên bề mặt các tế bào lympho cũng như có thể đếm được tỷ lệ phần trăm và số lượng tuyệt đối các tế bào lympho T-CD4, T-CD8 trong mẫu bệnh phẩm. Mỗi bệnh nhân lấy 2ml máu tĩnh mạch, chống đông bằng EDTA, gửi đến phòng xét nghiệm trong vòng 1 giờ, bảo quản lạnh. Xác định số lượng và tỷ lệ tế bào lympho T bằng kỹ thuật phân tích tế bào dòng chảy (flow cytometry) trên thiết bị FACS Callibur (BD-Hoa Kỳ). Xét nghiệm được tiến hành tại Khoa Huyết học - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng

TT	Chỉ số	Kết quả
1	Tuổi trung bình (năm)	51,46 ± 8,89
2	Nam/nữ	30/5
3	Mức độ bệnh: Vừa/nặng	23/12

Nhận xét: Tuổi bị VNTT khá cao 51,46 năm, nam chiếm chủ yếu (30/35) và chỉ có mức độ bệnh vừa và nặng (thuộc đối tượng dùng MTX và chiếu UVB-311nm).

3.2. Kết quả định lượng T-CD4, T-CD8

Bảng 2. Kết quả số lượng T-CD4, T-CD8 trong máu bệnh nhân VNTT (n = 35)

T-CD	Trước điều trị	Sau điều trị	p
T-CD4 (TB/ μ l)	682,34 $\pm$ 311,18	511,37 $\pm$ 217,33	<0,01
T-CD8 (TB/ μ l)	613,09 $\pm$ 417,12	419,71 $\pm$ 194,58	<0,01

Nhận xét: Số lượng T-CD4 và T-CD8 sau điều trị đều giảm ý nghĩa thống kê, đều với $p < 0,01$.

Bảng 3. Liên quan giữa mức độ bệnh với số lượng T-CD4 (n = 35)

T-CD4	n	Trước điều trị (TB/ μ l)	Sau điều trị (TB/ μ l)	p
Mức độ vừa	23	673,91 $\pm$ 224,87	518,86 $\pm$ 235,66	<0,01
Mức độ nặng	12	698,50 $\pm$ 375,46	497,00 $\pm$ 124,94	<0,001
p		>0,05	>0,05	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa số lượng T-CD4 với mức độ bệnh ($p > 0,05$). Nhưng số lượng TCD4 sau điều trị của cả mức độ vừa và nặng đều giảm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,01$ và $p < 0,001$ theo thứ tự.

Bảng 4. Liên quan giữa mức độ bệnh với số lượng T-CD8 (n = 35)

T-CD8	n	Trước điều trị (TB/ μ l)	Sau điều trị (TB/ μ l)	p
Mức độ vừa	23	699,00 $\pm$ 283,98	443,95 $\pm$ 211,76	<0,001
Mức độ nặng	12	650,41 $\pm$ 507,16	373,25 $\pm$ 151,04	<0,01
p		>0,05	>0,05	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa số lượng T-CD8 với mức độ bệnh ($p > 0,05$). Nhưng số lượng TCD8 sau điều trị của cả mức độ vừa và nặng đều giảm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$ và $p < 0,01$ theo thứ tự.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

35 bệnh nhân vảy nến thông thường mức độ vừa (23 bệnh nhân) và nặng (12 bệnh nhân): Chỉ chọn bệnh nhân mức vừa và nặng vì bệnh nhân được dùng methotrexate. Tuổi trung bình 51,46 $\pm$ 8,89 năm và chủ yếu nam giới do bệnh nhân quân đội là chủ yếu.

4.2. Kết quả định lượng T-CD4, T-CD8

Kết quả tại Bảng 2 cho thấy số lượng T-CD4 và T-CD8 trong máu bệnh nhân vảy nến thông thường trước điều trị T-CD4: 682,34 $\pm$ 311,18 (TB/ μ l) và T-CD8:

613,09 $\pm$ 417,12 (TB/ μ l) so với kết quả của Đặng Văn Em (2000) là T-CD4: 837,21 $\pm$ 270,24 và T-CD8: 748,12 $\pm$ 295,26 (TB/ μ l) thì kết quả của chúng tôi thấp hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [2]. Lý do có thể là do xét nghiệm được tiến hành trên 2 máy khác nhau và 2 thời điểm khác nhau.

Theo Depita và cộng sự (1996), số lượng tuyệt đối của T-CD4, T-CD8, T-CD3 được nghiên cứu trên 30 bệnh nhân vảy nến sự khác nhau có ý nghĩa thống kê [5].

Theo Huang và cộng sự (1997), nghiên cứu trên 33 bệnh nhân vảy nến thông thường giai đoạn hoạt động cho thấy số lượng T-CD4, T-CD8 và T-CD3 trong máu lưu hành đều tăng [6].

Tăng số lượng lympho, trong đó có T-CD4 đã làm tăng đáp ứng miễn dịch bao gồm miễn dịch tế bào (do hoạt hóa Th1, Th17) và cả miễn dịch dịch thể (hoạt hóa Th2 và tăng hoạt động tế bào lympho

B đưa đến tăng kháng thể). Do vậy, khi điều trị bệnh vẩy nến bằng các thuốc ức chế miễn dịch như cyclosporine A, các thuốc sinh học (infliximab, secucinumab...) bệnh giảm. Bệnh vẩy nến có cơ chế tự miễn, trong đó có vai trò của T-CD8 và đó là lý do trong bệnh vẩy nến T-CD8 có tăng hoạt động và tăng số lượng tại da tổn thương và trong máu lưu hành.

Kết quả sau điều trị cho thấy số lượng T-CD4 và T-CD8 trong máu của bệnh nhân vẩy nến thông thường đều đã giảm có ý nghĩa thống kê đều với $p < 0,01$. Như vậy, hiệu quả của điều trị bằng chiếu NB-UVB 5 lần/tuần kết hợp uống methotrexate liều thấp (7,5mg/tuần) đã có hiệu quả tác động lên các tế bào lympho T, trong đó có T-CD4 và T-CD8 là 2 dòng tế bào chủ chốt trong sinh bệnh học bệnh vẩy nến.

Kết quả tại Bảng 3 và 4 cho thấy số lượng T-CD4 và T-CD8 ở mức độ nặng đều không tăng hoặc giảm so với mức độ vừa có ý nghĩa thống kê. Kết quả này nói lên bệnh vẩy nến mức vừa và nặng có sự hoạt động mạnh của tế bào lympho T. Do vậy, các tác giả khi nghiên cứu sinh bệnh học cũng như điều trị hay gộp mức độ vừa nặng làm một.

Trong kết quả tại Bảng 3 và 4 còn cho kết quả số lượng T-CD4 và T-CD8 sau điều trị của cả mức độ vừa và nặng đều giảm rõ rệt có ý nghĩa thống kê.

Điều trị bệnh vẩy nến bằng NB-UVB là một phương pháp điều trị được sử dụng nhiều hiện nay. Do có ít tác dụng không mong muốn và là phương pháp được áp dụng cho cả phụ nữ có thai và trẻ em. Kết hợp liệu pháp chiếu NB-UVB với methotrexate liều thấp là một xu hướng gần đây được một số nhà nghiên cứu áp dụng và có hiệu quả tốt do giảm liều chiếu NB-UVB và liều methotrexate và thời gian tái phát xa hơn [7].

5. Kết luận

Số lượng T-CD4, T-CD8 trong máu bệnh nhân vẩy nến thông thường được điều trị bằng chiếu NB-UVB kết hợp uống methotrexate liều thấp (7,5mg/tuần) sau điều trị giảm rõ rệt so với trước điều trị.

Không có mối liên quan giữa số lượng T-CD4, T-CD8 với mức độ bệnh.

Tài liệu tham khảo

1. Đặng Văn Em (2013) *Bệnh vẩy nến - Sinh bệnh học và chiến lược điều trị*. Nhà xuất bản Y học, 246 trang.
2. Đặng Văn Em (2000) *Nghiên cứu một số yếu tố khởi động, cơ địa và thay đổi miễn dịch trong bệnh vẩy nến thông thường*. Luận án Tiến sĩ y học.
3. Habif TP (2010) *Skin disease, diagnosis and treatment, second edition*. Elsevier Mosby: 106-115.
4. Mizutani H (1997) *Role of increased production of monocytes TNF- β , IL- β và IL-6 in psoriasis: Relation to focal infection, disease activity and responses to treatments*. Journal Dermatological Science 4(2): 145-153.
5. Depita O et al (1996) *Psoriasis: Comparison of immunological marker in patients with acute and remission phase*. Journal of Dermatological Science 13(2): 118-124.
6. Huang T, Fu HW (1997) *Immunological changes following treatment of psoriasis with an immunomodulator*. 19th World congress of Dermatology, Jun, Sydney-Australia 2: 143 (2208).
7. Soliman A (2015) *Combination therapy of methotrexate plus NB-UVB phototherapy is more effective than methotrexate monotherapy in the treatment of chronic plaque psoriasis*. J. Dermatology Treat 3: 234-327.