

Nghiên cứu sự thay đổi nồng độ một số cytokin trước và sau điều trị bệnh vẩy nến thông thường bằng chiếu UVB-311nm kết hợp uống methotrexate liều thấp

Changes of the concentration of some cytokines before and after treatment of psoriasis vulgaris by NBUVB projection plus low-dose of 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: Xác định sự thay đổi nồng độ các cytokin IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, INF- γ , TNF- α và GM-CSF của bệnh nhân vẩy nến thông thường trước và sau điều trị bằng chiếu UVB-311nm kết hợp uống methotrexate liều thấp (7,5mg/tuần). **Đối tượng và phương pháp:** 35 bệnh nhân vẩy nến thông thường điều trị nội trú tại Bộ môn - Khoa Da liễu - Dị ứng, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 5/2015-5/2018 được định lượng nồng độ các cytokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, INF- γ , TNF- α và GM-CSF trong huyết thanh trước và sau điều trị bằng chiếu UVB-311nm kết hợp uống methotrexate liều thấp. **Kết quả:** Nồng độ các cytokine IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-17, INF- γ , TNF- α và GM-CSF trước và sau điều trị thì sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê, đều với $p>0,05$, nhưng IL-6 sau điều trị đã giảm rõ rệt, với $p<0,001$. **Kết luận:** Sau 4 tuần điều trị bệnh vẩy nến thông thường bằng chiếu UVB-311nm kết hợp uống methotrexate liều thấp (7,5mg/tuần) thì nồng độ các IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-17, INF- γ , TNF- α và GM-CSF huyết thanh chưa thay đổi, nhưng nồng độ IL-6 sau điều trị giảm rõ rệt.

Từ khóa: Bệnh vẩy nến thông thường, interleukin 2, 4, 6, 8, 10, 17, INF- γ , TNF- α và GM-CSF.

Summary

Objective: To determine changes in levels of cytokines IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, INF- α , TNF- α and GM-CSF of patients with psoriasis vulgaris before and after treatment with UVB-311nm projection plus low dose of methotrexate (MTX) (7.5mg/week). **Subject and method:** 35 in-patients with psoriasis vulgaris treated at Department of Allergic Dermatology - 108 Military Central Hospital from May 2015 to May 2018 quantified concentration of cytokines IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, INF- α , TNF- α and GM-CSF in serum before and after treatment with UVB-311nm projection combined with low doses of MTX. **Result:** The concentration of cytokines IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-17, INF- α , TNF- α and GM-CSF before and after treatment was not statistically significant with $p>0.05$, but IL-6 after treatment was significantly reduced, with $p<0.001$. **Conclusion:** After 4 weeks of treatment by UVB-311nm projection plus low doses of MTX (7.5mg/ week), the concentrations of IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-17, INF- γ , TNF- α and GM-CSF have not changed, but the concentration of IL-6 after treatment has decreased significantly.

Keywords: Psoriasis vulgaris, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, INF- α , TNF- α and GM-CSF.

Ngày nhận bài: 10/4/2019, ngày chấp nhận đăng: 24/4/2019

Người phản hồi: Phạm Diễm Thúy, Email: dr.dangvanem@yahoo.com.vn - Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang

1. Đặt vấn đề

Bệnh vẩy nến là một bệnh da mạn tính, hay gặp. Bệnh chiếm 1 - 3% dân số thế giới [1], [3], [5]. Đến nay, đa số các nhà nghiên cứu cho rằng vẩy nến có yếu tố di truyền và có cơ chế tự miễn (vẩy nến týp 1). Cơ chế bệnh sinh hết sức phức tạp, mà vai trò trung tâm là tế bào Th (Th1/Th17) và được tác động của nhiều yếu tố khởi động như stress, chấn thương da, nhiễm khuẩn, thuốc... [1], [2], [3]. Tế bào lympho T được hoạt hoá, các cytokine được tạo ra bởi nhiều loại tế bào khác nhau. Một số cytokin trong bệnh vẩy nến tăng cao, tương quan với mức độ bệnh. Chính các cytokin này tạo nên hai đặc tính quan trọng của bệnh vẩy nến là tăng sản các tế bào thượng bì và viêm. Trong huyết thanh bệnh nhân vẩy nến có tăng một số cytokin như IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α ... Đặc biệt trong các trường hợp vẩy nến mức độ nặng [5]. Cho đến nay, điều trị vẩy nến đã có nhiều triển vọng với dòng thuốc sinh học mới nhưng methotrexate vẫn được coi là "tiêu chuẩn vàng" cho điều trị toàn thân bệnh vẩy nến. Điều trị bệnh vẩy nến bằng chiếu UVB-311nm là phương pháp có hiệu quả, an toàn và là phương pháp được sử dụng cho cả phụ nữ có thai và trẻ em [5].

Xác định sự thay đổi nồng độ một số cytokine trong máu bệnh nhân vẩy nến thông thường trước và sau bằng chiếu NBUBV kết hợp uống liều thấp methotrexate (MTX) là nội dung cần thiết và đến nay tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào công bố.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng gồm 35 bệnh nhân chẩn đoán xác định vẩy nến thông thường, điều trị tại Khoa Da liễu - Dị ứng, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 5/2015 đến tháng 5/2018.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Chỉ số	Đặc điểm đối tượng
Tuổi	51,46 $\pm$ 23,46
Giới: - Nam	31 (88,57%)
- Nữ	4 (11,43%)

Tiêu chuẩn chọn

Bệnh nhân vẩy nến thông thường vừa và nặng, mọi tuổi, mọi giới, ngừng điều trị các thuốc bôi và uống trước 4 tuần và bệnh nhân đồng ý hợp tác nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các thể vẩy nến khác, bệnh nhân không đồng ý hợp tác nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Phương pháp mô tả cắt ngang, tiến cứu.

Các bước tiến hành:

Khám, tuyển chọn bệnh nhân vẩy nến thông thường, đánh giá mức độ bệnh dựa vào chỉ số PASI, lấy máu xét nghiệm, để tủ lạnh âm 80°C và định lượng cytokin được tiến hành tại Labo miễn dịch của Trung tâm Nghiên cứu Ứng dụng sinh y dược học - Học viện Quân y. Bệnh nhân được làm các xét nghiệm cần thiết, điều trị bằng chiếu NBUBV 1 lần/ngày trong 5 ngày liên/tuần kết hợp uống MTX liều 7,5mg/tuần (uống 1 lần duy nhất vào 1 ngày cố định trong tuần).

Lấy máu định lượng IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, INF- γ , TNF- α và GM-CSF trước khi điều trị và sau khi điều trị được 4 tuần nội trú. Máu được ly tâm lấy huyết thanh để tủ lạnh âm 80 (để mẫu đủ chạy máy 1 lần).

Định lượng cytokin được tiến hành tại labo miễn dịch của Trung tâm Nghiên cứu Ứng dụng sinh y dược học - Học viện Quân y.

2.3. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng chương trình SPSS 15.0.

Mức độ bệnh: - Vừa	23 (65,71%)
- Nặng	12 (34,29%)
Giai đoạn: Hoạt động	35

Nhận xét: Tuổi trung bình 51,46 năm, nam chiếm đa số (88,57%) và chủ yếu bệnh ở mức độ vừa (65,71%).

3.2. Kết quả nồng độ các cytokin huyết thanh trước và sau điều trị

Bảng 2. Nồng độ cytokin trước - sau điều trị (n = 35)

Cytokine	Trước điều trị	Sau điều trị	p
IL-2 (pg/ml)	86,05 ± 48,32	97,33 ± 62,42	>0,05 (t = 0,83)
IL-4 (pg/ml)	8,04 ± 8,57	4,64 ± 6,93	>0,05 (1,82)
IL-6 (pg/ml)	16,67 ± 111,05	1,84 ± 2,17	<0,001 (t = 7,80)
IL-8 (pg/ml)	52,17 ± 320,08	30,47 ± 60,94	>0,05 (t = 0,39)
IL-10 (pg/ml)	2,05 ± 2,04	1,89 ± 1,34	>0,05 (t = 0,37)
IL-17 (pg/ml)	2,05 ± 2,98	1,54 ± 0,43	>0,05 (t = 1,00)
TNF-α (pg/ml)	3,44 ± 15,56	2,75 ± 8,95	>0,05 (t = 0,22)
INF-γ (pg/ml)	5,43 ± 8,95	5,43 ± 3,15	>0,05 (t = 0,67)
GM-CSF (pg/ml)	1,94 ± 0,24	1,91 ± 0,23	>0,05 (t = 0,053)

Nhận xét: Kết quả tại Bảng 2 cho thấy các cytokin IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, INF-γ, TNF-α và GM-CSF trong huyết thanh bệnh nhân vảy nến thông thường trước và sau điều trị sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê, đều với p>0,05. Riêng IL-6 sau điều trị đã giảm có nghĩa thống kê, với p<0,001.

3.3. Liên quan giữa nồng độ các cytokin với mức độ bệnh

Bảng 3. Liên quan giữa nồng độ cytokin với mức độ bệnh

Cytokine	Mức độ vừa (n = 23)	Mức độ nặng (n = 12)	p
IL-2 (pg/ml)	77,78 ± 52,68	102,51 ± 59,71	>0,05 (t = 1,2)
IL-4 (pg/ml)	4,92 ± 4,53	14,22 ± 11,10	<0,001 (t = 2,78)
IL-6 (pg/ml)	1,88 ± 1,27	45,60 ± 144,17	>0,05 (1,20)
IL-8 (pg/ml)	11,27 ± 9,26	130,27 ± 415,23	<0,001 (t = 3,16)
IL-10 (pg/ml)	2,34 ± 2,24	1,49 ± 1,24	>0,05 (t = 1,44)
IL-17 (pg/ml)	1,72 ± 0,46	0,70 ± 3,83	>0,05 (t = 0,88)
IFN-γ (pg/ml)	3,57 ± 3,44	8,98 ± 4,08	<0,001 (t = 3,92)
TNF-α (pg/ml)	1,56 ± 0,21	7,04 ± 20,16	>0,05 (t = 0,94)
GM-CSF (pg/ml)	1,95 ± 0,26	1,92 ± 0,31	>0,05 (t = 0,30)

Nhận xét: Kết quả tại Bảng 3 cho thấy nồng độ các cytokin IL-4, IL-8 và IFN-γ có liên quan đến mức độ bệnh đều với p<0,001, bệnh càng nặng thì càng tăng còn các IL-2, IL-6, IL-10, IL-17, TNF-α và GM-CSF không liên quan đến mức độ bệnh.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Kết quả của chúng tôi tại Bảng 1 cho thấy tuổi đời trung bình là 51,46 năm, chủ yếu là nam chiếm 88,57%, mức độ vừa chiếm đa số 65,71%, mức độ nặng chiếm 34,29% và 100% đều giai đoạn hoạt động.

4.2. Kết quả định lượng nồng độ các cytokin huyết thanh trước và sau điều trị

Kết quả tại Bảng 2 cho thấy 9 loại cytokin của bệnh vẩy nến thông thường, giai đoạn hoạt động trước và sau điều trị bằng chiếu UVB-311nm kết hợp uống liều thấp methotrexate (7,5mg/ tuần) cho thấy 8 cytokin (IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-17, IFN- γ , TNF- α , GM-CSF) sự thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê, đều với $p>0,05$. Riêng IL-6 thì sau điều trị đã giảm có ý nghĩa thống kê, với $p<0,001$.

Dưới tác động của nhiều yếu tố, tế bào lympho T được hoạt hóa sản xuất ra các cytokin, có nhiều cytokin tăng cao trong huyết thanh bệnh nhân vẩy nến thông thường nhưng chủ yếu thuộc nhóm Th1, Th17 sản xuất ra. Các cytokin tạo nên hai đặc tính quan trọng của bệnh vẩy nến đó là viêm và tăng sản các tế bào thượng bì [6]. Các cytokin IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-17, IFN- γ , TNF- α , GM-CSF, là các cytokine của Th1, Th17, ảnh hưởng đến tăng sản và biệt hóa một số dạng tế bào, tăng sản các lympho T tại chỗ, thúc đẩy thâm nhiễm các tế bào lympho T và các tế bào viêm khác trong vẩy nến. Nồng độ tất cả các cytokin này đều tăng cao ở bệnh nhân vẩy nến so với nhóm chứng [6]. Trong đó, tăng cao nhất là IL-2, IL-8 và TNF- α [4], [6]. Kết quả của chúng tôi so sánh nồng độ 9 cytokin trước và sau điều trị 4 tuần bằng chiếu UVB-311nm kết hợp uống liều thấp methotrexate (7,5mg/tuần) 8 cytokin đều chưa giảm rõ, kết quả này phù hợp với Phan Huy Thục-1995 là sau điều trị bằng methotrexate đạt PASI-75 nhưng tất cả 9 cytokin so với trước điều trị thì sự thay đổi vẫn chưa có ý nghĩa thống kê, đều với $p>0,05$. Nhưng kết quả của chúng tôi chỉ có IL-6 sau điều trị đã giảm rõ rệt, với $p<0,001$. Các kết quả của tác giả trong và ngoài nước so sánh trước sau điều trị chúng tôi chưa tham khảo được.

4.3. Mối liên quan giữa nồng độ cytokin và mức độ bệnh

Kết quả của chúng tôi tại Bảng 3 cho thấy nồng độ các cytokin IL-4, IL-8 và IFN- γ có liên quan đến mức độ bệnh đều với $p<0,001$ có nghĩa là bệnh càng nặng thì càng tăng còn các IL-2, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α và GM-CSF không liên quan đến mức độ bệnh.

Theo Phan Huy Thục (1995), IL-8, IL-17, IL-23, IFN- γ có liên quan với PASI và mức độ bệnh [4]. Như

vậy, kết quả của chúng tôi có IL-8, IFN- γ phù hợp với kết quả Phan Huy Thục.

Theo Ragah và cộng sự (2010), thì IL-2R, IL-6 và TNF- α có liên quan với mức độ bệnh và đều tăng hơn so với nhóm chứng [7]. Kết quả này không phù hợp với kết quả chúng tôi, có lẽ do chủng tộc khác nhau.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 35 bệnh nhân vẩy nến thông thường, giai đoạn hoạt động trước và sau điều trị 4 tuần bằng chiếu UVB-311nm kết hợp uống liều thấp methotrexate (7,5mg/ tuần), chúng tôi có một số kết luận sau:

Các cytokin IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , IFN- γ và GM-CSF của bệnh nhân vẩy nến thông thường trước và sau điều trị chưa thay đổi. Riêng IL-6 sau điều trị đã giảm rõ rệt.

Không có sự liên quan giữa nồng độ các IL-2, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- α và GM-CSF với mức độ bệnh. Riêng IL-4, IL-8 và IFN- γ có mối liên quan rõ rệt với mức độ bệnh.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ môn Da liễu-Học viện Quân y (2018) *Bệnh vẩy nến*. Giáo trình bệnh da liễu, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, tr. 361-377.
2. Đặng Văn Em (2013) *Bệnh vẩy nến-sinh bệnh học và chiến lược điều trị*. Nhà xuất bản Y học, 246 tr.
3. Bộ môn Da liễu - Viện Nghiên cứu Khoa học Y dược Lâm sàng 108 (2017) *Bệnh vẩy nến*. Giáo trình Da liễu, Nhà xuất bản Y học, Tập I, tr. 117-132.
4. Nguyễn Văn Thục (2015) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và mối liên quan giữa nồng độ cytokine với kết quả điều trị vẩy nến thông thường bằng methotrexate*. Luận án Tiến sĩ - Đại học Y Hà Nội
5. Habif TP (2010) *Psoriasis*. Clinical Dermatology, Mosby Elsevier, Fifth Edition: 294-308.
6. Abdullah Abanmi MRCP, Fahad Al harthi (2010) *Serum level of proinflammatory cytokines in psoriasis patients from Arabia*. International journal of dermatology 44: 82-83.

-
7. Ragab HM, Nabila Abd El Maksoud, Mohamed M, Farid Roaiah (2010) *Biochemical significance of proinflammatory cytokine in psoriasis vulgaris among Egyptian patients*. Journal of American Science 6 (11): 374-380.