ĐÁNH GIÁ SỰ BIẾN ĐỔI HÀM LƯỢNG IGE, IGG SAU ĐIỀU TRỊ MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU ĐƯỜNG NHỎ DƯỚI LƯỠI Ở BỆNH NHÂN VIÊM MŨI DỊ ỨNG DO MẠT BỤI NHÀ *D.PTERONYSSINUS*

NGUYỄN TRỌNG TÀI, *Đại học Y Hà Nội,*
PHẠM QUANG HOÀI, *Bệnh viện Việt Nam - Cu Ba Hà Nội*
PHẠM VĂN THỨC, *Đại Học Y Hải Phòng,*
VÕ THANH QUANG, *Bệnh viện Tai Mũi Họng TW,*
LƯƠNG XUÂN HIẾN, *Đại học Y Thái Bình*

TÓM TẮT

Viêm mũi dị ứng là một bệnh do rối loạn đáp ứng miễn dịch IgE trung gian. Trong nghiên cứu hiện nay, IgE của bệnh nhân bị viêm mũi dị ứng do loại mạt có tên D.pteronyssinus cao hơn so với người bình thường. Điều trị miễn dịch đặc hiệu bằng dị nguyên đường dưới lưỡi , là một điều trị hiệu quả làm giảm mức độ nhạy cảm của bệnh nhân với các chất gây dị ứng. Sau khi điều trị, đường kính ban sẩn của phản ứng da do dung dịch dị nguyên theo phương pháp prick-test được giảm xuống. Tỷ lệ bệnh nhân có phản ứng với prick-test da trước khi điều trị và sau khi điều trị đạt được là 100% và 27,5%. Hơn thế nữa, việc điều trị này cũng thay đổi đáp ứng miễn dịch giảm mức IgE (từ 623,5 UI / ml đến 315,2 UI / ml (p <0,01)) và tăng IgG cấp (từ 1403,1 mg% để 1862,9% mg).

Điều trị miễn dịch đường dưới lưỡi là một điều trị hiệu quả và an toàn cao, dễ sử dụng với bệnh nhân.

Từ khóa:viêm mũi dị ứng, mạt bụi nhà D.pteronyssinus.

SUMMARY

Allergic rhinitis is a disease due to disorders of IgE mediated allergic response. In the present study, IgE of patients suffered with allergic rhinitis by house dust mite D.pteronyssinus was much more higher than that of normal people. Allergen specific immunotherapy, especially sublingual immunotherapy, is a specific and effective treatment decreasing patients' sensitive levels with the allergen. After the treatment, diameter of erythemas of skin prick test was decreased. Rate of patients having possitive response with skin prick test before the treatment and after the treatment were respectively100% and 27.5%. More over, the treatment also changed immunoglobulins in sera, such as decreasing IgE level (from 623.5 UI/ml to 315.2 UI/ml (p<0.01)) and increasing IgG level (from 1403.1 mg% to 1862.9 mg%). It also modulated the other immunologic responses.

Sublingual immunotherapy is a safe and high effective treatment easy to use with self patients.

Keywords: Allergic rhinitis, house dust mite D.pteronyssinus.

ĐẶT VẤN ĐỀ:

Viêm mũi dị ứng là bệnh rất phổ biến trong chuyên khoa Tai Mũi Họng và chuyên khoa Dị ứng ở các nước trên thế giới [10]. Chiến lược điều trị Viêm mũi dị ứng phụ thuộc vào 4 nguyên lý cơ bản là tránh tiếp xúc với dị nguyên, điều trị thuốc, điều trị miễn dịch đặc hiệu và tuyên truyền giáo dục cho bệnh nhân.

Tất cả các thuốc điều trị dị ứng hiện có chỉ hướng tới cải thiện các triệu chứng của dị ứng mà không tác động đến những nguyên nhân gây ra hoặc ảnh hưởng đến xu hướng phát triển tự nhiên ngày càng xấu đi của bệnh [2].

Mục đích của điều trị miễn dịch đặc hiệu là làm cho bệnh nhân 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 [8]. Miễn dịch liệu pháp bằng đường tiêm làm giảm đáng kể các triệu chứng và số lượng thuốc sử dụng nhưng việc ứng dụng phương pháp nàyđôi khi bị hạn chế do có một số tác dụng phụ có thể xảy ra [3]. Bởi vậy miễn dịch liệu pháp bằng đường dưới lưỡi hiện đang thu hút các nhà lâm sàng [4].

ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

- 40 bệnh nhân lứa tuổi từ 16 - 50 được chẩn đoán mắc bệnh Viêm mũi dị ứng do mạt bụi nhà

D.pteronyssinus qua khai thác bệnh sử, khám lâm sàng, test lẩy da, xét nghiệm dịch mũi, xét nghiệm phản ứng phân hủy mastocyte. Tất cả các bệnh nhân đều có test lẩy da dương tính với dị nguyên *D.pteronyssinus*.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Áp dụng phương pháp thử nghiệm lâm sàng theo nghiên cứu dọc, tiến cứu.

Thời gian nghiên cứu từ tháng 10/2007 đến 05/2009.

- **Test lẩy da** được coi như một xét nghiệm chuẩn để lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu, sau khi đã khám xét kỹ về lâm sàng:

Dị nguyên dùng để thử test là dị nguyên bụi nhà *D.pteronyssinus* nồng độ 100 IR/ml.

- **Định lượng các kháng thể trong huyết thanh**

IgE toàn phần: Tiến hành theo kỹ thuật ELISA, dựa trên nguyên lý bánh kẹp (sandwich). Kít xét nghiệm của IgE của hãng General Biological Corporations Ltd, Taiwan. Máy đọc ELISA của hãng organon (Hà Lan) với bước sóng 450nm. Tính toán nồng độ IgE của các mẫu xét nghiệm bằng phần mềm TCWIN2. Kết quả được thể hiện theo đơn vị quốc tế IU/ml.

Định lượng IgG toàn phần: trên máy phân tích tự động HITACHI 704, KIT của hãng Roche. Định lượng các kháng thể trong ống nghiệm tiến hành theo phương pháp đo độ đục miễn dịch. Kết quả được thể hiện theo đơn vị mg%.

Số liệu nghiên cứu được xử lý toán thống kê theo chương trình STA-WIN.

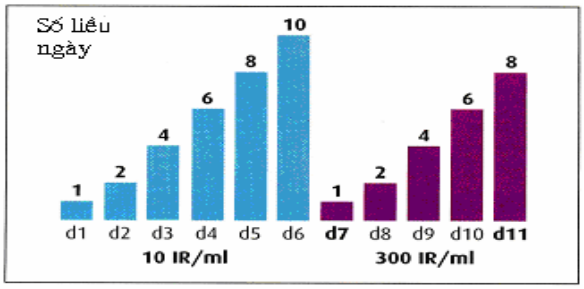
- **Điều trị miễn dịch liệu pháp đường nhỏ dưới lưỡi:**

Nghiên cứu tiến cứu và thử nghiệm lâm sàng tự đối chứng

PHÁC ĐỒ VÀ THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ

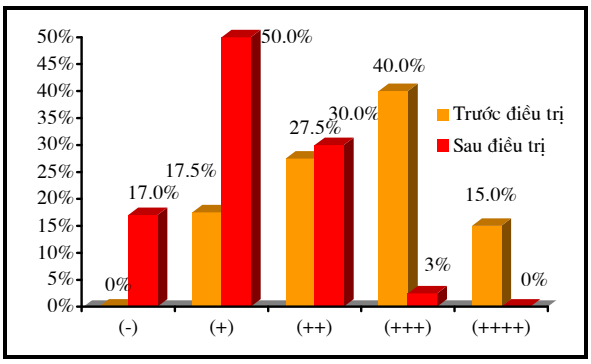
Liều lượng cần được điều chỉnh trên cơ sở tính phản ứng của mỗi bệnh nhân.

Dị nguyên D.pteronyssinus			
Thì bắt đầu (24 ngày)			
Ngày 1- 4: 1 đến 10 giọt 1 IR/ml	Ngày 5- 8: 1 đến 10 giọt 10 IR/ml	Ngày 9-15: 1 đến 20 giọt 100 IR/ml	Ngày 16-24 : 5 đến 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 vòng 24 tháng			



KẾT QUẢ

1. Kết quả thay đổi Test lẩy da trước và sau điều trị miễn dịch đặc hiệu đường nhỏ dưới lưỡi



Biểu đồ: Kết quả test lẩy da (Prick test)

• Trước điều trị, 100% bệnh nhân có test lẩy da dương tính. Trong đó chủ yếu là mức độ (++) và (+++) chiếm 67,5%. Có 6 bệnh nhân mức độ (++++).

• Sau 12 tháng điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có test lẩy da dương tính giảm xuống rõ rệt chỉ còn 27,5%. Còn lại là âm tính 17%. Có bệnh nhân mức (+++) 3% và không có bệnh nhân nào ở mức (++++) nữa.

• Như vậy sau điều trị, tỷ lệ dương tính của test lẩy da giảm rõ rệt. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001.

2. Hàm lượng IgE toàn phần trong huyết thanh

Bảng 1: Kết quả hàm lượng IgE toàn phần huyết thanh bệnh nhân viêm mũi dị ứng trước và sau khi điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi.

Thời điểm	Thấp nhất	cao nhất	$\bar{X}$	SD	P
Trước điều trị	163,9	1498,7	623,5	399,8	p<0,01
Sau điều trị	78,1	888,3	315,2	230,4	

Nhận xét:

Giá trị kết quả hàm lượng IgE toàn phần trong huyết thanh trước và sau điều trị giao động trong một khoảng rất lớn.

Trước điều trị:

Giá trị thấp nhất của IgE toàn phần huyết thanh là 163,9UI/ml

Giá trị cao nhất là 1498,7 UI/ml

Giá trị trung bình là 623,5 ± 399,8 (UI/ml).

Sau điều trị

Giá trị thấp nhất là 78,1 UI/ml

Giá trị cao nhất là 888,3 UI/ml

Giá trị trung bình là 315,2 ± 230,4 UI/ml

3. Hàm lượng IgG toàn phần trong huyết thanh

Bảng 2. Nồng độ IgG toàn phần huyết thanh (mg%) bệnh nhân viêm mũi dị ứng trước và sau khi điều trị miễn dịch đặc hiệu đường nhỏ dưới lưỡi

Thời điểm	Thấp nhất	Cao nhất	X	SD	P
Trước điều trị	813	9801	1403,1	1763,4	P<0,01
Sau điều trị	1206	2398	1862,9	276,6	

Nhận xét:

Hàm lượng IgG toàn phần huyết thanh trước và sau điều trị cũng giao động trong một khoảng lớn

Trước điều trị

Giá trị thấp nhất: 813mg%

Giá trị cao nhất: 9801mg%

Giá trị trung bình: 1403,1 ± 1763,4 (mg%)

Sau điều trị

Giá trị thấp nhất: 1206 mg%

Giá trị cao nhất: 2398mg%

Giá trị trung bình: 1862,9± 276,6 (mg%)

Như vậy sau điều trị, hàm lượng IgG toàn phần huyết thanh tăng lên so với trước khi điều trị. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

4. Các kết quả khác:

- Giảm đáng kể tổng điểm số triệu chứng viêm mũi từ năm đầu tiên điều trị cho đến cuối năm điều trị thứ nhất (p < 0,02)
- Giảm đáng kể sự bít tắc mũi (p < 0 01)
- Giảm đáng kể triệu chứng hắt hơi, ngứa mũi (p < 0,01)
- Giảm đáng kể mức độ sử dụng thuốc (p < 0,01).
- Cải thiển rõ rệt chất lượng cuộc sống.
- Không có tai biến nào xảy ra

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, đường kính nốt sẩn giảm cho thấy điều trị miễn dịch đặc hiệu đã làm giảm sự mẫn cảm của cơ thể đối với dị nguyên gây bệnh do đó giảm hiện tượng viêm dị ứng do hạn chế sự thoát hạt giải phóng ra các chất trung gian hóa học như histamin... của tế bào mast ở dưới da.

- Kháng thể IgE gắn liền với bệnh lý dị ứng týp I (theo phân loại của Gells và Coomb) trong đó có bệnh viêm mũi dị ứng, nên việc định lượng IgE là cần thiết. Kết quả nghiên cứu cho thấy lượng IgE ở người bình thường dưới 100 IU/ml trong khi lượng IgE ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng tăng rất cao. Lượng IgE tăng cao là do bệnh nhân viêm mũi dị ứng có sự mất cân bằng giữa lympho Th1 và Th2. Sự tăng cao của Th2 thể hiện qua các cytokin của chúng đã kích thích lympho B tăng tổng hợp IgE [5]. Lượng 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 các 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. Như vậy, lượng IgE giảm sau điều trị có tác dụng giảm hiện tượng thoát hạt tế bào mast, basophil ở niêm mạc mũi do đó hạn chế phản ứng viêm dị ứng ở mũi.

- Sự thay đổi hàm lượng IgG huyết thanh là một chỉ tiêu nghiên cứu của điều trị miễn dịch đặc hiệu. Kháng thể IgG được coi là kháng thể bảo vệ thay thế cho kháng thể dị ứng IgE [5]. Hàm lượng các kháng thể thuộc lớp IgG tăng sau điều trị đi đôi với hiệu quả tốt của điều trị miễn dịch đặc hiệu [4], [9]. Nghiên cứu của chúng tôi thấy tăng lượng IgG sau điều trị. Như vậy, tăng tổng hợp IgG là một phần trong đáp ứng có lợi do điều trị miễn dịch đặc hiệu mang lại [4]. 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 tượng thoát hạt. Nghiên cứu mối tương quan giữa lượng IgG và IgE sau điều trị cho thấy có sự phụ hợp cao giữa giảm IgE và tăng IgG. Không có bệnh nhân nào vừa tăng lượng IgE và giảm lượng IgG. Trong kết quả nghiên cứu có 70% số bệnh nhân được điều trị có sự thay thế tổng hợp IgE thành IgG. Sự thay thế đó làm giảm phản ứng viêm dị ứng. Như vậy, hiệu quả của điều trị miễn dịch đặc hiệu làm điều biến miễn dịch có lợi cho người bệnh viêm mũi dị ứng là thay đổi kiểu đáp ứng của cơ thể đối với dị nguyên.

KẾT LUẬN

Viêm mũi dị ứng là một bệnh lý do rối loạn đáp ứng miễn dịch qua cơ chế tổng hợp IgE. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hàm lượng IgE của bệnh nhân viêm mũi dị ứng do mạt bụi nhà *D.pteronyssinus* cao hơn rất nhiều so với người bình thường. Điều trị miễn dịch đặc hiệu bằng dị nguyên, đặc biệt là đường nhỏ dưới lưỡi là phương pháp đặc hiệu và có hiệu quả thể hiện sự giảm mẫn cảm của cơ thể đối với dị nguyên gây bệnh. Đường kính nốt sẩn của test lẩy da giảm so với trước điều trị. Trước điều trị, 100% bệnh nhân dương tính, sau điều trị mức độ dương tính chỉ còn 27,5%. Hơn nữa, việc điều trị còn làm thay đổi các globulin miễn dịch trong huyết thanh như giảm tổng hợp IgE (Trước điều trị, hàm lượng IgE trung bình là 623,5 UI/ml. Sau điều trị, hàm lượng này giảm xuống còn 315,2 UI/ml (p<0,01)), tăng tổng hợp IgG (Hàm lượng IgG trung bình tăng từ 1403,1 mg% lên 1862,9 mg%) đồng thời điều biến các đáp ứng miễn dịch khác.

Điều trị miễn dịch đặc hiệu đường nhỏ dưới lưỡi là một phương pháp điều trị an toàn, dễ sử dụng, hiệu quả cao, bệnh nhân dễ chấp nhận và cộng tác điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A. B. Tonnel1, A. Scherpereel1, B. Douay2, B. Mellin2, D.Leprince2, N. Goldstein2, P. Delecluse2, C, (2003): "*Allergic rhinitis due to house dust mites: evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy*". Andre 3 1Service de Pneumologie et Immuno-Allergologie, CHRU, Lille 2NORFORCAL,Lille; 3D# partement Scientifique et Medical, Stallerg (nes S.A, Antony, France).

2. A. Maleta,b, A. Valeroa, M. Lluch-Pôreza, C. Pedemonteb, F. de la Torrec, (2000): "*Sublingual immunotherapy with a Dermatophagoides pteronyssinus extract in mass units: assessment of efficacy,safety and degree of compliance*". AllergoãCentre Clinic, Barcelona; bChildren's Hospital,Barcelona;cALK-Abellú, Madrid, Spain. *Alergol Inmunol Cli;15:145-150.*

3. Andre C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H (2000): "*Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults".* International Archives of Allergy and Immunology, 121, 3: 229-34.

4. Bahcecilier NN, Isik U, Barlan IB, Basaran N (2001). "*Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis*". A double-blind, placebo-controlled study. Pediatr Pulmonol; 32:49-55.

5. Beok G.J; Flikeweert D.C; Nauta J.T (1989): "*The diagnosis of IgE mediated allergy of the upperways".* Ned. Jidsch. Genesskd. May 27, 133 (21), 1076-1080.

6. Berger WE, (2001): "*Treatment update: allergic rhinitis*". Allergy Asthma Proc. 22:191-8

7. Biliotti G; Romagnani S, Riccis M (1975): "*Mite and house Dust Allergy IV, antigern and allergens of Dermatophagoides pteronyssinus extract*". Clin.Allergy, 69-77.

8. Bousquet. J, LOCKey A, malling HJ, (1998). "*Allergen immunothepary: therapeutic vaccines for allergic diseases*". A who position paper. J Allergy clin Immunol, 102: 558- 562.

9. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ (1998): "*Allergen immunotherapy therapeutic vaccines for allergic disease* ". WHO Position Paper. Allergy (Suppl) ; 53:1–42.

10. Nguyễn Năng An và Cộng sự (1997): "*Viêm mũi dị ứng, tình hình, nguyên nhân, ảnh hưởng của môi trường và những biện pháp phòng chống tại cộng đồng*". Đề tài thuộc chương trình 01.08. Hà Nội.

11. Vũ Minh Thục, Phạm Văn Thức, Phạm Quang Chinh (2004): "*Đánh giá hiệu lực của dị nguyên mạt bụi nhà nuôi cấy D.pte kết quả điều trị giải mẫn cảm đặc hiệu bệnh viêm mũi dị ứng do bụi nhà*". Tạp chí Tai-Mũi - Họng số 2. Tr 23-24.