

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., et al. (2018).** Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*, **17**(4), 347–361.
2. **Xiangdong Kong, Xingjian Zhong, Lina Liu, Siying Cui, Yuxia Yang, Lingrong Kong (2019).** Genetic analysis of 1051 Chinese families with Duchenne/Becker Muscular Dystrophy. *BMC Med Genet*, **14**, 20(1), 139.
3. **Takehisa Y, Yagi M, Yamauchi Y, Nishio H, Matsuo M (2010).** Mutation spectrum of the dystrophin gene in 442 Duchenne/Becker muscular dystrophy cases from one Japanese referral center. *J Hum Genet*. **55**(6), 379-88.
4. **Trần Văn Khánh, Tạ Thành Văn (2011).** Áp dụng quy trình chẩn đoán trước sinh bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne bằng kỹ thuật multiplex ligation-dependent probe amplification. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, **72**(1), 10-16.
5. **Trần Văn Khánh, Matsufumi Matsuo và CS (2004).** Chẩn đoán 85 bệnh nhân Việt Nam mắc bệnh nhược cơ Duchenne/ Becker bằng phương pháp PCR. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 33-38.
6. **Gatta V., Scarciolla O., Gaspari A.R. (2005).** Identification of deletions and duplications of the DMD gene in affected males and carrier females by multiple ligation probe amplification (MLPA). *Hum Genet*, **117**, 92-98.
7. **Nguyễn Thị Bằng Sương, Trần Văn Khánh, Nguyễn Hoàng Việt, Nguyễn Thị Hà, Tạ Thành Văn. (2009).** Khảo sát tần suất người mẹ mang gen dystrophin bị đột biến mất đoạn ở Việt Nam. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, **62**(3), 105-112.
8. **Massalska D., Zimowski J.G., Roszkowski T., et al. (2017).** Prenatal diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophies: Underestimated problem of the secondary prevention of monogenetic disorders. *J Obstet Gynaecol Res*, **43**(7), 1111–1121.
9. **Keeling KM, Bedwell DM (2002).** Clinically relevant aminoglycosides can suppress disease-associated premature stop mutations in the IDUA and p53 cDNAs in a mammalian translation system. *J Mol Med*, **80**, 367-376.

## NGHIÊN CỨU THAY ĐỔI MỘT SỐ CYTOKINE TRONG BỆNH VẢY NẾN ĐỎ DA TOÀN THÂN

Phạm Thị Nga<sup>1</sup>, Đặng Văn Em<sup>2</sup>, Lê Hữu Doanh<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu nồng độ IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  trong bệnh vảy nến đỏ da toàn thân (VNĐDTT) tại Bệnh viện Da liễu Trung ương. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tiến cứu, mô tả cắt ngang có đối chứng so sánh với 30 bệnh nhân VNĐDTT (nhóm bệnh-NB) không có chống chỉ định dùng Methotrexate và 30 người khỏe mạnh (nhóm đối chứng-NĐC) tương đồng về tuổi và giới. **Kết quả:** Trước điều trị: Nhóm bệnh có nồng độ IL-2 (32,16  $\pm$  79,53), IL-4 (5,72  $\pm$  10,81), IL-6 (66,28  $\pm$  221,61), IL-8 (355,84  $\pm$  508,11), IL-10 (5,95 $\pm$ 10,42), IL-17 (11,55 $\pm$ 9,23), TNF- $\alpha$  (6,56  $\pm$  14,60), INF- $\gamma$ (11,55  $\pm$  9,23), cao hơn nhóm đối chứng với p < 0,0001 và không có mối liên quan giữa nồng độ các cytokin với tuổi bệnh, tuổi đời và giới tính. Sau điều trị: Nồng độ IL-6, IL-8 và TNF- $\alpha$  đã giảm so với trước điều trị với p < 0,001, p < 0,01, p < 0,05 (theo thứ tự). **Kết luận:** Nồng độ IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  ở bệnh nhân VNĐDTT trước điều trị cao hơn ở người khỏe mạnh và không có mối liên quan giữa nồng độ các cytokine với giới tính, tuổi

bệnh và tuổi đời. Nồng độ cytokine sau điều trị vẫn cao hơn so với nhóm khỏe mạnh. Riêng nồng độ IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  sau khi điều trị giảm so với trước khi điều trị.

**Từ khóa:** bệnh vảy nến đỏ da toàn thân, nồng độ cytokine.

### SUMMARY

#### STUDY ON CHANGES OF SOME CYTOKINES IN SYSTEMIC ERYTHRODERMIC PSORIASIS

**Objectives:** Study on concentrations of IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  in generalized erythrodermic psoriasis at Central Institute of Dermatology. **Patients and methods:** A prospective, cross-sectional descriptive study with comparative control was conducted. 30 patients with erythrodermic psoriasis without contraindications to Methotrexate and 30 healthy subjects similar in age and sex. **Results:** Before treatment: The patient group had concentrations of IL-2 (32.16  $\pm$  79.53), IL-4 (5.72  $\pm$  10.81), IL-6 (66.28  $\pm$  221.61), IL-8 (355.84  $\pm$  508.11), IL-10 (5.95 $\pm$ 10.42), IL-17 (11.55 $\pm$ 9.23), TNF- $\alpha$  (6.56  $\pm$  14.60), INF- $\gamma$ (11.55  $\pm$  9.23) 9,23), higher than the control group with p < 0.0001. There wasn't relevance between the levels of cytokines and disease age, age and sex. After treatment: The concentrations of IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  were reduced compared with before treatment with p < 0.001, p < 0.01, p < 0.05 (in order). **Conclusion:** Concentrations of IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  in RTIs patients before treatment were higher than in healthy subjects and there was no relationship, without a relevance between cytokine levels and sex, disease age and age. Post-

<sup>1</sup>Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp Hải Phòng,

<sup>2</sup>Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,

<sup>3</sup>Viện da liễu Trung ương.

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Nga

Email: drnga1979@gmail.com

Ngày nhận bài: 26.9.2022

Ngày phản biện khoa học: 15.11.2022

Ngày duyệt bài: 25.11.2022

treatment cytokine levels were still higher than in the healthy group. Particularly, the concentration of IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  after treatment decreased compared to before treatment.

**Key words:** systemic erythrodermic, cytokine.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vảy nến đỏ da toàn thân là một trong những thể nặng của bệnh vảy nến với biểu hiện thương tổn da chiếm trên 90% diện tích bề mặt của cơ thể, kèm theo các rối loạn về sinh hóa, nước, điện giải và thương tổn các cơ quan bộ phận, làm ảnh hưởng đến chức năng và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Một số nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng trong huyết thanh bệnh nhân vảy nến có sự gia tăng có ý nghĩa các cytokine như IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-23... so với người bình thường và người ta cho rằng chính các cytokine này là yếu tố duy trì các tổn thương vảy nến nói chung và VNĐDTT nói riêng [1, 5]. Có thể sử dụng các cytokine này như những dấu hiệu theo dõi và điều trị hữu ích cho bệnh nhân VNĐDTT.

Cho đến nay, trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về bệnh VNĐDTT, về các cytokine trước điều trị nhưng chưa có nghiên cứu nào về cytokine sau điều trị. Ở Việt Nam, đã có nhiều đề tài nghiên cứu về các cytokine trong bệnh vảy nến thông thường, bệnh vảy nến mụn mủ, nhưng vẫn chưa có đề tài nghiên cứu về mối liên quan của các cytokine (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) trong bệnh VNĐDTT trước và sau điều trị bằng Methotrexate. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài "*Nghiên cứu thay đổi một số cytokine ở bệnh nhân vảy nến đỏ da toàn thân*" với mục tiêu sau: *Xác định một số nồng độ cytokine (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , INF- $\alpha$ ) của bệnh nhân vảy nến đỏ da toàn thân trước và sau điều trị bằng Methotrexate (MTX).*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** 30 bệnh nhân VNĐDTT (nhóm bệnh-NB) không có chống chỉ định dùng MTX tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ 01/01/2017 đến 30/06/2019 và 30 người khỏe mạnh (nhóm đối chứng-NĐC) tương đồng về tuổi và giới tính, không có bệnh tự miễn và bệnh nhiễm trùng.

### 2.2. Vật liệu nghiên cứu:

- Hóa chất sinh phẩm: Hai bộ kit và hóa chất xét nghiệm 7 cytokine (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) do hãng Biorad mỹ sản xuất, bộ kit xét nghiệm IL-17, IL-23 do hãng Sigma (Mỹ) sản xuất.

Định lượng nồng độ IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-

10, IL-17, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  được thực hiện tại Bộ môn Miễn dịch-HVQY.

- Methotrexate: Viên nén hàm lượng 2.5mg. Thuốc do Khoa Dược Bệnh viện Da liễu Trung ương cung cấp.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang có đối chứng so sánh, tiến cứu.

- **Cỡ mẫu nghiên cứu:** Mẫu thuận tiện (chọn bệnh nhân VNĐDTT đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu) và kết quả cuối cùng phải đạt  $\geq 30$  bệnh nhân.

### - Các bước tiến hành:

+ Khám lâm sàng xác định bệnh VNĐDTT đủ tiêu chuẩn chọn, thu thập thông tin (theo mẫu bệnh án nghiên cứu-phần phụ lục), mã bệnh nhân.

+ Giải thích cho bệnh nhân

+ Lấy máu lần 1: 3ml máu tĩnh mạch, ly tâm tách huyết thanh và lưu máu tủ lạnh âm 80 độ C để định lượng các cytokine và xét nghiệm thường qui (HC, BC, TC ALT, AST, ure, creatinin).

+ Điều trị bệnh nhân VNĐDTT bằng Methotrexate 3 tháng.

+ Lấy máu lần 2: Sau khi kết thúc 3 tháng điều trị: qui trình lấy máu và cất huyết thanh như lần 1.

+ Huyết thanh cả lần 1 và lần 2 được để tủ lạnh âm 80 độ C và được tiến hành định lượng các cytokine 1 lần cho tất cả mẫu.

+ Kỹ thuật định lượng các cytokine được thực hiện tại Bộ môn Miễn dịch- Học viên Quân Y.

**2.4. Phương pháp xử lý số liệu.** Nhập và phân tích dữ liệu bằng phần mềm Epi InfoTM7.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm đối tượng của 2 nhóm NB và NĐC

**Bảng 3.1. Đặc điểm đối tượng của 2 nhóm**

n	NB (n=30)	NĐC (n=30)	P
Tuổi	59,9 $\pm$ 1,0	59,2 $\pm$ 2,0	>0,05
Nam	25 (83,3%)	24(80,0%)	>0,05
Nữ	5(16,7%)	6 (20,0%)	>0,05
PASI	43,6 $\pm$ 5,14		
Thời gian bị bệnh	34,26 $\pm$ 5,13 (năm).		

**Nhận xét:** Tuổi đời và giới tính của NB và NĐC là tương đương nhau với  $p > 0,05$ . PASI trung bình là 43,3 $\pm$ 5,90 và thời gian bị bệnh trung bình là 34,26 $\pm$ 5,13 năm.

### 3.2. Kết quả định lượng các cytokine huyết thanh của bệnh nhân VNĐDTT

#### 3.2.1. Nồng độ cytokine trước điều trị của NB so với NĐC

**Bảng 3.2. So sánh nồng độ các cytokine trước điều trị của NB và NĐC**

Cytokine	NB (n=30)	NĐC (n=30)	p
	X±SD	X±SD	
IL-2 (pg/ml)	32,16±79,53	5,00±0,00	<0,0001
IL-4 (pg/ml)	5,72±10,81	1,60±0,00	<0,0001
IL-6 (pg/ml)	66,28±221,61	1,06±2,80	<0,0001
IL-8 (pg/ml)	355,84±508,11	15,42±49,32	<0,0001
IL-10 (pg/ml)	5,95±10,42	0,09±0,00	<0,0001
IL-17 (pg/ml)	11,55±9,23	1,11±0,00	<0,0001
TNF-α (pg/ml)	6,56±14,60	0,96±0,00	0,0008
INF-γ (pg/ml)	11,55±9,23	0,30±1,08	<0,0001

**Nhận xét:** Nồng độ các cytokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF-α và INF-γ nhóm bệnh cao hơn nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,0001.

**3.2.2. Nồng độ cytokine trước và sau điều trị của NB**

**Bảng 3.3. So sánh nồng độ các cytokine trước sau điều trị của NB (n=30)**

Cytokine	Trước điều trị (n=30)	Sau điều trị (n=30)	p
	X±SD	X±SD	
IL-2 (pg/ml)	32,16±79,53	25,10±52,22	0,1912
IL-4 (pg/ml)	5,72±10,81	2,93±4,75	0,9618
IL-6 (pg/ml)	66,28±221,61	43,44±222,24	<0,0001
IL-8 (pg/ml)	355,84±508,11	106,50±205,76	0,0002
IL-10 (pg/ml)	9,93±38,65	1,55±4,70	0,5067
IL-17 (pg/ml)	5,95±10,42	68,39±353,72	0,1389
GM-CFS (pg/ml)	0,86±0,56	0,75±0,64	0,8253
TNF-α (pg/ml)	6,56±14,60	6,70±34,97	0,0402
INF-γ (pg/ml)	11,55±9,23	8,43±6,05	0,1389

**Nhận xét:** Sau điều trị chỉ có nồng độ IL-6, IL-8, TNF-α đã giảm có nghĩa thống kê so với trước điều trị, với p<0,0001, p<0,001 và p<0,05 theo thứ tự.

**Bảng 3.4. So sánh nồng độ các cytokine sau điều trị với NĐC (n=30)**

Cytokine	NĐC (n=30)	NB Sau điều trị (n=30)	p
	X±SD	X±SD	
IL-2 (pg/ml)	5,00±0,00	25,10±52,22	0,1516
IL-4 (pg/ml)	1,60±0,00	2,93±4,75	<0,0001
IL-6 (pg/ml)	1,06±2,80	43,44±222,24	<0,0001
IL-8 (pg/ml)	15,42±49,32	106,50±205,76	<0,0001
IL-10 (pg/ml)	0,09±0,00	1,55±4,70	0,0042
IL-17 (pg/ml)	1,11±0,00	68,39±353,72	<0,0001
TNF-α (pg/ml)	0,96±0,00	6,70±34,97	<0,0001
INF-γ (pg/ml)	0,30±1,08	8,43±6,05	<0,0001

**Nhận xét:** Nồng độ IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, TNF-α, INF-γ sau điều trị đều vẫn cao hơn so với nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,0001.

5±0, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,0001. Nồng độ IL-2 ở nam là 30,16±7,83, nữ là 4,30±0,00. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Khi so sánh với tác giả Zhang P, nghiên cứu 15 người khỏe mạnh, nồng độ IL-2 là 11,54±6,13 và 20 người vảy nến thông thường nồng độ IL-2 là 16,93±8,55, 16 trường hợp vảy nến đỏ da toàn thân, nồng độ IL-2 là 17,87±9,56. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Zhang [6]. Như vậy nồng độ IL-2 tăng cao trong huyết thanh bệnh nhân vảy nến đỏ da toàn thân. Nhóm tuổi, giới và tuổi khởi phát không có mối liên quan đến nồng độ IL-2 [2, 3, 6].

IL-4 được sản sinh đầu tiên từ các tế bào T

**IV. BÀN LUẬN**

**4.1. Kết quả định lượng các cytokine huyết thanh của bệnh nhân VNĐDTT**

**4.2.1. Nồng độ cytokine trước điều trị của NB so với NĐC.** IL-2 được sản xuất chủ yếu bởi tế bào Th1 và được coi như yếu tố phát triển cho Th1 và kích thích Th tăng sinh. Tăng nồng độ IL-2 chỉ ra tăng hoạt động của tế bào Th1. Trong nghiên cứu của chúng tôi, IL-2 nhóm nghiên cứu là 32,16±79,53, nhóm đối chứng là

helper-2 hoạt động và tác động sinh học trên nhiều loại tế bào như B, T, Macrophages, tế bào nội mạc, sinh nội bào và tế bào mast. Cytokine này có thể được tạo ra từ tế bào mast và basophil hoạt động. Kết quả của chúng tôi cho thấy nồng độ IL-4 là  $5,72 \pm 10,81$ , của nhóm đối chứng là  $1,6 \pm 0$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$ . Nồng độ IL-4 ở nam là  $4,68 \pm 8,95$ , ở nữ là  $4,30 \pm 7,68$ , sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Nghiên cứu của tác giả Zhang P, cho thấy nồng độ IL-4 ở người khỏe mạnh là  $26,75 \pm 10,54$ , ở nhóm vảy nến thông thường nồng độ IL-4 là  $40,21 \pm 7,79$ , nhóm vảy nến đỏ da toàn thân là  $69,44 \pm 11,45$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Zhang P, nồng độ trong nhóm nghiên cứu chỉ  $5,72 \pm 10,81$  [6]. Có lẽ do bệnh nhân của chúng tôi thường điều trị nhiều loại thuốc ức chế miễn dịch, thuốc nam hoặc đã được tiêm corticoid nhiều lần trước khi vào viện nên nồng độ các cytokine thường không tăng cao.

IL-6 là một cytokine đa chức năng, tác động đến các tế bào T, B, tế bào gốc tủy xương và tế bào gan. IL-6 thúc đẩy sản sinh IL-2, IL-2R và biệt hóa các tế bào T, đồng thời IL-6 góp phần vào sự tham gia của các dòng tế bào Th17 trong nhiều tiến trình viêm và tự miễn bằng cách ngăn chặn sự gia tăng của các tế bào T điều hòa. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ IL-6 là  $66,28 \pm 222,61$ , trong nhóm đối chứng là  $1,06 \pm 2,80$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$ , nồng độ IL-6 ở nam là  $63,25 \pm 200,7$ , ở nữ là  $61,05 \pm 198,7$ , sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . IL-6 đóng vai trò quan trọng trong cơ chế sinh bệnh học của vảy nến, có nhiều nghiên cứu thậm chí còn cho thấy IL-6 tăng trong huyết thanh bệnh nhân vảy nến và tại da tổn thương của bệnh nhân vảy nến.

Trong bệnh vảy nến, các tế bào biểu mô sừng tiết ra IL-8, làm di chuyển và thoái hóa bạch cầu hạt. IL-8 hoạt hóa, làm di chuyển các tế bào lympho T, NK và bạch cầu. Ngoài ra, IL-8 có vai trò quan trọng trong kết dính tế bào, là con đường thông thương cuối cùng qua IL-1 và TNF- $\alpha$  dẫn đến tăng biểu hiện CAM-1. Mặt khác, sau khi được tiết ra IL-8 lại kích thích tăng sản tế bào biểu mô sừng và gây viêm. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ IL-8 nhóm nghiên cứu là  $355,84 \pm 508,11$ , nhóm đối chứng là  $15,42 \pm 49,32$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$ . Nồng độ IL-8 ở nam là  $350,85 \pm 456,1$ , ở nữ là  $325,88 \pm 378,1$  với  $p > 0,05$ . Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của các tác giả, phù

hợp với nhận xét IL-8 tăng trong huyết thanh bệnh nhân và có liên quan đến mức độ bệnh.

IL-10 có đặc tính chống viêm, ức chế sản xuất cytokine gây viêm. Nó được sản xuất bởi Tregs, đại thực bào, tế bào đuôi gai và tế bào Lympho B. IL-10 ức chế sản xuất IL-12 của đại thực bào, chịu trách nhiệm cho sự trưởng thành Th1 và tiết IFN- $\gamma$ . Trong bệnh vảy nến, có sự thiếu hụt tương đối IL-10 trong huyết thanh, do đó nó được coi là yếu tố quan trọng trong sinh bệnh học bệnh vảy nến nói chung và vảy nến đỏ da toàn thân nói riêng. Nồng độ IL-10 nhóm nghiên cứu là  $5,95 \pm 10,42$ , nhóm đối chứng  $0,09 \pm 0,00$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$ . IL-10 là đại diện của cytokine Th-2, được tạo ra bởi các đại thực bào kích hoạt và một số chất kích hoạt keratinocyte, và nó có thể ức chế việc sản xuất IL-2, INF- $\gamma$ , các cytokine tiền viêm để thúc đẩy sự phát triển của cytokine mẫu. IL-10 là một trong những chất ức chế miễn dịch tế bào quan trọng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IL-10 ở nam là  $4,85 \pm 10,11$ , ở nữ là  $4,10 \pm 9,33$ , sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Theo nghiên cứu của Ping zhang, nồng độ IL-10 ở nhóm khỏe mạnh là  $7,39 \pm 2,82$ , ở nhóm vảy nến thông thường là  $4,78 \pm 3,65$ , ở vảy nến đỏ da toàn thân là  $12,62 \pm 4,57$ . Như vậy, nồng độ IL-10 của tác giả Zhang P cao hơn nghiên cứu của chúng tôi [6]. Có lẽ các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi khi đến viện đều đã có tiền sử dùng thuốc uống và bôi trước đó, triệu chứng thường mạn tính, thuốc dùng kéo dài chưa đào thải hết nên khi làm xét nghiệm cytokine thường cho kết quả thấp hơn các tác giả nước ngoài khác.

Tế bào Th17 sản xuất IL-17, một thành phần quan trọng hình thành và duy trì quá trình viêm, do IL-17 kích thích các tế bào nội mạc và đại thực bào sản xuất ra các cytokine tiền viêm khác. Nồng độ IL-17 tăng cao trong huyết thanh bệnh nhân và tại da tổn thương, liên quan tới mức độ bệnh. Các nghiên cứu đều khẳng định vai trò của trục Th17/IL-13 trong cơ chế sinh bệnh của vảy nến. IL-17 là một trong những cytokine chính được sản xuất bởi tế bào T-helper 17, tế bào Th1 có vai trò trong sinh bệnh học của vảy nến thông thường. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IL-17 của nhóm nghiên cứu là  $11,55 \pm 9,23$ , nhóm đối chứng là  $1,11 \pm 0,0$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$ , nồng độ IL-17 ở nam là  $10,55 \pm 8,37$ , ở nữ là  $9,55 \pm 3,77$ , sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Như vậy, nồng độ IL-17 cũng tăng cao ở huyết thanh bệnh nhân vảy nến

đỏ da toàn thân và mối liên quan này có ý nghĩa thống kê.

TNF- $\alpha$  là một cytokine của Th1, ảnh hưởng đến quá trình tăng sản, hoạt hóa và biệt hóa một số dạng tế bào, tăng tổng hợp một số cytokine như IL-1, IL-6, yếu tố ức chế bạch cầu. Yếu tố hoại tử khối u TNF- $\alpha$  là một cytokine tiền viêm và có vai trò quan trọng trong đáp ứng viêm nhiễm trùng. TNF- $\alpha$  do nhiều tế bào bài tiết, bao gồm đại thực bào, dưỡng bào, tế bào T, tế bào biểu mô và tế bào cơ trơn đường dẫn khí. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ TNF- $\alpha$  trong nhóm nhiên cứu là  $6,56 \pm 14,60$ , còn nhóm đối chứng là  $0,96 \pm 0,0$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự một số tác giả Takahashi và cộng sự cũng cho nồng độ TNF- $\alpha$  trong huyết thanh bệnh nhân vẩy nến tăng cao [4]. Đây cũng là một trong những yếu tố mở cho việc ra đời các loại thuốc điều trị mới cho bệnh vẩy nến nói chung và vẩy nến đỏ da toàn thân nói riêng.

INF- $\gamma$  được tiết ra bởi các tế bào Th1, tế bào tua và tế bào NK, làm tăng các tế bào miễn dịch di chuyển đến da, ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch, điều chỉnh hoạt hóa tế bào, tăng sản và biệt hóa tế bào T, B, đại thực bào, tế bào NK. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ INF- $\gamma$  ở bệnh nhân nghiên cứu là  $11,55 \pm 9,23$ , bệnh nhân đối chứng là  $0,30 \pm 1,08$ . Như vậy nồng độ INF- $\gamma$  trong nghiên cứu cao hơn hẳn nhóm đối chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Zhang P, nồng độ INF- $\gamma$ , vẩy nến thông thường là  $14 \pm 18,92$ , vẩy nến đỏ da toàn thân là  $35,23 \pm 23,2$  [6].

**4.2. Nồng độ của một số cytokine (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) của NB sau điều trị bằng Methotrexate.** So sánh nồng độ các cytokine ở bệnh nhân vẩy nến đỏ da toàn thân trước điều trị bằng MTX với sau điều trị bằng MTX chúng tôi thấy rằng sau điều trị bằng MTX, phần lớn nồng độ các cytokine giảm nhưng chỉ có IL-6, IL-8, và TNF- $\alpha$  giảm có ý nghĩa thống kê. Bên cạnh tác dụng ức chế miễn dịch, MTX còn có tác dụng chống viêm thông qua Adenosine. MTX ức chế một chất xúc tác giai đoạn cuối cùng tổng hợp purin là AICAR, dẫn đến tăng Adenosin nội bào và ngoại bào, giảm tiết nhiều cytokine như IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23 của bạch cầu đơn nhân, đại thực bào [7]. Chính vì vậy nồng độ các cytokine cũng giảm đáng kể sau điều trị bằng MTX trong nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Elango trên bệnh

nhân vẩy nến thể thông thường cho thấy nồng độ IL-6 và chỉ số PASI giảm có ý nghĩa khi điều trị bằng MTX liều 7,5mg/tuần, tuy nhiên trên thể giới vẫn chưa có nghiên cứu nào về sự thay đổi các cytokine trong điều trị MTX ở bệnh nhân vẩy nến đỏ da toàn thân trước điều trị và sau khi điều trị bằng Methotrexate.

Trong nghiên cứu chúng tôi thấy, nồng độ IL-6 trước điều trị là  $66,28 \pm 221,61$ , sau điều trị  $43,44 \pm 222,24$  với  $p < 0,0001$ . IL-6 có hiệu quả kháng viêm, ức chế giải phóng IL-1 và TNF- $\alpha$  từ đại thực bào. IL-6 thúc đẩy sự sản sinh IL-2, IL-2R và biệt hóa các tế bào T. Đồng thời IL-6 với vai trò cofactor cùng với IL-1 trong tiến trình sinh tổng hợp IgM, cùng với IL-5 trong tổng hợp IgA liên quan đến đáp ứng tình trạng mạn tính. Có lẽ vì vậy mà nồng độ IL-6 sau điều trị khi qua giai đoạn cấp thường giảm nồng độ, có ý nghĩa thống kê trong nghiên cứu của chúng tôi.

Nồng độ IL-8 trước điều trị  $355,84 \pm 508,11$ , sau điều trị  $106,50 \pm 205,76$  với  $p = 0,0002$ . Việc nồng độ IL-8 giảm sau điều trị có ý nghĩa đánh giá giảm độ nặng của vẩy nến nói chung và vẩy nến đỏ da toàn thân nói riêng.

Yếu tố hoại tử khối u TNF- $\alpha$  là một cytokine tiền viêm và vai trò quan trọng trong đáp ứng nhiễm trùng. TNF- $\alpha$  do nhiều tế bào bài tiết, bao gồm đại thực bào, dưỡng bào, tế bào T, các tế bào biểu mô và tế bào cơ trơn đường dẫn khí. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nồng độ TNF- $\alpha$  trước điều trị  $6,56 \pm 14,60$ , sau điều trị  $6,70 \pm 34,97$  với  $p = 0,0402$ . Đây là cytokine của Th-1, ảnh hưởng đến quá trình tăng sản, hoạt hóa và biệt hóa một số dạng tế bào, kích thích chết theo chương trình, tăng tổng hợp một số cytokine như IL-1, IL-6, yếu tố ức chế bạch cầu. Nồng độ TNF- $\alpha$  tăng trong huyết thanh bệnh nhân vẩy nến và có sự tương quan mức độ bệnh. Có lẽ vì vậy mà khi điều trị vẩy nến đỏ da toàn thân triệu chứng lâm sàng giảm thì nồng độ TNF- $\alpha$  cũng giảm có ý nghĩa thống kê. Như vậy có thể sử dụng nồng độ TNF- $\alpha$  như một công cụ đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc với không chỉ vẩy nến mà còn với bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân. TNF- $\alpha$  rất thích hợp với việc đánh giá tương quan mức độ bệnh. Khi triệu chứng lâm sàng giảm thì nồng độ TNF- $\alpha$  cũng giảm và ngược lại.

## V. KẾT LUẬN

Nồng độ các IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  huyết thanh ở bệnh nhân VNĐDTT trước điều trị đều cao hơn so với người khỏe và không có mối liên giữa nồng độ các

cytokin với giới tính, tuổi khởi phát bệnh, nhóm tuổi. Nồng độ các IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  huyết thanh sau điều trị vẫn cao hơn so với nhóm người khỏe. Riêng nồng độ IL-6 và IL-8, TNF- $\alpha$  huyết thanh sau điều trị giảm rõ rệt so với trước điều trị.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hawilo A, Zaraq I, Benmously R, et al. (2011).** Erythrodermie psoriasique: profil epidemio-clinique et therapeutique a propos de 60 cas. Tunis Med, 89(11), 841-847. French.
2. **Li L-F, Sujana SA, Yang H, Wang W-H. (2005).** Serum immunoglobulins in psoriatic erythroderma. Clin Exp Dermatol, 30(2), 125-127.
3. **Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, et al. (2010).** Treatment of erythrodermic psoriasis:

from the medical board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol, 62(4), 655-662.

4. **Takahashi MDF, Castro LGM, Romiti R (2007).** Infliximab, as sole or combined therapy, induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis. British Journal of Dermatology, 157 (4): 828-831.
5. **Viguiet M, Pagès C, Aubin F, et al. (2012).** Efficacy and safety of biologics in erythrodermic psoriasis: a multicentre, retrospective study. Br J Dermatol, 167(2), 417-423.
6. **Zhang P, Chen H, Duan Y, et al (2015).** Analysis of Th1/Th2 response pattern for erythrodermic psoriasis. (2015). J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 34(4), 596-601.
7. **Khaled A, Ben Hamida M, Zeglouli F, et al. (2012).** Traitement du psoriasis par méthotrexate à l'ère des biothérapies: étude chez 21 patients tunisiens, 67(1), 49-52.

## MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN CHÓNG MẶT TƯ THỂ KÍCH PHÁT LẠNH TÍNH

Nguyễn Văn Quân<sup>1</sup>, Võ Hồng Khôi<sup>2,3,4</sup>, Bùi Thị Liên<sup>2</sup>, Khúc Huyền Trang<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân chóng mặt tư thế kích phát lạnh tính (BPPV). **Đối tượng nghiên cứu:** 23 bệnh nhân BPPV được chẩn đoán và điều trị tại Khoa Nội Thần kinh - Bệnh viện Đa khoa Cửa Đông và Phòng Cấp cứu - Trung tâm Thần kinh Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 2/2022 đến tháng 10/2022. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 66,50±12,30 tuổi, nữ giới chiếm 78,3%, tỷ lệ bệnh nhân có những đợt tái phát trong tiền sử là 69,6%, chỉ số BMI trung bình là 22,37±1,60. Có đến 91,4% bệnh nhân BPPV là nguyên phát. Một số tiền sử và bệnh lý kèm theo thường gặp bao gồm: Rối loạn Lipid máu (60,9%), ĐTĐ typ 2 (43,5%), Tăng huyết áp (44,0%), rối loạn lo âu-trầm cảm (39,1%). Vị trí tổn thương thường gặp hơn ở bên phải (78,3%), bên trái (17,4%) và hai bên (4,3%). Đặc điểm rung giật nhãn cầu khi làm nghiệm pháp Dix-Halpike bao gồm thời gian tiềm: 3,43±1,34 giây, thời gian rung giật nhãn cầu: 9±2,71 giây. Điểm T-Score trung bình là -2,73±0,71 trong đó có đến 47,8% bệnh nhân loãng xương (T-Score: < -2,5); 43,5% bệnh nhân thừa xương (T-Score: -1 đến -2,5) và 8,7% bệnh nhân có mật độ xương bình thường (T-Score > -1). **Kết luận:** BPPV là một bệnh lý thường

gặp đặc biệt ở nữ giới (78,3%), có 69,6% bệnh nhân đã có nhiều đợt tái phát trong tiền sử. Một số bệnh lý kèm theo thường gặp bao gồm: Tăng huyết áp, ĐTĐ, rối loạn mỡ máu, béo phì, loãng xương.

**Từ khóa:** Lâm sàng, cận lâm sàng, chóng mặt tư thế kích phát lạnh tính.

### SUMMARY

#### CLINICAL AND SUBCLINICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH BENIGN PAROXYSMAL POSITIONAL VERTIGO

**Background:** Description of some clinical and subclinical characteristics in patients with benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). **Objective:** 23 patients with BPPV were treated in Neurology Department of Cua Dong General Hospital and Neurology Center of Bach Mai Hospital from February 2022 to October 2022. **Method:** Cross - sectional study. **Result:** The average age of patients with BPPV was 66.50±12.30, female accounting for 78.3%, percentage of patients with relapses of 69.6%, average BMI: 22.37±1.60. Up to 91.4% of patients with BPPV were primary. Some common medical histories and pathologies included: dyslipidemia (60.9%), type 2 diabetes (43.5%), hypertension (44.0%), anxiety disorders- depression (39.1%). Lesions were more common on the right side (78.3%), on the left (17.4%) and on both sides (4.3%). Features of nystagmus when doing Dix-Halpike test include latency duration: 3.43±1.34 seconds, nystagmus duration: 9±2.71 seconds. The average T-Score was -2.73±0.71 in which 47.8% of the patients had osteoporosis (T-Score: < -2.5); 43.5% of patients had osteopenia (T-Score: -1 to -2.5) and 8.7% of patients had normal bone density (T-Score > -1). **Conclusion:** BPPV is a common disease, especially in female (78.3%), with 69.6% of patients having many

<sup>1</sup>Bệnh Viện Đa khoa Cửa Đông Nghệ An

<sup>2</sup>Trung tâm Thần kinh Bệnh viện Bạch Mai

<sup>3</sup>Đại học Y Hà Nội

<sup>4</sup>Đại học Y Dược Đại học Quốc gia HN.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Quân

Email: Bsquantk@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 28.11.2022

Ngày duyệt bài: 2.12.2022