

Vai trò của nồng độ kháng thể igg tổng số trên bệnh nhân nhi nhiễm hiv tại Bệnh viện Nhi Trung Ương năm 2012

Đặng Vũ Phương Linh¹, Trần Mỹ Hoa¹, Đinh Thị Thanh¹, Vũ Thị Phương Nhung¹,
Lê Thanh Hải², Nguyễn Văn Lâm², Phạm Việt Hùng²

Tóm Tắt:

Tỷ lệ trẻ em nhiễm HIV được điều trị được tìm thấy cao hơn so với người lớn, và nồng độ IgG toàn phần được tìm thấy cao bất thường trên bệnh nhân nhiễm HIV, do đó nghiên cứu muốn xác định mối liên quan giữa nồng độ IgG và một số marker lâm sàng và cận lâm sàng của trẻ nhiễm HIV. Nghiên cứu bệnh chứng trên 68 trẻ nhiễm HIV được điều trị tại bệnh viện Nhi Trung ương năm 2012. Kết quả chỉ ra rằng nồng độ IgG trong huyết thanh có mối tương quan tỷ lệ nghịch với số lượng tế bào lympho T CD4 ($\rho = -0,34$; $P < 0,01$) và thời gian điều trị ($\rho = -0,209$, $P = 0,04$). Tuy nhiên, nồng độ IgG lại có mối tương quan tỷ lệ thuận với độ tuổi bắt đầu điều trị ($\rho = 0,47$, $P < 0,01$).

Từ khóa: HIV, IgG, nhiễm trùng cơ hội, số lượng tế bào lympho T CD4, tải lượng virus, điều trị thuốc kháng virus ARV

Investigate the association between clinical markers, igg levels and treatment response in hiv infected children in Vietnam

Dang Vu Phuong Linh¹, Tran My Hoa¹, Dinh Thi Thanh¹, Vu Thi Phuong Nhung¹,
Le Thanh Hai², Nguyen Van Lam², Pham Viet Hung²

Abstract:

HIV infected children suffer from higher level of treatment failure compared to adults. Nonspecific increased IgG levels were found to be associated with treatment failure. Therefore, we would like to investigate the association between IgG levels and treatment response. The study was conducted a nested case-control study with clinical data collected from 68 HIV-infected children (35 treatment success and 33 treatment failure) enrolled at Vietnam National Children's Hospital, Vietnam from 2008-2012. The results showed that the IgG levels were inversely correlated with CD4 T cell counts ($\rho = -0,34$; $P < 0,01$) and the time of treatment ($\rho = -0,209$, $P = 0,04$). However, the IgG levels were positively correlated with the age to start treatment ($\rho = 0,47$, $P < 0,01$).

Keywords: HIV, immunoglobulin, opportunistic infections, CD4 T cell counts, HIV viral load, treatment response.

Tên tác giả

1 Trường Đại học Y tế Công cộng

2 Bệnh viện Nhi Trung ương

Đặt vấn đề

Năm 2016, trên thế giới có khoảng 2.1 triệu trẻ em nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), và có khoảng 6,500 trẻ em bị nhiễm HIV ở Việt Nam¹⁰. Quá trình lây nhiễm HIV ở trẻ em chưa được nghiên cứu nhiều và đáp ứng miễn dịch chống lại HIV ở trẻ em rất khác so với người lớn. Hiện nay trẻ em được điều trị ngay sau khi chẩn đoán có thể dẫn đến giảm tỉ lệ tử vong. Tuy nhiên khi trẻ em được điều trị bằng thuốc kháng virus ARV lại phải đối mặt với những vấn đề nghiêm trọng bao gồm tác dụng phụ của thuốc, tình trạng kháng thuốc, được cho là hậu quả sự phá huỷ hệ miễn dịch.

Một số nghiên cứu chỉ ra rằng hệ miễn dịch của trẻ em được hoạt hoá trên toàn hệ thống trong đó biểu hiện của hoạt hoá không đặc hiệu của tế bào lympho B chính là sự sản xuất kháng thể IgG, đây là kháng thể có ái lực thấp và không có khả năng bảo vệ cơ thể chống lại vi sinh vật gây bệnh³.

Một số sự thay đổi khác bao gồm sự xuất hiện bất thường của tế bào lympho B chưa trưởng thành đặc biệt trên bệnh nhân có tải lượng virus cao⁷. Bệnh nhân nhiễm HIV mặc dù suy giảm về kháng thể đặc hiệu nhưng lại tăng số lượng kháng thể không đặc hiệu. Người ta cho rằng sự xuất hiện của một số tế bào bất thường như tế bào lympho B CD27- chưa hoạt hoá hoàn toàn chịu trách nhiệm cho những kháng thể này². Mặc dù khi được điều trị với ARV, thuốc có thể ngăn chặn sự sao chép của virus HIV và làm giảm các tác động trực tiếp có liên quan đến

HIV¹, tuy nhiên sự hoạt hoá bất thường của hệ miễn dịch đặc biệt được chứng minh diễn ra sớm và có thể liên quan đến tiên lượng bệnh. Do đó chúng tôi mong muốn xác định vai trò của marker IgG này cụ thể là mối tương quan giữa nồng độ IgG trên trẻ bị nhiễm HIV với tuổi bắt đầu điều trị ARV, thời gian điều trị và số lượng tế bào lympho T CD4, nhiễm trùng cơ hội và đáp ứng điều trị.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế dưới dạng bệnh chứng, trong đó số liệu nghiên cứu được thu thập từ trẻ nhiễm HIV được chẩn đoán và theo dõi điều trị tại Bệnh Viện Nhi Trung Ương năm 2012. Trẻ được khám lâm sàng và được tư vấn định kì. Chúng tôi chỉ thu thập được mẫu huyết thanh của 33 trẻ không đáp ứng điều trị (KĐUĐT), và 35 trẻ đáp ứng điều trị (ĐUĐT) được lựa chọn ngẫu nhiên trong nhóm đáp ứng điều trị còn giữ huyết thanh. Không đáp ứng điều trị được định nghĩa theo Tổ chức Y tế thế giới WHO, là trẻ xuất hiện tải lượng virus trên 1000 copies/ml, ngược lại, trẻ đáp ứng điều trị nếu không xuất hiện thất bại về virus. Ngoài ra thất bại về miễn dịch nếu bệnh nhân có số lượng tế bào lympho T CD4 thấp hơn 350 tế bào/mm³ và thất bại lâm sàng nếu bệnh nhân có nhiễm trùng cơ hội giai đoạn 4. Tuy nhiên hiện nay theo hướng dẫn mới nhất của WHO, theo dõi điều trị sử dụng tải lượng virus do đó chúng tôi lựa chọn tải lượng virus để đánh giá thất bại điều trị.

Thu thập mẫu: Số liệu sẽ được thu thập từ hồ sơ bệnh án của bệnh nhân, mẫu máu được thu thập vào ống EDTA, sau đó được ly tâm để tách huyết thanh và được phân tích bằng máy miễn dịch tự động.

Biến số thu thập được bao gồm: tuổi bắt đầu điều trị, giới tính, số lượng tế bào lympho T CD4, tỷ lệ tế bào lympho T CD4, tải lượng virus HIV RNA, nhiễm trùng cơ hội (NTCH).

Biến đầu ra: nồng độ IgG được đo trong mẫu huyết thanh của trẻ nhiễm HIV.

Dữ liệu được nhập bằng phần mềm Excel và phân tích bằng phần mềm STATA 12.0. Kiểm định phi tham số, kiểm định Mann–Whitney và kiểm định chi-bình phương được sử dụng phân tích mối liên quan giữa các biến số trong nghiên cứu. Mối tương quan giữa các biến được phân tích bằng tương quan Spearman và mô hình hồi quy logistic với mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Nghiên cứu đã được thông qua hội đồng Y đức của Trường Đại học Y tế công cộng, mã số 015-261/DD-YTCC.

Kết quả:

Bảng 1: Mối liên quan giữa một số đặc điểm cận lâm sàng và đáp ứng điều trị (NTCH: Nhiễm trùng cơ hội)

	ĐUĐT (n=35)	KĐUĐT (n=33)	p
Tuổi bắt đầu điều trị Trung vị (KTV)	4,2 (2,7; 5,7)	4,2 (4,0;6,7)	0,11*
Số lượng tế bào CD4 Trung vị (KTV)	258 (114; 585)	103,5 (46; 268)	<0,01*
Tỷ lệ tế bào CD4 (Trung vị (KTV))	8,7 (6,8; 19,0)	7 (3,5; 17,0)	<0,01*
Tải lượng virus HIV RNA Trung vị (KTV)	<50 (<50; 500)	145.000 (67.500; 740.000)	<0,01*
Nồng độ IgG Trung vị (KTV)	1,3 (1,1; 1,8)	2,6 (2,0; 4,4)	<0,01*
Giới tính n (%)	15 (42,9)	20 (57,1)	0,05**
Nhiễm trùng cơ hội n (%)	40(69%)	18(31%)	0,26**

*Kiểm định Mann Whitney; ** Kiểm định chi bình phương

Bảng 1 cho thấy có tất cả 68 trẻ em nhiễm HIV, trong đó có 33 trẻ không đáp ứng điều trị và 35 trẻ đáp ứng điều trị. Trẻ thuộc nhóm

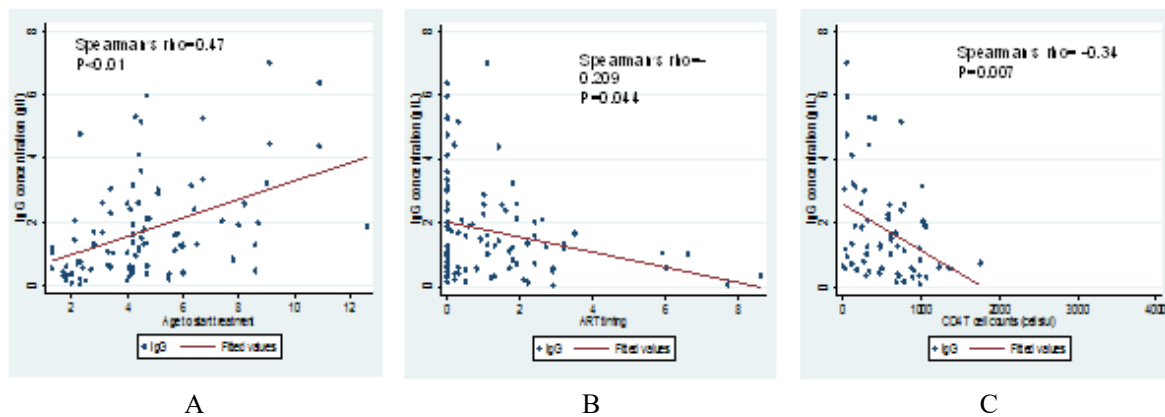
KĐUĐT có số lượng tế bào lympho T CD4 và tỉ lệ % CD4 thấp hơn so với nhóm ĐUĐT. Bên cạnh đó, tải lượng virus HIV RNA của nhóm KĐUĐT cao hơn so với nhóm ĐUĐT tại thời điểm bắt đầu điều trị.

Bảng 2:Mối tương quan giữa nồng độ IgG và NTCH và đáp ứng điều trị trên bệnh nhân nhi nhiễm HIV

Yếu tố	OR	KTC 95%	P
NTCH	0,06	0,01-0,54	<0,01
Đáp ứng điều trị	0,11	0,03-0,19	0,01

Kết quả phân tích hồi quy logistic cho thấy mối tương quan giữa nồng độ IgG trong huyết thanh và tỷ lệ nhiễm trùng cơ hội và đáp ứng điều trị. Nồng độ IgG của nhóm trẻ không có NTCH thấp hơn 0,06 lần so với những trẻ có NTCH; tương tự như vậy nồng độ IgG của trẻ ĐUĐT thấp hơn 0,11 lần so với trẻ trong nhóm KĐUĐT (Bảng 2)

Hình 1: Mối tương quan giữa nồng độ IgG với tuổi bắt đầu điều trị (Age to start treatment) (A), thời gian điều trị ART (ART timing)(B) và số lượng CD4 (CD4 T cell counts)(C)



Nồng độ IgG trong huyết thanh có mối tương quan tỷ lệ nghịch với số lượng tế bào lympho T CD4 (Spearman's rho=-0,34; P < 0,01) và thời gian điều trị ART (Spearman's rho=-0,209, P=0,04) (Hình 1),Tuy nhiên, nồng độ IgG lại có mối tương quan tỷ lệ thuận với độ tuổi bắt đầu điều trị (Spearman's rho=0,47, P<0,01).

Bàn luận

Số lượng tế bào lympho T CD4, tỉ lệ tế bào lympho T CD4 và tải lượng virus HIV được tìm thấy sự cao hơn trên nhóm đáp ứng miễn dịch so nhóm không đáp ứng điều trị, Việc theo dõi số lượng và tỷ lệ tế bào lympho T CD4 đang được sử dụng như là một thước đo chuẩn trong việc theo dõi điều trị trên cả người lớn và trẻ em⁶,

Lewis và cộng sự chỉ ra rằng sự phục hồi của tế bào lympho T CD4 nói chung, đặc biệt là tế bào T còn non sau khi bắt đầu quá trình điều trị, có liên quan đến thời gian nhiễm bệnh. Chúng tôi cũng chỉ ra rằng sự suy giảm số lượng tế bào T CD4 diễn ra trước khi bắt đầu điều trị và mức độ suy giảm có thể liên quan đến việc đáp ứng điều trị. Tải lượng virus HIV RNA thực sự là một marker tốt trong việc dự đoán đáp ứng điều trị và một số tác giả cho rằng tải lượng virus có thể là một marker tốt hơn so với số lượng tế bào lympho T CD4 trong việc tiên lượng điều trị⁸.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ của IgG trong nhóm KĐUĐT cao hơn so với nhóm ĐUĐT tại thời điểm trước khi điều trị, chúng tôi cho rằng hoạt hoá miễn dịch diễn ra từ rất sớm. Sau

điều trị, nồng độ IgG là giảm có ý nghĩa thống kê trên cả hai nhóm. Sự gia tăng nồng độ IgG trên bệnh nhân nhiễm HIV cũng được tìm thấy trên một số nghiên cứu khác và có mối tương quan với tiến triển của bệnh. Tương tự như vậy, Lyamyua và cộng sự cũng chỉ ra rằng nồng độ kháng thể trên những trẻ có tải lượng virus cao cao hơn những trẻ có tải lượng virus thấp⁵. Quá trình tăng sản xuất kháng thể IgG có thể do tác động trực tiếp hoặc gián tiếp của virus HIV thông qua việc tăng sinh một số yếu tố nhất định, Tuổi khi bắt đầu điều trị cũng được tìm thấy có mối tương quan với nồng độ IgG, chúng tỏ rằng trẻ em bắt đầu điều trị ở độ tuổi lớn hơn có thể gặp khó khăn trong bình thường hóa sự hoạt hoá của hệ miễn dịch, do đó trẻ em nên bắt đầu điều trị sớm nhất có thể để có khả năng hồi phục miễn dịch tốt nhất.

Chúng tôi cũng tìm được mối tương quan giữa nồng độ IgG và thời gian điều trị, chúng tỏ rằng thuốc kháng virus ARV có thể làm giảm nồng độ của kháng thể miễn dịch, Một số nghiên cứu cũng chỉ ra sự suy giảm nồng độ IgG khi được điều trị với ART và sự suy giảm này có mối tương quan tỷ lệ nghịch với số lượng tế bào lympho T CD4.

Sự gia tăng nồng độ IgG cũng được tìm thấy trên những trẻ nhiễm trùng cơ hội, Trước khi bắt đầu điều trị, hầu hết bệnh nhân đều có ít nhất một bệnh nhiễm trùng cơ hội, tuy nhiên sau điều trị, chỉ có trẻ em nhóm ĐUĐT giảm được tỉ lệ nhiễm trùng cơ hội, Ở những người khỏe mạnh bình thường, hệ thống miễn dịch phản ứng với những nhiễm trùng bằng cách kích hoạt các tế bào từ miễn dịch thu được nhằm đáp ứng miễn dịch đặc hiệu, Do đó, có

thể dự đoán nồng độ IgG sẽ tăng khi bệnh nhân bị nhiễm các tác nhân gây bệnh, tuy nhiên, việc tăng nồng độ IgG trong nghiên cứu của chúng tôi không có vai trò trong việc loại bỏ nhiễm trùng cơ hội, sự gia tăng của IgG có thể là kết quả từ sự phản ứng bất thường của hệ thống miễn dịch giống như là hậu quả của sự đồng nhiễm, Và đồng nhiễm có thể dẫn đến những biến chứng tiếp theo của đáp ứng miễn dịch.

Một số hạn chế của nghiên cứu như số lượng mẫu trong nghiên cứu còn ít, do đó cần nghiên cứu với số lượng mẫu lớn hơn để có thể có những kết luận cụ thể về mối tương quan này. Chúng tôi kỳ vọng rằng nồng độ IgG có mối tương quan với thất bại điều trị, do đó, nếu sử dụng được IgG có khả năng tiên lượng điều trị sẽ là một kết quả cực kỳ quan trọng trong thực hành lâm sàng.

Kết luận

Nồng độ IgG tổng số có mối liên quan với đáp ứng điều trị trên bệnh nhân nhiễm HIV, do đó có thể sử dụng theo dõi nồng độ này để tiên lượng đáp ứng điều trị.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đối với Quỹ Nafosted mã số 106-YS.02-2014.22, Bộ Khoa học và Công nghệ. Chúng tôi xin cảm ơn Đặng Minh Điềm, Nguyễn Mạnh Tiến, Nguyễn Hữu Thế Tùng, Trần Thị Anh, Nguyễn Anh Dũng vì những đóng góp quý giá của bạn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Infants and Children: Towards Universal Access: Recommendations for a Public Health Approach: 2010 Revision, WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, Geneva 2010.
2. Cagigi A, Du L, Dang LV, Grutzmeier S, Atlas A, Chiodi F, et al, CD27(-) B-cells produce class switched and somatically hyper-mutated antibodies during chronic HIV-1 infection, PLoS One, 2009;4⁵:e5427, doi: 10,1371/journal.pone.0005427, PubMed PMID: 19412542; PubMed Central PMCID: PMC2671610.
3. Dang LV, Nilsson A, Ingelman-Sundberg H, Cagigi A, Gelinck LB, Titanji K, et al, Soluble CD27 induces IgG production through activation of antigen-primed B cells, J Intern Med, 2012;271³:282-93, doi: 10,1111/j.1365-2796,2011,02444,x, PubMed PMID: 21917027.
4. Fru FS, Chiabi A, Nguetack S, Mah E, Takou V, Bogne JB, et al, Baseline demographic, clinical and immunological profiles of HIV-infected children at the Yaounde Gynaeco-Obstetric and Pediatric hospital, Cameroon, Pan Afr Med J, 2014;17:87, doi: 10,11604/pamj,2014,17,87,3264, PubMed PMID: 25452833; PubMed Central PMCID: PMC2671610.
5. Lyamuya EF, Matee MI, Kasubi M, Scheutz F, Immunoglobulin profile in HIV-1 infected children in Dar es Salaam, East Afr Med J, 1999;76⁷:370-5, PubMed PMID: 10520363.
6. O’Gorman MR, Zijenah LS, CD4 T cell measurements in the management of antiretroviral therapy--A review with an emphasis on pediatric HIV-infected patients, Cytometry B Clin Cytom, 2008;74 Suppl 1:S19-26, doi: 10,1002/cyto.b,20398, PubMed PMID: 18228562.
7. Pensiero S, Galli L, Nozza S, Ruffin N, Castagna A, Tambussi G, et al, B-cell subset alterations and correlated factors in HIV-1 infection, AIDS, 2013;27⁸:1209-17, doi: 10,1097/QAD,0b013e32835edc47, PubMed PMID: 23343911.
8. Pham HV, Ishizaki A, Nguyen LV, Phan CT, Phung TT, Takemoto K, et al, Two-year outcome of first-line antiretroviral therapy among HIV-1 vertically-infected children in Hanoi, Vietnam, Int J STD AIDS, 2015;26¹¹:821-30, doi: 10,1177/0956462414556328, PubMed PMID: 25332224.
9. Takarinda KC, Harries AD, Shiraishi RW, Mutasa-Apollo T, Abdul-Quader A, Mugurungi O, Gender-related differences in outcomes and attrition on antiretroviral treatment among an HIV-infected patient cohort in Zimbabwe: 2007-2010, Int J Infect Dis, 2015;30:98-105, doi: 10,1016/j.ijid,2014,11,009, PubMed PMID: 25462184; PubMed Central PMCID: PMC2671610.
10. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), Fact Sheet July 2017: Global HIV Statistics, 2017.