

ĐẶC ĐIỂM TẾ BÀO LYMPHO T VÀ DƯỚI NHÓM Ở TRẺ EM NHIỄM HIV

Nguyễn Thanh Bình^{1,2,✉}, Nguyễn Thị Duyên^{1,2}, Nguyễn Văn Lâm²

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung ương

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên trên 20 bệnh nhân từ 2,5 tháng đến 12,5 tuổi được chẩn đoán nhiễm HIV-1 mới tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2014 - 2017. Kết quả cho thấy số lượng và tỷ lệ % tế bào lympho TCD4 giảm, chỉ số CD4/CD8 giảm. Các tế bào dưới nhóm của lympho TCD4 như Th1, Th2, Th17 giảm hơn so với bình thường, riêng tế bào Treg có số lượng không thay đổi. Số lượng và tỷ lệ % tế bào lympho TCD8 và % lympho TCD8 hoạt hóa đều tăng. Số lượng các tế bào lympho TCD4 và dưới nhóm (Th1, Th2, Th17, Treg), lympho TCD8 đều có liên quan tỷ lệ nghịch với tuổi được phát hiện bệnh. Tuy nhiên, các chỉ số này không khác nhau giữa 2 giới ở trẻ em nhiễm HIV-1.

Từ khóa: HIV-1, tế bào lympho TCD4, tế bào lympho TCD8, Bệnh viện Nhi Trung ương.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

HIV (Human Immunodeficiency Virus) là virus gây nên hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải ở người (AIDS – Acquired Immunodeficiency Syndrome), làm cho cơ thể mất sức đề kháng với các tác nhân gây bệnh.¹ Xuất hiện từ năm 1980, HIV- AIDS nhanh chóng trở thành đại dịch và là mối hoảng sợ của loài người.² Theo UNAIDS, cho đến tháng 12 năm 2015, toàn thế giới có khoảng 36,7 triệu người đang phải sống chung với HIV; 2,1 triệu ca nhiễm mới trong năm 2015. Mỗi năm có hơn 1 triệu người chết vì AIDS.³

Khi vào cơ thể người, HIV sẽ xâm nhập và nhân lên trong nhiều loại tế bào nhưng chủ yếu là tế bào lympho TCD4, là tế bào có thẩm quyền miễn dịch rất quan trọng cho cả đáp ứng miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu. Các tế bào TCD4 bị suy giảm số lượng dẫn tới suy giảm tình trạng miễn dịch của cơ thể. Bệnh nhân dễ bị nhiễm khuẩn đặc biệt các nhiễm trùng cơ hội và tăng nguy cơ phát triển các bệnh lý ác tính.

Nhờ khả năng biến đổi kháng nguyên và tiến hoá liên tục nên HIV có thể trốn thoát miễn dịch. Do vậy, việc dự phòng, kiểm soát và điều trị HIV-AIDS vẫn là một thách thức đối với nhân loại.^{1,4}

Để hỗ trợ trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh nhân nhiễm HIV, một trong những chỉ số quan trọng đó là đếm số lượng các tế bào lympho đặc biệt lympho TCD4 và TCD8 máu ngoại vi cùng với xét nghiệm kháng thể, đo tải lượng virus...⁵ Trên thế giới cũng như Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu về các loại tế bào này. Tuy nhiên việc khảo sát các tế bào dưới nhóm của lympho TCD4 như Th1, Th2, Th17, Treg, Tfh... ở bệnh nhân nhiễm HIV chưa được điều trị đặc biệt là ở trẻ em thì hầu như chưa có. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu “Khảo sát đặc điểm các tế bào lympho T và dưới nhóm ở trẻ em nhiễm HIV-1 chưa được điều trị thuốc kháng virus tại Bệnh viện Nhi Trung ương”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Bệnh nhân nhiễm HIV đến khám tại phòng khám ngoại trú, Trung tâm Bệnh Nhiệt đới, Bệnh viện Nhi Trung ương.

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Bình

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenthanhbinh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 11/04/2023

Ngày được chấp nhận: 25/04/2023

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân từ 1 tháng đến 16 tuổi được chẩn đoán nhiễm HIV-1 mới.
- Chưa được điều trị ARV.
- Bệnh nhân/người giám hộ đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân dùng thêm thuốc tăng cường miễn dịch trong vòng 6 tháng.
- Bệnh nhân suy dinh dưỡng.
- Đang mắc các bệnh lý huyết học, miễn dịch khác (Suy tủy, suy giảm MD bẩm sinh).

2. Phương pháp**Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu

20 bệnh nhân.

Các chỉ số và biến số nghiên cứu

- + Số lượng các tế bào Lympho T, TCD4, TCD8, Th1, Th2, Th17, Treg
- + Tỷ lệ % TCD4, Tỷ lệ % TCD8, Tỷ lệ TCD4/TCD8, Th1/TCD4, Th2/TCD4.

Kỹ thuật nghiên cứu

- + Mỗi bệnh nhân được lấy 2ml máu ngoại vi, chống đông bằng EDTA.
- + Số lượng và tỷ lệ các tế bào miễn dịch được xác định bằng kỹ thuật Flowcytometry trên máy BD FACS Canto-II dựa trên các marker bề

mặt đặc hiệu dùng phần mềm BD FACS Diva.

Lympho TCD4: CD45RA+CD3+CD4+

Lympho Th1: CD4+CCR4-CXCR3+CCR6-

Lympho Th2: CD4+CCR4+CXCR3-CCR6-

Lympho Th17: CD4+CCR4+CXCR3-CCR6+

Lympho Treg: CD4+CD25+CD127-

Lympho TCD8: CD45RA+CD3+CD8+

Lympho TCD8 hoạt hóa: CD38+ HLA-DR+CD8+

Thời gian, địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ năm 2014 đến năm 2017 tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Xử lý số liệu

- Tất cả các số liệu được nhập liệu vào Excel, làm sạch, sau đó được thống kê phân tích trên mềm SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua HĐĐĐ Bệnh viện Nhi Trung ương số NHP-RICH-14-011. Thông tin bệnh nhân được mã hóa và giữ bí mật.

III. KẾT QUẢ**1. Phân bố tuổi, giới của đối tượng nghiên cứu**

Đối tượng tham gia nghiên cứu gồm 20 bệnh nhân, 12 nam và 8 nữ, tuổi trung bình là 5,3 tuổi (cao nhất là 12,5 tuổi, thấp nhất 2,5 tháng tuổi).

2. Đặc điểm một số tế bào lympho ở bệnh nhân

Bảng 1. Số lượng và tỷ lệ % một số tế bào lympho và dưới nhóm

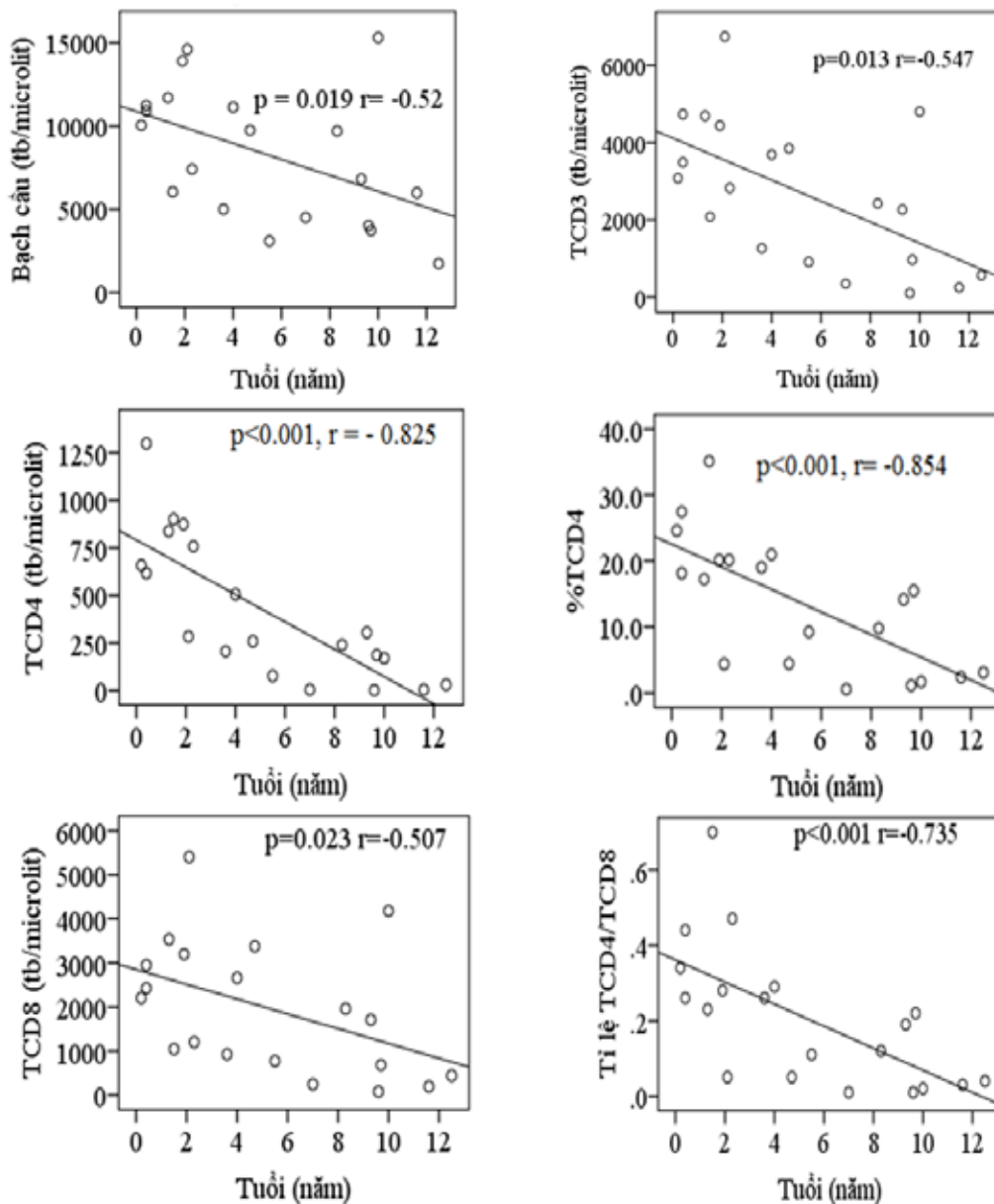
Chỉ số	Bệnh nhân	Bình thường*
	Mean (Min – Max), n = 20	Mean (Min – Max), n = 20
Lympho TCD4	Số lượng (tế bào/ μ L)	410 (1 – 1299)
	Tỷ lệ %	13,4 (1,0 – 35,0)
		1050 (693 – 2688)
		29,5 (19,6 – 54,9)

Chỉ số	Bệnh nhân	Bình thường*
	Mean (Min – Max), n = 20	Mean (Min – Max), n = 20
Lympho TCD8	Số lượng (tế bào/ μ L)	1959 (80 – 5405)
	% TCD8	72,8 (42,0 – 88,0)
	% TCD8 hoạt hoá	53,1 (26,1 – 75,4)
Tỷ lệ TCD4/TCD8	0,21 (0,01 – 0,70)	1,03 (0,45 – 2,34)
Số lượng Lympho Th1 (tế bào/ μ L)	46 (0 – 218)	136 (74 – 220)
Số lượng Lympho Th2 (tế bào/ μ L)	23 (0 – 70)	822 (413 – 2196)
Số lượng Lympho Th17 (tế bào/ μ L)	16 (0 – 83)	109 (51 – 192)
Số lượng Lympho Treg (tế bào/ μ L)	42 (0 – 146)	48 (16 – 94)

* *Xiuqiong Bi và CS.*⁷

- Số lượng và tỷ lệ % lympho TCD4, số lượng các tế bào dưới nhóm của lympho TCD4 (Th1, Th2, Th17, Treg) ở bệnh nhân nhiễm HIV

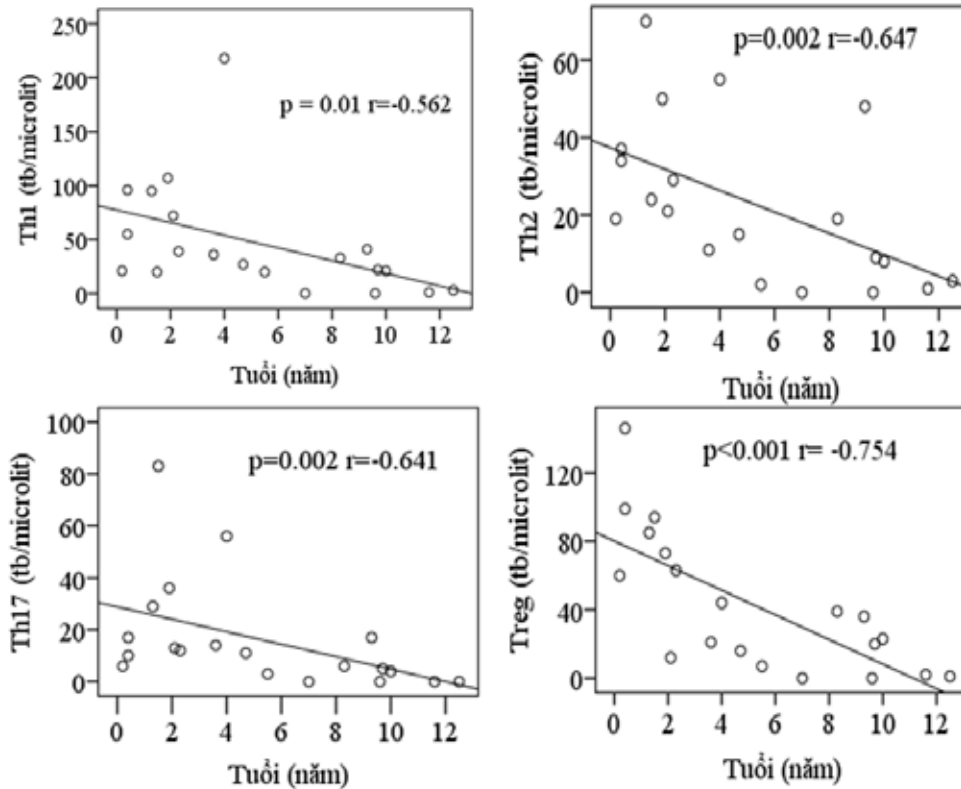
thấp hơn so với trẻ bình thường. Số lượng và tỷ lệ % lympho TCD8 bình thường, tỷ lệ TCD4/TCD8 giảm.



Biểu đồ 1. Mối liên quan giữa tế bào lympho T, lympho TCD4, lympho TCD8 với tuổi.

Ở nhóm bệnh nhân HIV, các chỉ số số lượng bạch cầu, số lượng tế bào lympho T, lympho TCD4, % lympho TCD4, số lượng lympho TCD8,

tỷ lệ TCD4/TCD8 ở lứa tuổi nhỏ đều cao hơn so với lứa tuổi lớn có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 2. Mối liên quan giữa các tế bào dưới nhóm Lympho TCD4 với tuổi.

Số lượng các tế bào dưới nhóm lympho TCD4 là Th1, Th2, Th17 và Treg ở lứa tuổi nhỏ cao hơn ở lứa tuổi lớn có ý nghĩa thống kê.

Bảng 2. Mối liên quan giữa một số tế bào miễn dịch và giới

Chỉ số	Nam (n = 12) Mean ± SD	Nữ (n = 8) Mean ± SD	p	
Bạch cầu	10125 ± 4041	5625 ± 2187	0,203	
Lympho T	3441 ± 1843	1532 ± 1298	0,397	
Lympho TCD4	Số lượng (tế bào/ μ L)	485 ± 388	298 ± 342	0,610
	Tỷ lệ %	13,5 ± 9,4	13,4 ± 11,4	0,651
Lympho TCD8	Số lượng (tế bào/ μ L)	2576 ± 1456	1034 ± 1024	0,271
	% TCD8	74,3 ± 6,4	70,4 ± 16,0	0,029
	% TCD8 hoạt hoá	58,3 ± 14,3	45,5 ± 11,4	0,845
Tỷ lệ CD4/CD8	0,19 ± 0,14	0,23 ± 0,24	0,180	
Số lượng Lympho Th1 (tế bào/ μ L)	64 ± 61	21 ± 14	0,023	

Chỉ số	Nam (n = 12) Mean ± SD	Nữ (n = 8) Mean ± SD	p
Số lượng Lympho Th2 (tế bào/ μ L)	30 ± 22	11 ± 10	0,025
Số lượng Lympho Th17 (tế bào/ μ L)	16 ± 17	16 ± 27	0,543
Số lượng Lympho Treg (tế bào/ μ L)	53 ± 44	28 ± 33	0,403

Các thông số miễn dịch tế bào ở trẻ nhiễm HIV-1 hầu như không có sự khác biệt giữa 2 giới, ngoại trừ tỷ lệ phần trăm tế bào lympho TCD8, số lượng tế bào Th1 và Th2 ở nam cao hơn ở nữ có ý nghĩa thống kê, tương ứng với $p = 0,029$, $p = 0,023$ và $p = 0,025$.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình của trẻ em khi phát hiện là 5,3 tuổi, trong đó bệnh nhân nhỏ nhất là 2,5 tháng tuổi, lớn nhất là 12,5 tuổi. Kết quả của chúng tôi tương tự như kết quả của một nghiên cứu lớn, đa trung tâm tại Tây Phi, phân tích 4808 trẻ nhiễm HIV-1 được phát hiện và khởi động điều trị ARV ở độ tuổi trung bình là 5,6 tuổi.⁶ Trong 20 bệnh nhân lựa chọn vào nghiên cứu, có 12 bệnh nhân nam và 8 bệnh nhân nữ, tỷ lệ nam chiếm 60%. Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của Sophie Desmonde, tỷ lệ nam nhiễm HIV dao động từ 50,9% đến 57,6%.⁶ Nghiên cứu của Xiuqiong Bi trong 31 trẻ em nhiễm HIV ở Việt Nam, tỷ lệ nam: nữ là 17/14.⁷ Ở trẻ em bị nhiễm HIV, đường lây truyền chủ yếu là từ mẹ sang con, do đó tỷ lệ nam: nữ nhiễm HIV sẽ tương đương nhau.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng tế bào lympho TCD4 của bệnh nhân HIV trước điều trị ARV trung bình là 410 tế bào (dao động từ 1 – 1299 tế bào/ μ L); tỷ lệ phần trăm tế bào lympho TCD4 là 13,4% (dao động từ 1 – 35%). Số lượng và tỷ lệ % lympho TCD4 ở bệnh nhân HIV giảm thấp hơn so với trẻ bình thường không bị nhiễm HIV. Kết quả này tương

tự như kết quả nghiên cứu của rất nhiều tác giả khác. Xiuqiong Bi và cộng sự cho thấy lympho TCD4 ở trẻ bị nhiễm HIV là 698 tế bào/ μ L (97 – 1784), tỷ lệ phần trăm lympho TCD4 là 22,1% (3,6 – 44,5), khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm trẻ bình thường không bị nhiễm HIV.⁷ Nghiên cứu 4808 bệnh nhân HIV tại Tây Phi cho biết số lượng tế bào lympho TCD4 trước khi bệnh nhân được điều trị ARV trung bình là 431 tế bào/ μ L (197 – 762).⁶ Daan W. Notermans và cộng sự tại Hà Lan thấy lympho TCD4 trung bình của bệnh nhân HIV trước điều trị ARV là 170 (127 – 230).⁸ Sự giảm số lượng lympho TCD4 được xem là đặc điểm của HIV/AIDS. Bất kể tế bào nào có thụ thể CD4 trên bề mặt đều là tế bào đích của virus HIV, trong đó lympho TCD4 chiếm nhiều nhất. Các tế bào dưới nhóm của lympho TCD4 là Th1, Th2, Th17 đều giảm rõ rệt ở bệnh nhân HIV chưa được điều trị thuốc kháng virus. Kết quả này tương tự như kết quả của Xiuqiong Bi cho thấy các dưới nhóm của tế bào lympho TCD4 đều giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm trẻ bình thường không nhiễm HIV.⁷ Tuy nhiên, số lượng tế bào số lượng các tế bào lympho T hiệu ứng trong nghiên cứu của chúng tôi đều thấp hơn nhóm HIV (+) không được điều trị thuốc kháng HIV trong nghiên cứu của Xiuqiong Bi. Cụ thể, số lượng Th1/Th2/Th17 trong nghiên cứu của chúng tôi là 46/33/16, trong khi 31 bệnh nhân HIV(+) chưa có can thiệp ARV của tác giả Xiuqiong Bi, số lượng này là 80/537/45. Sự khác biệt này có thể do tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân của chúng tôi khác với tác giả Bi. Số

lượng tế bào Treg trong nghiên cứu của chúng tôi dường như không giảm so với nhóm trẻ bình thường khoẻ mạnh của Xiuqiong Bi. Cũng trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy số lượng tế bào lympho TCD8 trung bình là 1959 (80 – 5405) tế bào/ μ l, tỷ lệ tế bào TCD8 chung trung bình là 72,8% (42,0 – 88,0), tỷ lệ tế bào lympho TCD8 hoạt hoá trung bình là 53,1% (26,1 – 75,4), đều cao hơn so với trẻ bình thường khoẻ mạnh của tác giả Xiuqiong Bi.⁷ Nghiên cứu của Daan W. Notermans thấy lympho TCD8 ở bệnh nhân HIV trước điều trị ARV trung bình là 960 (627 – 1300).⁹ Kết quả này cũng tương tự như kết quả của Phan Bích Liên, nhận thấy số lượng lympho TCD8 ở nhóm HIV là 1241 ± 462 tế bào/ μ l tăng cao so với nhóm bình thường là 682 ± 233 tế bào/ μ l với ($p < 0,001$).⁹

Biểu đồ 1 và 2 cho thấy số lượng số lượng lympho T, TCD4, % TCD4, TCD8, tỷ lệ CD4/CD8, số lượng Th1, Th2, Th17 và Treg đều có mối tương quan tỷ lệ nghịch với tuổi, có ý nghĩa thống kê với tất cả các giá trị p đều nhỏ hơn 0,05. Ở lứa tuổi nhỏ hơn 2 tuổi, các bệnh nhân nhiễm HIV có chỉ số tế bào miễn dịch cao hơn so với các bệnh nhân ở lứa tuổi lớn hơn. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Xiuqiong Bi ở trẻ em bị nhiễm HIV chưa điều trị ARV, Bi cũng nhận thấy các chỉ số tế bào miễn dịch có tương quan tỷ lệ nghịch với tuổi.⁷ Điều này có thể do trẻ em bị nhiễm HIV chủ yếu là từ mẹ sang con, do đó hầu hết các bệnh nhân có thể có tình trạng nhiễm HIV từ khi sinh ra. Độ tuổi càng lớn, khoảng thời gian nhiễm HIV của trẻ càng dài, lượng tế bào lympho TCD4 sẽ giảm dần. Trong nghiên cứu của Xiuqiong Bi cũng nhận thấy đặc điểm này ở trẻ nhiễm HIV không giống như ở nhóm trẻ khoẻ mạnh. Các chỉ số tế bào lympho ở trẻ khoẻ mạnh không có sự khác biệt theo tuổi.⁷ Tuy nhiên, Bi chỉ nghiên cứu trên 20 trẻ khoẻ mạnh, do đó có thể không đại diện cho toàn thể trẻ em.

Bảng 2 cho thấy các thông số tế bào lympho ở trẻ nhiễm HIV-1 hầu như không có sự khác biệt giữa 2 giới, ngoại trừ tỷ lệ phần trăm tế bào lympho TCD8 và số lượng Th1 và Th2 ở nam cao hơn ở nữ có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, do số lượng mẫu của nghiên cứu còn hạn chế, chỉ có 8 bệnh nhân nữ và 12 bệnh nhân nam, do đó kết quả này chỉ có tính chất tham khảo, cần các nghiên cứu sâu hơn. So sánh các nghiên cứu trước đây, chúng tôi nhận thấy các kết quả cũng không thống nhất. Theo tác giả Phan Bích Liên, nghiên cứu trên 200 bệnh nhân HIV người lớn, nhận thấy số lượng trung bình lympho TCD8 và tỷ lệ TCD8/TCD3 ở nam cao hơn ở nữ ($p < 0,05$). Tỷ lệ TCD4/TCD8 ở nam lại thấp hơn ở nữ. Tác giả Arianna R. Means tại Mỹ nhận thấy, lympho TCD4 ở nữ bị HIV chưa điều trị cao hơn ở nam, trung bình cao hơn từ 51 – 76 tế bào/ mm^3 .¹⁰

V. KẾT LUẬN

Quan nghiên cứu trên 20 bệnh nhân nhiễm HIV-1 từ 2,5 tháng tuổi đến 12,5 tuổi cho thấy số lượng và tỷ lệ % tế bào lympho TCD4 giảm, chỉ số TCD4/TCD8 giảm. Các tế bào dưới nhóm của lympho T như Th1, Th2, Th17 giảm hơn so với bình thường. Riêng tế bào Treg có số lượng không thay đổi. Số lượng và tỷ lệ % TCD8 và % TCD8 hoạt hóa đều tăng. Các tế bào lympho TCD4 và dưới nhóm (Th1, Th2, Th17, Treg), lympho TCD8 đều liên quan tỷ lệ nghịch với tuổi. Thời điểm bệnh nhân được chẩn đoán càng lớn các tế bào lympho càng giảm. Các chỉ số tế bào lympho không khác nhau giữa 2 giới ở trẻ em nhiễm HIV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bernd Sebastian Kamps, Christian Hoffman, Jurgen K. Rockstroh. HIV Medicine. *Flying Publisher*. 2007.
2. AIDS.gov (2016). A timeline of HIV/AIDS.

3. UNAIDS (2016). Global AIDS update 2016.
4. B. Walker, A. McMichael. The T-cell response to HIV. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(11).
5. J. Parathyras, S. Gebhardt, R. Hillermann-Rebello, et al. A pharmacogenetic study of CD4 recovery in response to HIV antiretroviral therapy in two South African population groups. *J Hum Genet.* 2009; 54(5): 261-265.
6. S. Desmonde, F. Dicko, F. Koueta, et al. Association between age at antiretroviral therapy initiation and 24-month immune response in West-African HIV-infected children. *AIDS.* 2014; 28(11): 1645-1655.
7. X. Bi, A. Ishizaki, L. V. Nguyen, et al. Impact of HIV Infection and Anti-Retroviral Therapy on the Immune Profile of and Microbial Translocation in HIV-Infected Children in Vietnam. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(8).
8. Daan W. Notermans. Immune Reconstitution after 2 Years of Successful Potent Antiretroviral Therapy in Previously Untreated Human Immunodeficiency Virus Type 1–Infected Adults. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10479130>.
9. Phan Bích Liên. Nghiên cứu số lượng lympho T: CD4, CD8, CD3 ở người bình thường và sự biến đổi của chúng ở bệnh nhân nhiễm HIV AIDS. Luận văn tiến sĩ Y học, Học viện Quân Y. 2005.
10. A. R. Means, K. A. Risher, E. L. Ujenez, et al. Impact of Age and Sex on CD4+ Cell Count Trajectories following Treatment Initiation: An Analysis of the Tanzanian HIV Treatment Database. *PLoS One.* 2016; 11(10): e0164148.

Summary

CHARACTERISTICS OF T LYMPHOCYTE AND THE SUBSETS OF PERIPHERAL BLOOD IN CHILDREN WITH HIV INFECTION

This is a cross-sectional study of 20 patients aged from 2.5 month-old to 12.5 years-old diagnosed with HIV-1 infection at National Children's Hospital from year 2014 to 2017. The results show that the cell count and percentage of TCD4 lymphocyte of peripheral blood and the CD4/CD8 decreased. The cell count of TCD4 lymphocytes and the subsets as Th1, Th2, and Th17 were also decreased while the Treg cell count was in the normal range. The cell count and percentage of TCD8 lymphocytes and active TCD8 peripheral blood lymphocytes increased. The cell count of all TCD4 lymphocytes and the subsets of TCD8 lymphocytes were inversely correlated with diagnosis age. There was no difference in the cell count of TCD4 lymphocytes and the subsets of TCD8 lymphocytes between male and female HIV-1 infected patients.

Keywords: HIV-1, TCD4 lymphocyte, TCD8 lymphocyte, National Children's Hospital.