

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

PHẠM THỊ NGÀ

NGHIÊN CỨU THAY ĐỔI MỘT SỐ CYTOKINE
VÀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH VẢY NÉN ĐỎ DA TOÀN
THÂN BẰNG METHOTREXATE

Ngành/Chuyên ngành: Nội khoa/Da liễu

Mã số: 9720107

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2023

Công trình được hoàn thành

tại Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược lâm sàng 108

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Đặng Văn Em
2. PGS.TS. Lê Hữu Doanh

Phản biện:

1. PGS.TS. Phạm Hoàng Khâm
2. TS Bùi Thị Vân

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Viện họp tại:
Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược Lâm sàng 108.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 20.....

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia Việt Nam
2. Thư viện Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vảy nến đỏ da toàn thân (VNĐDDT) 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, ảnh hưởng rất nhiều đến thẩm mỹ, tâm lý và chất lượng cuộc sống, là gánh nặng y tế cho gia đình và xã hội. 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 VNĐDDT nói riêng. Có thể sử dụng các cytokine này như những dấu hiệu theo dõi và điều trị hữu ích cho bệnh nhân vảy nến đỏ da toàn thân nói riêng và bệnh vảy nến nói chung. Một số sản phẩm thuốc sinh học được nghiên cứu và đưa vào ứng dụng điều trị trên lâm sàng như Infliximab-ức chế TNF- α , Sukinumab- ỨC CHẾ IL-17... Cho đến nay, trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về bệnh VNĐDDT, về các cytokine trước điều trị nhưng chưa có nghiên cứu nào về cytokine sau điều trị. Tại 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 nào nghiên cứu về mối liên quan của các cytokine (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , INF- γ) trong bệnh VNĐDDT ở bệnh nhân trước điều trị và sau điều trị bằng Methotrexate.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU:

Chúng tôi tiến hành đề tài “Nghiên cứu thay đổi một số cytokine và hiệu quả điều trị bệnh vảy nến đỏ da toàn thân bằng Methotrexate” với các mục tiêu sau:

1. Khảo sát một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh vảy nến đỏ da toàn thân điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương.

2. *Xác định một số nồng độ các cytokine: IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , INF- γ của bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân trước và sau điều trị bằng methotrexate.*

3. *Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân bằng Methotrexate.*

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân

1.1.1. Tình hình bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân

Tại Việt Nam, ở Bệnh viện Da liễu Trung ương từ năm 2008-2010 tỷ lệ bệnh vẩy nến đến khám chiếm 2,2%, tỷ lệ bệnh nhân vẩy nến so với bệnh nhân điều trị nội trú chiếm khoảng 20,1%. Theo Đặng Văn Em, bệnh nhân vẩy nến điều trị nội trú từ năm 1990 đến 1994 tại khoa Da liễu, Bệnh viện 103 và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 chiếm khoảng 6,16%. Vẩy nến đỏ da toàn thân được chẩn đoán xác định ở những bệnh nhân vẩy nến có tổn thương da trên 90% diện tích cơ thể. Tại Việt Nam, hiện nay có rất ít nghiên cứu về bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân.

1.1.2. Sinh bệnh học bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân

Cơ chế bệnh sinh của vẩy nến đỏ da toàn thân vẫn chưa được hiểu đầy đủ, vẩy nến đỏ da toàn thân là một biến thể hiếm gặp và nghiêm trọng của bệnh vẩy nến thông thường, tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy căn bệnh này có liên quan chủ yếu đến kiểu hình T helper 2 (Th2). Cơ chế bệnh sinh của vẩy nến thông thường đã được biết đến xuất phát từ sự tương tác bất thường giữa các tế bào lympho T, tế bào đuôi gai, tế bào sừng, bạch cầu trung tính và các cytokine tiền viêm, dẫn đến kích hoạt Th17 và Th1 trực miễn dịch. Các cytokine Th2 (IL-13, IL-5, IL-10, IL-9) có thể gắn liền với sinh bệnh học của bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân. Sự thay đổi các cytokine này làm cho vẩy nến thể thông thường chuyển thành vẩy nến đỏ da toàn thân. Sự mất cân bằng Th1/Th2 cũng chính là nguyên nhân gây

nên VNĐDDT. Hiểu rõ được cơ chế bệnh sinh này giúp các nhà khoa học tìm ra các hướng điều trị bệnh như sử dụng các thuốc sinh học chống lại các tế bào T, yếu tố hoại tử khối u (TNF- α), trục IL-12/IL-23, hoặc chuyển hướng miễn dịch tế bào phản ứng thành dạng hình thái Th2 bảo vệ IL-4...

1.1.3. Đặc điểm lâm sàng bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân

VNĐDDT là bệnh vẩy nến được chẩn đoán khi diện tích tổn thương lớn hơn 90% diện tích của cơ thể. Trên nền da đỏ có vẩy da dày, thâm nhiễm, phù nề với mức độ khác nhau tùy vị trí cơ thể và tình trạng bệnh nặng hay nhẹ. Bệnh thường khởi phát từ từ và tiến triển thành mạn tính. VNĐDDT là thể nặng của bệnh vẩy nến và đa số từ vẩy nến thông thường chuyển sang do quá trình điều trị lạm dụng nhiều loại thuốc trong đó đặc biệt chú ý là corticoid đường toàn thân.

VNĐDDT là dạng lan rộng của bệnh vẩy nến, tác động lên khắp cơ thể gồm mặt, bàn tay, bàn chân, móng, thân mình và chi. Hồng ban là đặc điểm nổi bật nhất, vẩy nông khác với vẩy nến thể mảng mạn tính. Ngoài ra còn kèm theo các triệu chứng khác như phù nề, ngứa, mảng xơ vẩy nến, rụng tóc, đặc biệt thay đổi móng rất phổ biến ở bệnh nhân VNĐDDT. Bệnh nhân VNĐDDT mất nhiệt nhiều do giãn mạch, điều này có thể dẫn đến hiện tượng hạ thân nhiệt do giãn mạch toàn thân. Nhiều bệnh nhân kèm theo sốt, ớn lạnh, đau da, mệt nhiều, nhịp tim nhanh, tiêu chảy, táo bón, sút cân, suy tim trái do mất nước quá mức và phù nề, rối loạn thị giác. Bệnh VNĐDDT gồm 2 thể lâm sàng là thể khô và thể ướt.

1.1.4. Điều trị bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân

Chiến lược điều trị bệnh vẩy nến nói chung và bệnh VNĐDDT nói riêng đều có 2 giai đoạn: Tấn công (làm giảm hoặc sạch tổn thương vẩy nến) và giai đoạn duy trì (duy trì sự ổn định bệnh vẩy nến của giai đoạn tấn công), với chiến lược dùng thuốc: đơn độc, kết hợp, luân chuyển và kế tiếp đã giúp cho bệnh nhân vẩy

nền nói chung và bệnh nhân VNĐDDT có thời gian ổn định bệnh tốt, cải thiện chất lượng cuộc sống cho họ.

Thuốc điều trị gồm thuốc tại chỗ và toàn thân.

Thuốc điều trị tại chỗ

+ **Corticoid:** Cho kết quả nhanh chóng ở những thể nhẹ, ít gây kích thích da và dễ sử dụng. Đối với VNĐDDT việc điều trị corticoid cần phải đúng chỉ định, và thường xuyên kết hợp với kem dưỡng ẩm để hạn chế khô da, hạn chế tác dụng phụ toàn thân của corticoid bôi kéo dài.

+ **Vitamin D tại chỗ:** Vitamin D3 có 3 loại: calcitriol (1,25(OH)₂D₃, calcipotriol (MC903) một chất tổng hợp tương tự vitamin D có đặc tính điều hòa mạnh, rất ít nguy cơ biến đổi calci và tascalciol (1,24(OH)₂D₃).

Thuốc điều trị toàn thân

+ **Methotrexate:** MTX là thuốc điều trị toàn thân được ưu tiên sử dụng trong bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân (chi tiết mục 3.3)

+ **Retinoid và các dẫn xuất:** Retinoid là một dẫn xuất tổng hợp của vitamin A acid, có tác dụng điều hòa tăng sinh và biệt hóa tế bào sừng.

+ **Cyclosporine A (CyA):** Ức chế miễn dịch, tác dụng trên nhiều loại tế bào, ức chế hoạt hóa tế bào lympho T và sao chép gen tổng hợp các cytokine IL-2, INF- γ dẫn đến giảm IL-2, ngăn cản tăng đơn dòng lympho T, ngăn cản hoạt hóa thành Th, giảm INF- γ sẽ cắt đứt sự qua lại giữa lympho T và ĐTB.

+ **Mycophenolate mofetil:** Mycophenolate mofetil là một loại thuốc ức chế miễn dịch khác, ức chế chọn lọc các tế bào lympho được kích hoạt, có thể hiệu quả như một đơn trị liệu cho bệnh vẩy nến vừa đến nặng. Tuy nhiên, Mycophenolate mofetil là chất ức chế miễn dịch gây quái thai và không nên được sử dụng trong khi mang thai.

+ **Các chế phẩm sinh học:** Một số loại sinh học đã được áp dụng để điều trị VNĐDDT, bao gồm thuốc ức chế TNF- α , chất ức chế IL-12 / IL-23, và gần đây nhất các chất ức chế IL-17A [20].

1.2. Vai trò các cytokine trong bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân

Cytokine là phân tử protein hoà tan có trọng lượng phân tử thấp được tạo ra bởi nhiều tế bào do đáp ứng với dị nguyên, có vai trò như chất truyền tin để điều hoà chức năng đáp ứng viêm và miễn dịch. Ngoài ra, các cytokine cho phép các tế bào có sự tương tác với nhau nhằm đảm bảo quá trình điều hoà các chức năng sinh học rất đa dạng như sự tạo máu, sự tăng sinh và biệt hoá, quá trình hoạt hóa, quá trình sống và chết tế bào. IL-4 và IL-10 là đại diện của cytokine Th2. IL-4 có thể thúc đẩy kích hoạt tế bào lymphô B, tăng sinh, tổng hợp, bài tiết của kháng thể IgE và nguyên nhân phản ứng viêm bằng cách sản sinh miễn dịch lưu thông tích tụ phức tạp trên thành mạch máu. IL-10 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, IFN- γ , các cytokine tiền viêm và kháng nguyên APC khả năng để thúc đẩy sự phát triển của cytokine Th2.

1.3. Methotrexate điều trị bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân

1.3.1. Vai trò methotrexate trong bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân

Mặc dù hiện nay đã có nhiều nhóm thuốc sinh học tác động cơ chế bệnh sinh của bệnh vẩy nến, mang lại hiệu quả khả quan trong các giai đoạn tấn công, duy trì và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Tuy nhiên, đến nay Methotrexate (MTX) vẫn được xác định là thuốc có hiệu quả cao trong điều trị bệnh vẩy nến nói chung.

1.3.2. Các nghiên cứu về điều trị bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân bằng Methotrexate

Các nghiên cứu trên thế giới: Nghiên cứu của Collins và Rogers làm 7/40 bệnh nhân vẩy nến đỏ da toàn thân, điều trị bằng MTX liều 10mg/ tuần, cho kết quả 4 bệnh nhân rất tốt, 2 bệnh nhân tốt, 1 bệnh nhân không đáp ứng. Van Dooren-Greebe nghiên cứu 10 bệnh nhân, với liều MTX 7,7-15mg/ tuần, cho kết quả 9 tốt, 1 cho kết quả trung bình. Hausteijn và Rytter có 36 bệnh nhân, điều trị bằng

MTX liều 7,5-40mg/tuần sau đó duy trì 7,5-15mg, 28 bệnh nhân cho kết quả tốt, 6 bệnh nhân cho kết quả trung bình.

Nghiên cứu tại Việt Nam: Tại Việt Nam, có rất nhiều nghiên cứu về tình hình sử dụng Methotrexate ở bệnh vẩy nến thông thường, nhưng cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào về sử dụng Methotrexate ở bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và vật liệu nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Mục tiêu 1: 112 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân được điều trị nội trú và ngoại trú tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ 01/01/2017 đến 30/06/2019.

Mục tiêu 2: 30 bệnh nhân VNĐDTT (nhóm nghiên cứu-NNC) không có chống chỉ định dùng MTX 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.

Mục tiêu 3: 30 bệnh nhân VNĐDTT của NNC tại mục tiêu 2.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán

- Tồn thương cơ bản: Mảng đỏ-vẩy chiếm $\geq 90\%$ diện tích bề mặt cơ thể bệnh nhân.

- Tiền sử có bị bệnh vẩy nến thông thường

2.1.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

+*Mục tiêu 1:*

- Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định là VNĐDTT điều trị nội, ngoại trú tại Bệnh viện Da liễu Trung ương.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

+*Mục tiêu 2:*

+ **Nhóm nghiên cứu:** 30 bệnh nhân: Bệnh nhân VNĐDTT thuộc trong mục tiêu 1; Bệnh nhân trên 12 tuổi; Không có chống chỉ định dùng Methotrexate; Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

+ **Nhóm đối chứng:** 30 người khỏe, tương đồng về tuổi và giới tính với nhóm bệnh và không có bệnh tự miễn, nhiễm trùng cấp

+*Mục tiêu 3:* là nhóm nghiên cứu của mục tiêu 2.

2.1.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

Mục tiêu 1: Bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn

Mục tiêu 2:

+ *Nhóm nghiên cứu:* BN nhỏ hơn 12 tuổi; BN có rối loạn tâm thần; BN có thai cho con bú; BN mắc các bệnh gan thận, các bệnh về máu, đang mắc bệnh truyền nhiễm, nhiễm HIV, mắc bệnh lao và các bệnh ung thư; Phụ nữ và nam giới có ý định sinh con trong 3 tháng tới; Xét nghiệm công thức máu và chức năng gan bất thường (tăng gấp 2 lần bình thường)

+ *Nhóm đối chứng:* không thực hiện đúng quy trình nghiên cứu

Mục tiêu 3: như nhóm nghiên cứu mục tiêu 2.

2.1.2. Vật liệu nghiên cứu:

- *Thuốc Methotrexate:* Viên nén hàm lượng 2.5mg. Thuốc do Khoa Dược Bệnh viện Da liễu Trung ương cung cấp, do Hàn Quốc sản xuất.

- *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- γ , TNF- α do hãng Biorad mỹ sản xuất, bộ kit xét nghiệm IL-17, IL-23 do hãng Sigma (Mỹ) sản xuất.

+ Bộ kit và hóa chất xét nghiệm 7 cytokine (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α và INF- γ) do hãng Bio-Rad (Mỹ) sản xuất.

+ Hỗn hợp với số lượng bằng nhau các loại hạt nhựa khác nhau, mỗi loại được gắn lên bề mặt một trong các loại kháng thể đơn clon khác nhau đặc biệt với các cytokine của người, yếu tố kích thích tạo colony các tế bào đơn nhân và tế bào hạt, interferon gamma (INF- γ) và yếu tố hoại tử u alpha (TNF- α).

+ Hỗn hợp kháng thể phát hiện (detecting antibody) chứa các kháng thể đơn clon đặc hiệu với các cytokine đã gắn các biotin

+ Phức hợp chất huỳnh quang PE gắn streptavidin

+ Hỗn hợp chuẩn gồm 27 cytokine của người với nội tiết tố đã biết

+ Các dung dịch pha mẫu, dung dịch pha sinh phẩm, dung dịch rửa, dung dịch chạy máy do Bio-Rad sản xuất và cung cấp.

+ Hệ thống Bio-Plex và phần mềm điều khiển đi kèm do hãng Rad chế tạo

+ Các vật liệu và thiết bị labo phụ trợ khác như máy lắc, máy hút chân không, các loại pipet, đầu pipet, giấy bạc, giấy thấm, nước cất, ống nghiệm đều đạt tiêu chuẩn quốc tế được cung cấp từ chính hãng sản xuất.

Các hóa chất sinh phẩm được quản lý tại Bộ môn Miễn dịch-Học viên Quân Y.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

+Mục tiêu 1: Tiến cứu mô tả cắt ngang.

+Mục tiêu 2: Tiến cứu, mô tả cắt ngang có đối chứng so sánh.

+Mục tiêu 3: Tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng tự so sánh trước sau.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Mục tiêu 1: Mẫu thuận tiện: Tất cả bệnh nhân VNDDTT điều trị nội, ngoại trú tại Bệnh viện Da liễu Trung ương được trực tiếp thăm khám.

Mục tiêu 2, 3: Mẫu thuận tiện (chọn bệnh nhân VNDDTT đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu) và kết quả cuối cùng phải đạt ≥ 30 bệnh nhân.

2.3. Phương pháp xác định mức độ bệnh

- Dựa vào thang điểm PASI (Psoriasis Area & Severity Index):

Mức độ nhẹ: PASI < 10; Mức độ vừa: PASI: $10 \leq 20$; Mức độ nặng: PASI ≥ 20

2.4.3. Phương pháp đánh giá kết quả điều trị

Kết quả lâm sàng được tính bằng phần trăm giảm PASI theo công thức của Heng-Leong Chan-1993.

Mức độ giảm chỉ số PASI: Rất tốt : PASI giảm 100%; Tốt : PASI giảm $75 \leq 99\%$; Khá : PASI giảm $50 \leq 75\%$; Vừa : PASI giảm $25 \leq 50\%$; Kém, không kết quả : PASI giảm $< 25\%$

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Nhập và phân tích dữ liệu bằng phần mềm Epi InfoTM7. Dữ liệu được trình bày bằng tần số, tỉ lệ phần trăm, trị số trung bình, độ lệch chuẩn, trung vị. Sử dụng phép kiểm χ^2 để tìm ra mối liên quan cho các biến định tính hoặc phép kiểm chính xác Fisher (Fisher's exact test) khi có $> 20\%$ tần số mong đợi trong bảng < 5 , tính OR với khoảng tin cậy 95% và phân tích phương sai bằng phép kiểm ANOVA. So sánh các trị số trung bình đối với các biến số định lượng có phân phối chuẩn, dùng phép kiểm T Test đối để kiểm định 2 trị số trung bình và phân tích phương sai ANOVA để so sánh nhiều trị số trung bình. Đối với các phân phối không chuẩn dùng phép kiểm phi tham số Wilcoxon để kiểm định hai trị số trung bình và Kruskal-Wallis để kiểm định nhiều trị số trung bình.

2.5. Địa điểm và thời gian nghiên cứu:

Địa điểm: Bệnh viện Da liễu Trung ương, Bộ môn Miễn dịch - Học viện Quân Y.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/01/2017 – 30/06/2019

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số yếu tố liên quan, đặc điểm lâm sàng bệnh nhân VNĐDTT

3.1.1. Một số yếu tố liên quan

Nghiên cứu này bao gồm 112 bệnh nhân, trong đó số nam giới là 97 và nữ giới là 15, tỷ lệ nam/nữ là 6,5. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Tuổi khởi phát < 40 chiếm 58,93%, tuổi khởi phát bệnh ≥ 40 chiếm 56,5%. Nhóm tuổi 50-59 chiếm tỷ lệ cao nhất là 31,2%, tiếp đến là độ tuổi trên 60 chiếm 29,5%, độ tuổi 30-39 chiếm 12,5%.

Thời gian mắc bệnh từ 2-5 năm là 16,1%, từ 5-10 năm là 32,14%, chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm > 10 năm với tỷ lệ 41,05, nhóm ≤ 1 tuổi chiếm 10,71%. Sự khác biệt giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Thời gian bệnh nhân bị bệnh vảy nến thông thường chuyển thành VNĐDTT từ 2-5 năm chiếm cao nhất 49,12%. Thời gian bị ≤ 1 năm chiếm 25,9%, thời gian bị từ 5-10 năm chiếm 22,32%, thời gian bị > 10 năm chiếm 2,66%, chỉ có 3 trường hợp.

Bảng 3.5. Các yếu tố khởi phát liên quan đến VNĐDTT (n=112)

Số bệnh nhân	Số lượt BN	%
Chấn thương tâm lý (Stress)	75	66,97
Nhiễm khuẩn khu trú	62	55,36
Thuốc đông y	63	56,25
Corticoid	36	32,14

Chấn thương da	13	11,61
Thuốc, đồ uống (cà phê, rượu bia..)	26	23,21
Thuốc lá	7	6,25

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân vẩy nến đỏ da toàn thân Triệu chứng cơ năng

Bảng 3.9. Triệu chứng cơ năng của bệnh nhân VNDDTT (n=112)

Triệu chứng	Số lượt BN	%
Sốt	13	11,61
Ngứa	100	89,29
Nóng rát	39	34,82
Đau khớp	31	27,68
Mệt mỏi	43	38,39
Mất ngủ	30	26,79

Triệu chứng ngứa có 100 lượt bệnh nhân, chiếm 89,29%, nóng rát chiếm 34,82%, mệt mỏi 38,39%, đau khớp 27,68%, sốt 11,61%.

Triệu chứng thực thể

Bảng 3.10. Triệu chứng thực thể của bệnh nhân VNDDTT (n=112)

Triệu chứng	Số lượt BN	%
Đỏ da	112	100,00
Cộm (thâm nhiễm)	89	79,46
Vảy	112	100,00
Phù nề	35	31,25
Rụng tóc	11	9,82
Tổn thương móng	89	79,46

Tổn thương móng: triệu chứng thay đổi màu sắc chiếm 77,68%, mủn móng chiếm 52,68%, và ít nhất là rỗ móng chỉ chiếm 6,25%

Vị trí khởi phát bệnh: vị trí khởi phát bệnh hay gặp nhất là vùng đầu chiếm 85,71%, tiếp đến chi trên là 13,39% và ít nhất chi dưới 0,89%.

Phân bố theo PASI

Bảng 3.13. Phân bố mức độ PASI của bệnh nhân VNDDTT(n=30)

PASI	n	%
20 <-30	9	8,04
30 <-40	48	42,86
40 <-50	39	34,82
≥ 50	16	14,29
Tổng	112	100,00

3.2. Kết quả nồng độ IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , INF- γ của bệnh nhân VNDDTT điều trị bằng Methotrexate

3.2.1. Đặc điểm đối tượng của nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng

Bảng 3.14. Đặc điểm đối tượng của 2 nhóm

Đặc điểm	NNC (n=30)	NĐC (n=30)	p
Tuổi	59,9 \pm 1,0	59,2 \pm 2,0	0,6242 (Z-Test)
Giới tính:			
-Nam	25 (83,3%)	24(80,0%)	0,136 (Z-Test)
-Nữ	5(16,7%)	6 (20,00%)	

Tuổi đời và giới tính của NNC và NĐC là tương đương nhau với $p > 0,05$. PASI trung bình là 43,3 \pm 5,14.

3.2.2. Kết quả nồng độ IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , INF- γ của bệnh nhân VNĐDDT điều trị bằng Methotrexate trước điều trị

Bảng 3.15. So sánh nồng độ các cytokine trước điều trị của 2 nhóm

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

Nồng độ các cytokin IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α và INF- γ ở 30 bệnh nhân VNĐDDT cao hơn nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

Mối liên quan giữa nồng độ các cytokine NNC trước điều trị với giới tính (n=30): Không có mối liên quan nào giữa kết quả nồng độ các cytokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α và INF- γ trước điều trị với giới tính, với $p > 0,05$.

Bảng 3.17. Mối liên quan giữa nồng độ các cytokine NNC trước điều trị theo nhóm tuổi khởi phát (n=30)

Cytokine/Tuổi khởi phát	≥40 tuổi (n=27) (X±SD)	<40 tuổi (n=3) (X±SD)	P (Wilcoxon)
IL-2 (pg/ml)	34,3±83,7	13,1±9,7	0,4458
IL-4 (pg/ml)	4,9±9,7	13,1±19,2	1,4063
IL-6 (pg/ml)	67,9±233,6	51,8±45,4	0,2685
IL-8 (pg/ml)	305,0±475,9	812,9±671,6	0,3150
IL-10 (pg/ml)	10,7±40,7	3,3±5,2	1,0000
IL-17 (pg/ml)	6,0±10,9	5,6±6,1	0,2838
TNF-α (pg/ml)	5,9±14,1	12,3±21,1	0,7724
INF-γ (pg/ml)	11,0±9,1	16,4±10,6	0,0763

Kết quả tại bảng 3.17 cho thấy không mối liên quan giữa nồng độ các cytokine trước điều trị với tuổi khởi phát, với $p>0,05$.

Mối liên quan giữa nồng độ các cytokine của NNC trước điều trị với mức độ PASI (n=30): Nồng độ IL-17 của NNC trước điều trị liên quan nghịch với PASI (PASI càng cao thì nồng độ IL-17 càng giảm) với $p<0,05$. Còn các cytokin không có liên quan với PASI, đều với $p>0,05$.

Bảng 3.20. Mối liên quan giữa nồng độ các cytokin NNC trước điều trị với thời gian bị bệnh (n=30)

Cytokine	< 5 năm (X±SD) (n=8)	≥ 5 năm (X±SD) (n=22)	P (Wilcoxon)
IL-2 (pg/ml)	14,5±7,8	38,6±92,5	0,3837
IL-4 (pg/ml)	4,7±7,8	6,1±11,9	0,4424
IL-6 (pg/ml)	39,9±61,1	75,9±257,3	0,3362
IL-8 (pg/ml)	421,7±665,1	331,9±454,8	0,9625
IL-10 (pg/ml)	7,0±18,6	11,0±44,1	0,7238
IL-17 (pg/ml)	10,4±14,3	4,3±8,4	0,2350
TNF-α (pg/ml)	5,7±8,6	6,9±16,4	0,5895
INF-γ (pg/ml)	10,2±6,4	12,1±10,1	0,6587

Không có mối liên quan giữa nồng độ các cytokine với thời gian bị bệnh, với $p > 0,05$

Mối liên quan giữa các cytokin với nhau và với PASI trước điều trị (n=30): Các cytokine không có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê nào với chỉ số PASI. Nồng độ IL-2 có mối tương quan thuận với IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α, INF-γ với $p < 0,0001$. Nồng độ IL-4 có mối tương quan thuận với IL-6, IL-10. Nồng độ IL-6 có mối tương quan thuận với IL-10, TNF-α, INF-γ, nồng độ IL-8 có mối tương quan thuận với INF-γ, nồng độ IL-10 có mối tương quan thuận với TNF-α, nồng độ TNF-α có mối tương quan thuận với INF-γ.

3.2.3. Kết quả nồng độ IL-2, IL-4, IL-6, IL-18, IL-10, IL-17, TNF- α , INF- γ của bệnh nhân VNDDTT sau điều trị bằng Methotrexate

Bảng 3.22. So sánh nồng độ các cytokine trước và sau điều trị của NNC (n=30)

Cytokine	Trước điều trị (n=30)	Sau điều trị (n=30)	P (Wilcoxon)
	X \pm SD	X \pm SD	
IL-2 (pg/ml)	32,16 \pm 79,53	25,10 \pm 52,22	0,1912
IL-4 (pg/ml)	5,72 \pm 10,81	2,93 \pm 4,75	0,9618
IL-6 (pg/ml)	66,28 \pm 221,61	43,44 \pm 222,24	<0,001
IL-8 (pg/ml)	355,84 \pm 508,11	106,50 \pm 205,76	<0,001
IL-10 (pg/ml)	9,93 \pm 38,65	1,55 \pm 4,70	0,5067
IL-17 (pg/ml)	5,95 \pm 10,42	68,39 \pm 353,72	0,1389
TNF- α (pg/ml)	6,56 \pm 14,60	6,70 \pm 34,97	<0,05
INF- γ (pg/ml)	11,55 \pm 9,23	8,43 \pm 6,05	0,1389

Bảng 3.23. So sánh nồng độ các cytokine sau điều trị của NNC với NDC (n=30)

Cytokine	NDC (n=30)	NNC (n=30)	P (Wilcoxon)
	X \pm SD	X \pm SD	
IL-2 (pg/ml)	5,00 \pm 0,00	25,10 \pm 52,22	0,1516
IL-4 (pg/ml)	1,60 \pm 0,00	2,93 \pm 4,75	<0,001
IL-6 (pg/ml)	1,06 \pm 2,80	43,44 \pm 222,24	<0,001

IL-8 (pg/ml)	15,42±49,32	106,50±205,76	<0,001
IL-10 (pg/ml)	0,09±0,00	1,55±4,70	<0,01
IL-17 (pg/ml)	1,11±0,00	68,39±353,72	<0,001
TNF- α (pg/ml)	0,96±0,00	6,70±34,97	<0,001
INF- γ (pg/ml)	0,30±1,08	8,43±6,05	<0,001

Nồng độ IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, 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 $p < 0,001$.

Mối liên quan giữa các cytokine NNC sau điều trị với giới tính (n=30): Nồng độ các cytokine không liên quan với giới tính, đều với $p > 0,05$.

3.3. Hiệu quả điều trị bệnh nhân VNĐDTT bằng Methotrexate

Nhóm nghiên cứu có tỷ lệ nam là 83,33%, nữ là 16,7%, tuổi trung bình là 51,5±15,4, PASI trung bình là 43,3±5,9.

Bảng 3.27. Thay đổi chỉ số PASI theo thời gian điều trị (n=30)

Thời gian	PASI (X±SD)	PASI giảm (%giảm)	p (Wilcoxon)
Trước điều trị(p0)	43,6 ± 5,9		p0,1<0,001 p1p2<0,001 p2p3<0,001 p0p3<0,001
Sau 4 tuần (p1)	27,6 ± 6,17	16,0 (35,49%)	
Sau 8 tuần (p2)	19,0 ± 7,26	24,6 (55,93%)	
Sau 12 tuần (p3)	14,00 ± 6,34	29,6 (67,72%)	

PASI giảm dần theo thời gian điều trị với $p < 0,001$

Kết quả điều trị theo PASI-50, PASI-75, PASI-90:

Bảng 3.28. Đánh giá kết quả điều trị theo PASI-50, PASI-75, PASI-90 (n=30)

PASI	4 tuần		8 tuần		12 tuần	
	n	%	n	%	n	%
PASI- 50	30	100,00	30	100,00	30	100,00
PASI- 75	2	6,67	22	73,33	26	86,67
PASI- 90	0	0	2	6,66	9	30,00

Kết quả điều trị đạt PASI-50, PASI-75 và PASI-90 tăng dần theo thời gian điều trị. Kết thúc điều trị sau 12 tuần có 30% đạt PASI-90 và 86,67% đạt PASI-75.

Kết quả theo điều trị mức độ đánh giá:

Bảng 3.29. Kết quả theo mức độ đánh giá theo thời gian điều trị (n=30)

Thời gian	Rất tốt		Tốt		Khá		Vừa		Kém	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
4 tuần	0	0	0	0	2	6,67	26	86,67	2	6,67
8 tuần	1	3,33	1	3,33	20	66,67	7	23,33	1	3,33
12 tuần	1	3,33	8	26,67	17	56,67	4	13,33	0	0

Kết quả điều trị liên quan với giới tính: Kết quả điều trị không liên quan với giới, với $p > 0,05$.

Kết quả điều trị liên quan với nhóm tuổi: Kết quả điều trị không liên quan đến nhóm tuổi với $p > 0,05$.

Kết quả điều trị liên quan thời gian bị bệnh: Không có mối liên quan giữa kết quả điều trị với tuổi bệnh (thời gian bị bệnh), với $p > 0,05$.

Kết quả điều trị liên quan đến PASI: Không có mối liên quan giữa kết quả điều trị với PASI, với $p > 0,05$.

Tác dụng không mong muốn của Methotrexate trên lâm sàng: Tác dụng không mong muốn khi sử dụng MTX điều trị bệnh VNĐDTT đáng quan tâm là triệu chứng mệt mỏi: 4 tuần đầu mệt mỏi 50% bệnh nhân và sau 12 tuần 63,33% tổng số bệnh nhân điều trị.

Tác dụng không mong muốn của Methotrexate trên cận lâm sàng: Chức năng gan, thận và máu trước và sau điều trị sự thay đổi đều không có ý nghĩa thống kê, đều với $p > 0,05$. Không có bệnh nhân men gan tăng vượt quá giới hạn bình thường.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. Một số yếu tố liên quan, đặc điểm lâm sàng bệnh vảy nến đỏ da toàn thân

Bệnh lý vảy nến đỏ da toàn thân là thể nặng của bệnh vảy nến. Nghiên cứu này cho thấy bệnh chủ yếu xảy ra ở nam chiếm 87,2%, nữ chiếm 12,8%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Tuổi trung bình là $51,85 \pm 17,09$, bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 11 tuổi và bệnh lớn tuổi nhất là 82 tuổi, tương đồng với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước.

Các yếu tố khởi động trong bệnh vảy nến nói chung và bệnh vảy nến đỏ da toàn thân đã được nhiều tác gia trong và ngoài nước quan tâm, vì điều trị bệnh vảy nến trước tiên phải xác định người bệnh chịu sự tác động của yếu tố khởi động nào là chủ yếu và từ đó trong chiến lược điều trị ngoài thuốc điều trị bệnh vảy nến thì không chế yếu tố khởi động không kém phần quan trọng. Không chế yếu tố khởi động tốt sẽ góp phần cho kết quả điều trị tốt hơn, nhanh hơn và kéo dài thời gian ổn định hơn. Kết quả của chúng tôi gặp chấn thương tâm lý là 66,97% tương đương kết quả Trịnh Thị Hồng Hạnh với $p < 0,05$, nhưng cao hơn kết quả của Đào Thị Mai Hương-2017 yếu tố tâm lý ảnh hưởng đến bệnh vảy nến đỏ da toàn thân là 17,48%, với

$p < 0,01$. Theo Đào Thị Mai Hương-2017 cho thấy có 75,73% bệnh nhân vẩy nến thông thường do điều trị không phù hợp sử dụng corticoid toàn thân và thuốc nam đã chuyển sang vẩy nến đỏ da toàn thân.

Đặc điểm lâm sàng bệnh VNDDTT

Kết quả của chúng tôi tại bảng 3.8 cho thấy ngứa gập 89,29%, mệt mỏi 38,39%, nóng rát 34,82%, đau khớp 27,68%, mất ngủ 26,79% và sốt chiếm 11,61%. Kết quả của Trịnh Thị Hồng Hạnh, Nguyễn Hữu Sáu và cộng sự-2011, Đào Thị Mai Hương-2017 đều cho thấy bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân có đầy đủ 3 triệu chứng điển hình là đỏ da, vẩy da là gập trên toàn bộ bệnh nhân còn cộm có tỷ lệ thấp hơn và có bệnh nhân phù nề trong giai đoạn đầu của bệnh. Thực tế, có những bong vẩy rất nhiều sau một đêm ngủ dậy và trong quá trình điều trị bôi ngoài và uống toàn thân thì triệu chứng bong vẩy sẽ giảm khá nhanh khi có hiệu quả điều trị. Nghiên cứu này cũng cho thấy đa số bệnh nhân có PASI từ 30 trở lên chiếm 91,97%.

4.2. Kết quả nồng độ IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , INF- γ huyết thanh của bệnh nhân vẩy nến đỏ da toàn thân

Kết quả tại bảng 3.13 của chúng tôi cho thấy tuổi đời trung bình của nhóm nghiên cứu (NNC) ($59,9 \pm 1,0$) tương đương với tuổi đời trung bình của nhóm người khỏe (NĐC) ($59,2 \pm 2,0$ với $p > 0,05$). Nhóm nghiên cứu có 25 nam và 5 nữ tương đương với 24 nam và 6 nữ với $p > 0,05$. Như vậy, khi so sánh nồng độ các cytokin của 2 nhóm sẽ có độ chính xác và tin cậy. Nghiên cứu này cho thấy nồng độ các IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α và INF- γ của 30 bệnh nhân nhóm nghiên cứu trước điều trị cao hơn nhóm đối chứng với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Như vậy, kết quả của chúng tôi có tăng cả cytokin của Th1 (IL-4, IL-10) và cả cytokin của Th2 (IL-2, INF- γ) và cả Th17. Theo Zhang và cộng sự -2014, nghiên cứu về cytokin (IL-2, IL-4, IL-10, INF- γ huyết thanh và số tỷ lệ Th1/Th2 với 3 nhóm: 16 bệnh nhân vẩy nến đỏ da toàn thân, 20 bệnh nhân vẩy nến thông thường và 15 người khỏe cho kết quả nồng độ: IL-4, IL-10 của nhóm bệnh nhân vẩy nến đỏ da toàn thân cao hơn nhóm người khỏe và nhóm vẩy nến thông thường.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, IL-2 nhóm nghiên cứu là $32,16 \pm 79,53$, nhóm đối chứng là $5,0 \pm 0,0$ (bảng 3.15) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Nồng độ IL-4 cho thấy nhóm bệnh

nhân VNĐTT ($5,72 \pm 10,81 \text{pg/ml}$) cao hơn nhóm người khỏe ($1,6 \pm 0,0 \text{pg/ml}$) với $p < 0,001$. Theo Zhang và cộng sự, cho thấy nồng độ IL-4: nhóm vảy nến đỏ da toàn thân là $69,44 \pm 11,45 \text{pg/ml}$, nhóm vảy nến thông thường nồng độ IL-4 là $40,21 \pm 7,79 \text{pg/ml}$ và người khỏe mạnh là $26,75 \pm 10,54 \text{pg/ml}$. Kết quả nồng độ IL-2, IL-4 của chúng tôi thấp hơn Zhang và cộng sự có lẽ do được tiến hành trên máy khác nhau, địa điểm khác nhau nên nhóm người khỏe của Zhang và cộng là $26,75 \pm 10,54 \text{pg/ml}$ cao hơn nhóm người khỏe của chúng tôi ($1,6 \pm 0,0 \text{pg/ml}$) với $p < 0,01$. Tại Việt nam hiện nay vẫn chưa có nghiên cứu nào về nồng độ các cytokine ở bệnh nhân vảy nến đỏ da toàn thân, trên thế giới cũng chưa có nghiên cứu nào về cytokine sau điều trị ở bệnh nhân vảy nến đỏ da toàn thân. Như vậy, nồng độ cytokine IL-4 ở bệnh nhân vảy nến đỏ da toàn thân tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm chúng.

Nghiên cứu này cho thấy nồng độ IL-6 trong nhóm nghiên cứu là $66,28 \pm 222,61 \text{pg/ml}$, trong nhóm đối chứng là $1,06 \pm 2,80 \text{pg/ml}$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Theo Deeva và cộng sự-2010, 30 bệnh nhân vảy nến đỏ da toàn thân và 10 người khỏe mạnh cho thấy nồng độ IL-6 huyết thanh ở bệnh nhân vảy nến đỏ da toàn thân ($66,28 \pm 221,61 \text{pg/ml}$) cao hơn nhóm người khỏe mạnh ($1,06 \pm 2,8 \text{pg/ml}$) với $p < 0,001$. Như vậy, kết quả chúng tôi tương đương kết quả của Deeva và cộng sự với $p > 0,05$.

Kết quả nồng độ IL-17A của Wang và cộng sự cao hơn kết quả của chúng tôi ($11,55 \pm 9,23 \text{pg/ml}$) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Lý giả cho sự chênh lệch này cùng như các cytokin trên có thể do nghiên cứu tại hai vùng địa dư dân tộc khác nhau và trên máy khác nhau nên cho kết quả khác nhau. Một lý giải điều này thêm là kết quả nhóm người khỏe của chúng tôi ($1,11 \pm 0,0 \text{pg/ml}$) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với kết quả nhóm người khỏe của Wang và cộng sự ($68,9 \pm 11,92 \text{pg/ml}$) với $p < 0,001$. Với các tài liệu chúng tôi tham khảo được chưa có công bố nào về nồng độ IL-17 huyết thanh của bệnh VNĐTT tại Việt Nam.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ TNF- α huyết thanh của nhóm nghiên cứu ($6,56 \pm 14,60 \text{pg/ml}$) tăng cao hơn so với nhóm đối chứng ($0,96 \pm 0,0 \text{pg/ml}$) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Như vậy, theo kết quả của chúng tôi trong bệnh vảy nến đỏ da toàn thân nồng độ TNF- α huyết thanh tăng cao và có vai trò nhất định

trong sinh bệnh học bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân. Với các tài liệu trong và ngoài nước chúng tôi tham khảo được chưa có công bố nào về nghiên cứu nồng độ TNF- α huyết thanh trong bệnh VNĐDTT. Nghiên cứu này cũng cho thấy nồng độ INF- γ ở bệnh nhân nhóm nghiên cứu ($11,55 \pm 9,23$ pg/ml) cao hơn nhóm đối chứng ($0,30 \pm 1,08$ pg/ml) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Theo Zhang và cộng sự, nồng độ INF- γ của bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân là $35,23 \pm 23,2$ pg/ml cao hơn vẩy nến thông thường ($14 \pm 18,92$ pg/ml) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Giải thích cho sự khác biệt có thể do nghiên cứu tại hai vùng địa dư dân tộc khác nhau và trên máy khác nhau nên cho kết quả khác nhau. Điều này được củng cố thêm là kết quả nhóm người khỏe của chúng tôi ($0,3 \pm 1,08$ pg/ml) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với kết quả nhóm người khỏe của Wang và cộng sự ($6,081 \pm 0,3741$ pg/ml) với $p < 0,001$. Các tài liệu trong và ngoài nước chúng tôi tham khảo được không thấy tài liệu nào công bố về mối giữa nồng độ các cytokin với nhau, với tuổi đời, tuổi bệnh và giới tính và PASI. Kết quả tại bảng 3.24, bảng 3.25 của chúng tôi cho thấy nồng độ các IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , INF- γ sau điều trị đều không liên quan với giới tính và PASI, đều với $p > 0,05$. Các tài liệu chúng tôi tham khảo được chưa có công bố nào về nồng độ IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , INF- γ sau điều trị bằng methotrexate và mối liên quan với giới tính và PASI.

4.3. Kết quả điều trị bệnh nhân VNĐDTT bằng Methotrexate

Kết quả của chúng tôi tại bảng 3.27 cho thấy sau 4 tuần điều trị bằng MTX thì PASI giảm 35,49%, sau 8 tuần PASI giảm 55,93% và sau 12 tuần PASI giảm 67,72%, kết quả tăng dần theo thời gian điều trị với $p < 0,001$. Kết quả sau 4 tuần đạt 100% PASI-50 có 6,67% đạt PASI-75, sau 8 tuần PASI-75 đạt 73,33% có 6,66% đạt PASI-90 và sau 12 tuần có 86,67% đạt PASI-75 có 30% đạt PASI-90 (bảng 3.28). Sau 12 tuần điều trị tại bảng 3.29 cho thấy rất tốt 3,33%, tốt 26,67%, khá 56,67%, vừa 13,33%, không có bệnh nhân không đạt kết quả. Khaled và cộng sự-2012, điều trị 21 bệnh nhân VNĐDTT với liều 5-7,5mg/tuần trong 14 tháng đã cho kết quả 62% trường hợp thuyên giảm hoàn toàn và 28,5% thuyên giảm một phần. Methotrexate (MTX) là một trong những thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng phổ biến nhất trong bệnh VNĐDTT. Các nghiên cứu trong nước công bố về kết quả điều trị bệnh VNĐDTT chúng tôi chưa tham

khảo được nên không có số liệu để phân tích và so sánh. Riêng trong bệnh VNTT điều trị bằng MTX liều 7,5-15mg/tuần từ 4 tuần đến 12 tuần đã có một số nghiên cứu công bố.

Kết quả tại bảng 3.30, bảng 3.31, bảng 3.32 và bảng 3.33 cho thấy kết quả điều trị không liên quan với giới tính, nhóm tuổi đời, thời gian bị bệnh và PASI, đều với $p > 0,05$. Các tài liệu trong và ngoài nước chưa thấy công bố nào nói về các mối liên quan trên, nên không có số liệu để phân tích và so sánh.

Về tác dụng không mong muốn. Kết quả nghiên cứu này cho thấy MTX có các tác dụng phụ trên lâm sàng và cận lâm sàng, nhưng các dấu hiệu này thường hết sau 12 tuần điều trị. Như vậy, MTX được sử dụng trung bình/tuần đã không ảnh hưởng đến chức năng gan, thận, máu trong thời gian 12 tuần. Theo Phạm Diễm Thúy và cộng sự-2018, đã điều trị 35 bệnh nhân vẩy nến thông thường bằng methotrexate liều 7,5mg/tuần trong 4 tuần nội trú tại BVTWQĐ108 cho thấy các tác dụng không mong muốn gặp trên lâm sàng chủ yếu đau đầu, mệt và chức năng gan thận, máu trước sau điều trị đều trong giới hạn bình thường. Kết quả của chúng tôi phù hợp với Phạm Diễm Thúy và cộng sự. Lý do vì MTX ngoài tác dụng ức chế phân bào còn có tác dụng chống viêm rất mạnh. Tuy nhiên, MTX có một số tác dụng không muốn có gặp như tổn thương gan, thận, ức chế tủy xương....và gần đây có nêu tác dụng gây loét da với thời gian kéo dài và liều cao. Qua kết quả nghiên cứu về tác dụng không muốn của methotrexate cho thấy đến nay các nhà khoa học chuyên ngành Da liễu vẫn xác định methotrexate vẫn là tiêu chuẩn vàng trong điều trị bệnh vẩy nến, vì rất hiệu quả, khá an toàn nếu dùng đúng phương pháp và rẻ tiền.

KẾT LUẬN

Chúng tôi đã nghiên cứu 112 bệnh nhân vẩy nến đỏ da toàn thân, trong đó chọn 30 bệnh nhân định lượng các cytokin trước sau điều trị bằng methotrexate. Kết quả như sau:

1. Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh VNDDTT

1.1. Một số yếu tố liên quan: Nam chiếm 87,2%, nữ chiếm 12,8%. Tuổi hay gặp 50-59: 32,2% và trung bình $51,85 \pm 17,09$. Tuổi khởi phát gặp < 40 là 58,93%. Thời gian bị bệnh ≥ 10 năm chiếm 41,05%, ít nhất < 2 năm 10,71%. Thời gian bị vẩy nến thông thường sang vẩy nến đỏ da toàn thân từ 2-5 năm 49,12%. Yếu tố khởi động gặp chấn

thương tâm lý 66,97%, nhiễm khuẩn khu trú 55,36%, thuốc đông y 56,25%, corticoid đường toàn thân 32,14%. Tiền sử gia đình gặp 9%, trong đó an hem ruột 5,4%. Bệnh kết hợp gặp tăng huyết áp 16,96%, đái tháo đường 11,61%

1.2. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng cơ năng: Ngứa 89,289%, ssoots 11,61%, nóng rát 34,02%, mệt mỏi 38,39%, mất ngủ 26,79%, đau khớp 27,68%. Triệu chứng thực thể: Đỏ da và vảy gặp 100%, cộm 79,46%, phù nề 31,25%, tổn thương móng 79,46%, rụng tóc 9,8%. PASI từ 30-<40 chiếm 42,86%, 40-<50 là 34,82%. Khởi phát bệnh gặp chủ yếu vùng đầu 85,71%

2. Thay đổi các cytokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , INF- γ ở bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân trước và sau điều trị bằng MTX

+Trước điều trị: Nồng độ các IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , NF- γ huyết thanh ở bệnh nhân VNĐDTT trước điều trị đều cao hơn so với người khỏe. Không có mối liên giữa nồng độ các IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , INF- γ với giới tính, tuổi khởi phát bệnh, nhóm tuổi và PASI. Riêng IL-17 có liên quan với mức độ PASI (PASI càng cao thì IL-17 càng giảm).

+Sau điều trị: Nồng độ IL-6 và IL-8 huyết thanh sau điều trị giảm rõ rệt so với trước điều trị còn IL-2, IL-4, IL-10, IL-17, TNF- α , NF- γ huyết thanh sau điều trị sự thay đổi chưa có ý nghĩa. Nồng độ các IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , NF- γ huyết thanh sau điều trị vẫn cao hơn so với nhóm người khỏe.

3. Kết quả điều trị bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân bằng Methotrexate

- Methotrexate có hiệu quả điều trị bệnh VNĐDTT: Sau 12 tuần rất tốt 3,33%, tốt 26,67%, khá 56,67%, vừa 13,33%, không có bệnh nhân không kết quả (giảm PASI 67,7%)

- 100% đạt PASI-50, 86,67% đạt PASI-75 và 30% đạt PASI-90.

- Kết quả điều trị không liên quan với giới tính, tuổi đời và tuổi bệnh.

- Kết quả xét nghiệm Hb, BC, TC, AST, ALT, Ure, Creatinin trước và sau điều trị đều trong giới hạn bình thường. Các triệu chứng đau đầu, ón lạnh, nôn/buồn nôn giảm dần theo thời gian điều trị. Riêng mệt mỏi tăng dần theo thời gian điều trị sau 12 tuần: mệt mỏi 63,3%, nôn/buồn nôn: 33,3%. Không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị.

KIẾN NGHỊ

1. Các nồng độ cytokin đều không giảm tương đồng với lâm sàng, nên cần điều trị duy trì sau điều trị giai đoạn tấn công.
2. Vẫn nên sử dụng Methotrexate trong điều trị bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân vì dung nạp tốt, ít tác dụng phụ và giá thành rẻ.

CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Phạm Thị Nga, Đặng Văn Em, Lê Hữu Doanh (2018). Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân vẩy nến đỏ da toàn thân. *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*. Tập 13-số 9, tr 307-312
2. Phạm Thị Nga, Đặng Văn Em, Lê Hữu Doanh (2018). Kết quả điều trị bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân bằng Methotrexate. *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*. Tập 13-số 9, tr 290-296.
3. Phạm Thị Nga, Đặng Văn Em, Lê Hữu Doanh (2022). Nghiên cứu thay đổi một số cytokine trong bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân. *Tạp chí Y học Việt Nam*. Tập 521, 12(1), tr 366-371.
4. Phạm Thị Nga, Đặng Văn Em, Lê Hữu Doanh (2023). Đặc điểm lâm sàng và hiệu quả điều trị bệnh vẩy nến đỏ da toàn thân bằng Metrothrexate. *Tạp chí Y học Việt Nam*. Tập 526, 5(1)