

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ QUỐC PHÒNG**

**VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108**

-----

**TRẦN NGUYỄN ÁNH TÚ**

**NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ HS-CRP, IL-17A  
VÀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ  
BỆNH VẢY NÉN THÔNG THƯỜNG BẰNG SECUKINUMAB**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Hà Nội – 2021

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ QUỐC PHÒNG**

**VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108**

-----

**TRẦN NGUYỄN ÁNH TÚ**

**NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ HS-CRP, IL-17A  
VÀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ  
BỆNH VẢY NÉN THÔNG THƯỜNG BẰNG SECUKINUMAB**

Chuyên ngành: DA LIỄU

Mã số: 62720152

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Hướng dẫn khoa học:**

- 1. PGS.TS. ĐẶNG VĂN EM**
- 2. TS.BS. NGUYỄN TRỌNG HÀO**

Hà Nội – 2021

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Trần Nguyễn Ánh Tú, nghiên cứu sinh khóa 2017 Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, chuyên ngành Da liễu, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của:
  - PGS.TS Đặng Văn Em
  - TS Nguyễn Trọng Hòa
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày ... tháng ... năm 2021*

**Tác giả**

**Trần Nguyễn Ánh Tú**

# MỤC LỤC

*Trang*

Lời cam đoan	
Mục lục	
Các chữ viết tắt	
Danh mục các bảng	
Danh mục các biểu đồ	
Danh mục các hình	
<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	1
<b>Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b> .....	3
1.1. Tổng quan về vảy nến thông thường.....	3
1.1.1. Lịch sử bệnh vảy nến thông thường.....	3
1.1.2. Một số đặc điểm dịch tễ bệnh vảy nến thông thường .....	3
1.1.3. Sinh bệnh học bệnh vảy nến thông thường .....	4
1.1.4. Yếu tố khởi động trong bệnh vảy nến.....	11
1.1.5. Các thể, típ, mức độ bệnh và giai đoạn bệnh vảy nến thông thường .....	14
1.1.6. Mô bệnh học.....	17
1.1.7. Chẩn đoán phân biệt.....	18
1.1.8. Điều trị.....	18
1.2. Vảy nến và interleukin-17A (IL-17A) .....	18
1.2.1. Vai trò của IL-17A trong sinh bệnh học vảy nến.....	18
1.2.2. Con đường giữa vảy nến và sự hình thành mảng xơ vữa động mạch .....	22
1.2.3. Một số nghiên cứu về IL-17A huyết thanh trên bệnh nhân VNTT	24
1.3. Vảy nến thông thường và hs-CRP.....	25
1.3.1. Tổng quan về hs-CRP .....	25
1.3.2. Vai trò của CRP trong bệnh vảy nến và các nghiên cứu.....	27

1.4. Tổng quan về Secukinumab .....	29
1.4.1. Thành phần và dạng bào chế.....	29
1.4.2. Cơ chế hoạt động.....	29
1.4.3. Tác động về dược lực học .....	30
1.4.4. Liều lượng và cách dùng .....	30
1.4.5. Chống chỉ định .....	30
1.4.6. Cảnh báo đặc biệt và những thận trọng khi dùng thuốc.....	31
1.4.7. Tương tác thuốc.....	32
1.4.8. Một số nghiên cứu điều trị bệnh VNTT bằng Secukinumab .....	32
<b>Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>37</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	37
2.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán.....	37
2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân.....	37
2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ .....	38
2.2. Vật liệu nghiên cứu .....	39
2.2.1. Thuốc Secukinumab .....	39
2.2.2. Hóa chất xét nghiệm.....	39
2.2.3. Máy xét nghiệm.....	39
2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	41
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	41
2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu .....	41
2.3.3. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	42
2.3.4. Các chỉ số, biến số trong nghiên cứu .....	44
2.3.5. Các kỹ thuật ứng dụng trong nghiên cứu .....	45
2.3.6. Xử lý số liệu .....	50
2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu .....	50
2.4.1. Địa điểm .....	50
2.4.2. Thời gian nghiên cứu .....	51

2.5. Đạo đức nghiên cứu .....	51
2.6. Hạn chế của đề tài .....	51
<b>Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</b> .....	<b>53</b>
3.1. Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh VNNTT.....	53
3.1.1. Một số yếu tố liên quan đến bệnh VNNTT.....	53
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh vẩy nến thông thường .....	58
3.2. Nồng độ hs-CRP và IL-17A huyết thanh của bệnh nhânVNNTT mức trung bình và nặng trước và sau điều trị bằng Secukinumab .....	64
3.2.1. Nồng độ hs-CRP và IL-17 huyết thanh của bệnh nhân VNNTT mức trung bình và nặng trước điều trị Secukinumab .....	64
3.2.2. Nồng độ hs-CRP và IL-17A huyết thanh của bệnh nhân VNNTT mức trung bình và nặng sau điều trị bằng Secukinumab .....	73
3.3. Hiệu quả điều trị bệnh VNNTT mức trung bình và nặng bằng Secukinumab .....	76
3.3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu .....	76
3.3.2. Kết quả điều trị bệnh VNNTT mức độ trung bình và nặng bằng Secukinumab .....	77
3.3.3. Kết quả tác dụng không mong muốn của Secukinumab.....	83
3.3.4. Theo dõi tái phát.....	84
<b>Chương 4 BÀN LUẬN</b> .....	<b>85</b>
4.1. Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh vẩy nến thông thường.....	85
4.1.1. Một số yếu tố liên quan đến bệnh vẩy nến thông thường .....	85
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh vẩy nến thông thường .....	91
4.2. Nồng độ hs-CRP và IL-17A huyết thanh của bệnh nhân vẩy nến thông thường trung bình - nặng trước và sau điều trị với Secukinumab .....	98
4.2.1. Nồng độ hs-CRP và IL-17A huyết thanh của bệnh nhân vẩy nến thông thường trung bình - nặng trước điều trị với Secukinumab .....	98

4.2.2. Nồng độ hs-CRP và IL-17A huyết thanh của bệnh nhân vẩy nến thông thường trung bình-nặng sau điều trị với Secukinumab.....	106
4.3. Hiệu quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ trung bình-nặng bằng Secukinumab .....	110
4.3.1. Đặc điểm đối tượng.....	110
4.3.2. Kết quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ trung bình-nặng bằng Secukinumab.....	110
4.3.3. Kết quả tác dụng không mong muốn .....	114
4.3.4. Theo dõi tái phát và hướng điều trị lâu dài .....	118
<b>KẾT LUẬN</b> .....	124
<b>KIẾN NGHỊ</b> .....	126
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ALT	: Alanine Aminotransferase	
APCs	: Antigen-presenting cells	Tế bào trình diện kháng nguyên
Apo	: Apolipoprotein	
ASCVD	: Atherosclerotic Cardiovascular Disease	Bệnh tim mạch do xơ vữa
AST	: Aspartate Aminotransferase	
ATP III	: Adult Treatment Panel III	
BB-UVB	: Broadband Ultraviolet B	Tia UVB phổ rộng
BMI	: Body mass index	Chỉ số khối cơ thể
BSA	: Body surface area	Chỉ số diện tích bề mặt cơ thể
BV	: Bệnh viện	
CK	: Creatin Kinase	
CsA	: Cyclosporine A	
ĐDTT	: Đỏ da toàn thân	
ĐLC	: Độ lệch chuẩn	
DLQI	: Dermatology Life Quality Index	Chỉ số chất lượng cuộc sống của bệnh da
DNA	: Deoxyribonucleic Acid	
EMA	: European Medicines Agency	Cơ quan quản lý thuốc châu Âu
FAE	: Fumaric acid ester	
FDA	: Food and Drug Administration	Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ
GPx	: Glutathione Peroxidase	
HA	: Huyết áp	



HDL-C	: High-density lipoprotein cholesterol	
HLA	: Human Leucocyte Antigen	Kháng nguyên bạch cầu ở người
hsCRP	: high-sensitivity C-Reactive Protein	Protein phản ứng C độ nhạy cao
IL-17A	: interleukin 17 A	

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Những loại thuốc tác động đến bệnh VNTT [37].....	11
Bảng 1.2. Những yếu tố môi trường tác động đến bệnh VNTT [10].....	12
Bảng 1.3. Chỉ số PASI [30].....	16
Bảng 1.4. Đo diện tích vùng da bệnh (BSA) bằng quy luật số 9.....	17
Bảng 1.5: Kết quả tuần thứ 12 các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng phase III của Secukinumab điều trị vẩy nến thông thường [80] .....	33
Bảng 2.1. Các chỉ số theo dõi điều trị .....	43
Bảng 2.2. Phân loại tình trạng dinh dưỡng theo BMI [89] .....	46
Bảng 3.1. Phân bố theo nhóm tuổi (n=150) .....	53
Bảng 3.2. Phân bố theo nghề nghiệp (n=150).....	54
Bảng 3.3. Phân bố theo trình độ học vấn (n=150) .....	54
Bảng 3.4. Phân bố theo hoạt động thể lực (n=150) .....	55
Bảng 3.5. Phân bố theo tiền sử gia đình vẩy nến (n=150).....	56
Bảng 3.6. Tuổi khởi phát bệnh (n=150).....	56
Bảng 3.7. Phân bố theo thời gian bệnh (n=150) .....	56
Bảng 3.8. Phân bố theo các yếu tố khởi động bệnh vẩy nến (n=150) .....	57
Bảng 3.9. Phân bố các thuốc đã điều trị (n=150).....	57
Bảng 3.11. So sánh PASI theo giới tính (n = 150).....	60
Bảng 3.12. So sánh PASI theo nhóm tuổi (n = 150).....	60
Bảng 3.13. So sánh PASI theo thời gian bệnh (n = 150) .....	60
Bảng 3.14. So sánh PASI theo BMI (n = 150).....	61
Bảng 3.15. So sánh PASI theo tổn thương móng (n=150) .....	61
Bảng 3.16. So sánh PASI theo tổn thương da đầu (n=150).....	61
Bảng 3.17. So sánh PASI theo tổn thương nếp gấp (n=150).....	62
Bảng 3.18. So sánh DLQI theo tổn thương móng (n=150) .....	63
Bảng 3.19. So sánh DLQI theo tổn thương da đầu (n=150) .....	63
Bảng 3.20. So sánh DLQI theo tổn thương nếp gấp (n=150).....	63
Bảng 3.21. So sánh đặc điểm đối tượng của 2 nhóm (n=50).....	64
Bảng 3.22. So sánh nồng độ của hs-CRP huyết thanh của 2 nhóm (n=50) ....	64
Bảng 3.23. So sánh nồng độ hs-CRP huyết thanh với giới tính (n=50) .....	65
Bảng 3.24. Mọi liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với nhóm tuổi.	65
Bảng 3.25. Mọi liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh và BMI (n=50)	65
Bảng 3.26. Mọi liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh và béo phì (n=50).....	66
Bảng 3.27. Mọi liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh và thời gian bệnh (n=50).....	66
Bảng 3.28. Mọi liên quan giữa nồng độ hs-CRP và tổn thương móng (n=50) .....	66

Bảng 3.29. Mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh và tổn thương da đầu (n=50) .....	67
Bảng 3.30. Mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP và tổn thương nếp gấp (n=50) .....	67
Bảng 3.31. Mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP và mức độ bệnh (n=50) .....	68
Bảng 3.32. So sánh nồng độ của IL-17A giữa 2 nhóm (n=50).....	69
Bảng 3.33. Mối liên quan giữa nồng độ IL-17A huyết thanh và giới tính (n=50) .....	69
Bảng 3.34. Mối liên quan giữa nồng độ IL-17A huyết thanh và BMI (n=50)	69
Bảng 3.35. Mối liên quan giữa nồng độ IL-17A huyết thanh và béo phì (n=50) .....	70
Bảng 3.36. Mối liên quan giữa nồng độ IL-17A và thời gian bị bệnh (n=50)	70
Bảng 3.37. Mối liên quan giữa nồng độ IL-17A và tổn thương móng (n=50)	70
Bảng 3.38. Mối liên quan giữa nồng độ IL-17A và tổn thương da đầu (n=50) .....	71
Bảng 3.39. Mối liên quan giữa nồng độ IL-17A và tổn thương nếp gấp (n=50) .....	71
Bảng 3.40. Mối liên quan giữa nồng độ IL-17A và mức độ bệnh (n=50).....	72
Bảng 3.41. Sự thay đổi nồng độ hs-CRP theo thời gian điều trị (n=50).....	73
Bảng 3.42. Sự thay đổi nồng độ IL-17A theo thời gian điều trị (n=50) .....	74
Bảng 3.43: So sánh nồng độ hs-CRP và IL-17A huyết thanh trước-sau điều trị của bệnh nhân VNTT mức độ trung bình (n= 26) .....	75
Bảng 3.44. So sánh nồng độ hs-CRP và IL-17A huyết thanh trước-sau điều trị của bệnh nhân VNTT mức độ nặng (n= 24) .....	75
Bảng 3.45. Mối liên quan giữa sự thay đổi nồng độ IL-17A và hs-CRP huyết thanh với PASI sau tuần thứ 12 và 24 (n=50).....	75
Bảng 3.46. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=50).....	76
Bảng 3.47. Cải thiện chỉ số PASI theo thời gian điều trị (n=50).....	77
Bảng 3.48. Kết quả điều trị theo mức độ đánh giá (n=50).....	78
Bảng 3.49. Kết quả điều trị theo mức độ bệnh sau 4 tuần (n=50) .....	78
Bảng 3.50. Liên quan giữa kết quả điều trị (đạt PASI-90) với tuổi.....	79
Bảng 3.51. Liên quan giữa kết quả điều trị (đạt PASI-90) với giới.....	79
Bảng 3.52. Liên quan giữa kết quả điều trị (đạt PASI-90) với tuổi khởi phát	80
Bảng 3.53. Liên quan giữa kết quả điều trị (đạt PASI-90) với tình trạng béo phì.....	80
Bảng 3.54. Liên quan giữa kết quả lâm sàng (đạt PASI-90) với tiền sử gia đình.....	80
Bảng 3.55. Liên quan giữa đạt PASI-90 và có tổn thương móng.....	81
Bảng 3.56. Liên quan giữa đạt PASI-90 và có tổn thương da đầu .....	81
Bảng 3.57. Liên quan giữa đạt PASI-90 và có tổn thương nếp gấp .....	81
Bảng 3.58. Liên quan giữa kết quả lâm sàng (đạt PASI-90) với PASI .....	82

Bảng 3.59. Liên quan giữa kết quả lâm sàng (đạt PASI-90) với DLQI .....	82
Bảng 3.60. Liên quan giữa kết quả lâm sàng (đạt PASI-90) với hs-CRP.....	82
Bảng 3.61. Liên quan giữa đạt PASI-90 và nồng độ IL-17 .....	83
Bảng 3.62: Các biến cố bất lợi của Secukinumab (n=50).....	83
Bảng 3.63: So sánh kết quả xét nghiệm trước-sau điều trị (n=50) .....	83
Bảng 3.64: Tỷ lệ tái phát theo thời gian (n=50).....	84

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố theo giới tính (n=150).....	53
Biểu đồ 3.2. Phân bố theo BMI (n=150).....	55
Biểu đồ 3.3. Cách phân bố thương tổn (n = 150).....	58
Biểu đồ 3.4. Phân mức độ bệnh theo PASI (n=150).....	58
Biểu đồ 3.5. Phân mức độ bệnh theo BSA (n=150).....	59
Biểu đồ 3.6. Phân mức độ bệnh theo DLQI (n=150).....	59
Biểu đồ 3.7. Tương quan PASI và DLQI (n=150).....	62
Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa hs-CRP huyết thanh và PASI (n=50).....	68
Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa nồng độ IL-17A và PASI(n=50).....	72
Biểu đồ 3.10. Sự thay đổi nồng độ hs-CRP theo thời gian điều trị (n=50) ....	73
Biểu đồ 3.11. Sự thay đổi nồng độ IL-17A theo thời gian điều trị (n=50).....	74
Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ bệnh nhân đạt PASI-50, PASI-75, PASI-90, PASI-100 sau điều trị Secukinumab (n=50) .....	77

## DANH MỤC CÁC HÌNH ẢNH

Hình 1.1. Mạng lưới các cytokine trong bệnh vẩy nến [10] .....	9
Hình 1.2. Nguồn gốc và mục tiêu của IL-17 trong bệnh vẩy nến [8] .....	21
Hình 1.3. Sinh bệnh học vẩy nến theo quan điểm hiện nay [8] .....	22
Hình 1.4. Vẩy nến và xơ vữa động mạch có chung cơ chế miễn dịch [55]....	23
Hình 1.5. Cấu trúc phân tử của protein phản ứng C (CRP) [63] .....	25
Hình 1.6. Sơ đồ “con đường vẩy nến” [4] .....	28
Ảnh 2.1: Lộ thuốc Secukinumab.....	39
Ảnh 2.2. Máy phân tích huyết học tự động.....	40
Ảnh 2.3. Máy định lượng IL-17A .....	40
Ảnh 2.4. Máy định lượng hs-CRP.....	40

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Vẩy nến là một bệnh da viêm mạn tính, gặp ở mọi giới, mọi chủng tộc và chiếm khoảng 2-3% dân số chung với ước tính 125 triệu người mắc bệnh trên toàn thế giới [1].

Trước đây, vẩy nến chỉ được biết như bệnh viêm da đơn thuần nhưng hiện nay được xem như một tình trạng viêm hệ thống, có nguy cơ dẫn đến các bệnh lý đồng mắc mà đáng chú ý nhất là bệnh tim mạch [2, 3]. Boehncke đã đưa ra khái niệm “chặng đường vẩy nến” (“psoriatic march”) để giải thích mối liên hệ nhân quả giữa vẩy nến như một tình trạng viêm hệ thống với bệnh tim mạch [4]. Hiện nay, nhiều tác giả chú ý nghiên cứu hiện tượng “lên cấp” vẩy nến từ mức độ chỉ biểu hiện da đến tổn thương hệ thống và thấy rằng khi các chỉ số viêm trong huyết thanh tăng cao, người bệnh có nguy cơ mắc các bệnh toàn thân khác. Tuy nhiên, dữ liệu về các chỉ số viêm trên bệnh nhân vẩy nến so với nhóm chứng không thống nhất giữa các tác giả, có lẽ do khác nhau về cỡ mẫu, các chỉ số nghiên cứu và kỹ thuật định lượng [5]. Trong tất cả các chỉ số viêm, hs-CRP được chú ý đặc biệt vì có độ nhạy cao phát hiện được nồng độ CRP trong máu ở ngưỡng rất thấp. Đồng thời, hs-CRP không chỉ là một dấu ấn sinh học của tình trạng viêm mà còn là yếu tố tham gia trực tiếp vào quá trình xơ vữa động mạch. Tại Hoa Kỳ, Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh (CDC) và Hội Tim mạch khuyến cáo sử dụng hs-CRP để đánh giá nguy cơ mắc bệnh tim mạch [6]. Vì vậy, đánh giá sự thay đổi của hs-CRP theo diễn tiến bệnh vẩy nến là một hướng nghiên cứu đang được các nhà khoa học quan tâm chú ý.

Bên cạnh đó, có khoảng 20-30% bệnh nhân vẩy nến mức độ trung bình đến nặng cần phải điều trị toàn thân [7]. Một số bệnh nhân không đáp ứng với điều trị hoặc gặp phải tác dụng phụ khi sử dụng lâu dài với các thuốc toàn thân cổ điển. Vì vậy, yêu cầu đặt ra là cần phải có các loại thuốc “nhắm trúng đích” vào những khâu quan trọng trong sinh bệnh học vẩy nến. Các dữ liệu

gần đây cho thấy tế bào sừng là mục tiêu chính của IL-17A. Thụ thể IL-17A hiện diện chủ yếu ở bề mặt tế bào sừng khắp thượng bì, tế bào tua gai, nguyên bào sợi, tế bào biểu mô, kích thích sự trình diện nhiều chemokine có thể hấp dẫn tế bào CCR6<sup>+</sup> đi vào da, gồm cả Th17 và tế bào tua gai, tạo nên một vòng xoắn duy trì viêm trong thương tổn [8]. Nhờ vào sự khám phá về vai trò của IL-17A trong sinh bệnh học vẩy nến, tháng 1/2015, Secukinumab được Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận [9] và tháng 6/2016, Bộ Y tế cho phép sử dụng Secukinumab điều trị vẩy nến thông thường (VNTT) mức độ trung bình đến nặng tại Việt Nam. Do đó, đây là một trong những thuốc điều trị vẩy nến mới, cần thêm nhiều dữ liệu về hiệu quả và tính an toàn, cũng như đánh giá sự thay đổi nồng độ hs-CRP và IL-17A trong quá trình điều trị với Secukinumab.

Tại Việt Nam, hiện chưa có nghiên cứu với số lượng mẫu đủ lớn về nồng độ hs-CRP, IL-17A trước và sau điều trị bệnh VNTT bằng Secukinumab cũng như hiệu quả của Secukinumab. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu sự thay đổi nồng độ hs-CRP, IL-17A và hiệu quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường bằng Secukinumab”** với những mục tiêu sau:

1. *Khảo sát một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng trên bệnh vẩy nến thông thường tại bệnh viện Da Liễu TP. Hồ Chí Minh.*
2. *Xác định sự thay đổi nồng độ hs-CRP, IL-17A trong huyết thanh của bệnh nhân vẩy nến thông thường trước và sau điều trị Secukinumab.*
3. *Đánh giá kết quả điều trị của Secukinumab trên bệnh vẩy nến thông thường trung bình đến nặng.*



## **Chương 1**

### **TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

#### **1.1. Tổng quan về vẩy nến thông thường (VNTT)**

##### **1.1.1. Lịch sử bệnh vẩy nến thông thường**

Năm 460 – 377 trước công nguyên, Hippocrates và các học trò đã mô tả tỉ mỉ đặc điểm nhiều bệnh da. Trong phân loại của họ, những phát ban bong vẩy khô được xếp chung một nhóm dưới tên gọi “lopoi”. Nhóm bệnh này có lẽ bao gồm cả vẩy nến và bệnh phong[10].

Giữa năm 129 và 99 trước công nguyên, từ “psora” (nghĩa là tình trạng bong vẩy) được Galen sử dụng đầu tiên để mô tả một bệnh da đặc trưng bởi sự bong vẩy mi mắt, khóe mắt và da bìu. Bệnh gây ngứa và trầy xước do cào gãi[10].

Cho đến thế kỷ thứ 19 thì vẩy nến mới được nhận ra là một bệnh khác hẳn với bệnh phong. Mặc dù Robert Willan (1809) là người đầu tiên mô tả chính xác bệnh vẩy nến nhưng phải hơn 30 năm sau, Hebra (1841) mới phân biệt rõ ràng đặc điểm lâm sàng vẩy nến với bệnh phong. Năm 1879, Heinrich Koebner mô tả hiện tượng phát triển thương tổn vẩy nến tại chỗ da tổn thương trước đó. Ông gọi hiện tượng này là “sự tạo thành thương tổn vẩy nến nhân tạo” [11] mà hiện nay gọi là hiện tượng Koener (tổn thương gọi tổn thương).

Tại Việt Nam, Đặng Vũ Hỷ là người đầu tiên đặt tên là bệnh vẩy nến và được sử dụng cho đến nay [12].

##### **1.1.2. Một số đặc điểm dịch tễ bệnh vẩy nến thông thường**

Bệnh vẩy nến có thể xảy ra mọi giới, mọi lứa tuổi, mọi chủng tộc khắp nơi trên thế giới. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh thay đổi khác nhau giữa các nhóm dân số. Theo thống kê, tỷ lệ bệnh vẩy nến khác nhau tùy theo từng nước, từng châu lục, dao động trong khoảng 2-4% dân số [13].

Một đánh giá hệ thống dựa trên 46 nghiên cứu báo cáo về tỷ lệ mắc bệnh và 7 nghiên cứu liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh trong dân số nói chung ghi nhận vảy nến là bệnh da rất thường gặp. Tỷ lệ mắc bệnh ở người lớn (0,91-8,5%) cao hơn so với trẻ em (0%-2,1%), cao nhất ở hai đỉnh tuổi là 30-40 tuổi và 50-60 tuổi [14]. Theo Nguyễn Trọng Hòa, nghiên cứu trên 128 bệnh nhân vảy nến đến khám tại Bệnh viện Da Liễu thành phố Hồ Chí Minh cho thấy tuổi khởi phát bệnh trung bình là  $34,2 \pm 15,7$  [15].

Tỷ lệ bệnh khác nhau giữa các quốc gia, với mô hình địa lý cho thấy vùng gần xích đạo có tỷ lệ mắc bệnh ít hơn, phù hợp với tác động có lợi của liệu pháp quang học trên bệnh vảy nến [16]. Tại Châu Âu, tỷ lệ thay đổi từ 0,73-2,9%, tương tự Hoa Kỳ là 0,7-2,6% và thấp hơn ở các quốc gia châu Mỹ Latinh, châu Phi và châu Á (từ 0 đến <0,5%). Bệnh gặp ở nam và nữ với tỷ lệ xấp xỉ nhau. Tuy nhiên, một số dữ liệu gần đây về sự phân tầng tuổi trong giới tính cho thấy tỷ lệ mắc bệnh cao hơn ở nữ <18 tuổi và nam  $\geq 18$  tuổi [17, 18].

### **1.1.3. Sinh bệnh học bệnh vảy nến thông thường**

Bệnh vảy nến là sự tác động lẫn nhau giữa các yếu tố di truyền, khiếm khuyết màng bảo vệ da, và rối loạn điều hòa hệ thống miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch mắc phải và chịu tác động của một số yếu tố môi trường (khởi động) như chấn thương tâm lý (stress), chấn thương da, nhiễm trùng, khí hậu thời tiết, một số thuốc, thức ăn đồ uống...

#### **1.1.3.1. Vai trò của di truyền**

**-Vai trò HLA:** Kháng nguyên chống bạch cầu (human leucocyte antigen-HLA) là những kháng nguyên trên bề mặt tế bào người, và vùng nhiễm sắc thể tương ứng còn được gọi là phức hợp hòa hợp mô chủ yếu (major histocompatibility complex - MHC), nằm trên nhánh gần của nhiễm sắc thể 6.

Các nghiên cứu cho thấy nguy cơ mắc bệnh tăng lên nếu có sự hiện diện của HLA-Cw6 [19, 20]. HLA-Cw6 liên quan rất rõ với tuổi khởi phát vẩy nến. Trong một nghiên cứu hàng loạt ca, HLA-Cw6 có ở 90% bệnh nhân VNNTT khởi phát sớm, 50% bệnh nhân vẩy nến khởi phát muộn, và chỉ có 7% ở nhóm chứng [21]. Một kháng nguyên MHC lớp II đặc hiệu (DRB1\*0701/2) cũng liên quan với vẩy nến khởi phát sớm, và những allele HLA liên quan với vẩy nến thường nằm trên một haplotype mở rộng: Cw6-B57-DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0303. Những người mang haplotype này có nguy cơ bị vẩy nến khởi phát sớm gấp 26 lần [20]. Vì vậy, một số tác giả gọi những trường hợp vẩy nến khởi phát sớm, có tiền sử gia đình bị vẩy nến, và hiện diện HLA-Cw6 là vẩy nến típ 1; những trường hợp khởi phát muộn, không có tiền sử gia đình, và không có HLA-Cw6 là vẩy nến típ 2 [12, 21].

**-Bản đồ gen:** Các phân tích bản đồ gen đã xác định có ít nhất 9 vùng liên quan với vẩy nến (PSORS1–9) trên các vị trí nhiễm sắc thể khác nhau [22]. Vùng gen quan trọng nhất là PSORS1 (trên nhiễm sắc thể 6p), chiếm đến 50% nguy cơ mắc vẩy nến. PSORS1 chứa các gen như HLA-C (với allele nguy cơ là HLA-Cw6 nói trên) và corneodesmosin (CDSN). Những gen ở vùng này được di truyền theo một khối, do vậy khó để xác định gen nào của PSORS1 tham gia vào sinh bệnh học vẩy nến. Gần đây, các nghiên cứu liên kết bản đồ gen (genome-wide association studies – GWAS) đã mang lại những phát hiện mới về di truyền học trong vẩy nến. Từ những nghiên cứu này, hàng trăm ngàn SNPs (single nucleotide polymorphisms) trên toàn bộ bản đồ gen được phân tích ở hàng ngàn bệnh nhân vẩy nến [23].

**-Nghiên cứu bản đồ gen chức năng:** Kỹ thuật microarray được sử dụng để xác định bức tranh tổng thể của các gen biểu hiện trên da vẩy nến [24]. Hơn 1.300 gen được tìm thấy có biểu hiện khác khi so với da người bình thường. Nhóm này gồm những gen đã biết liên quan vẩy nến, và cả những gen không có biểu hiện trên da. Những kết quả trên xác nhận vai trò của tế

bào lympho T và tế bào gai (dendritic cells – DCs), đưa ra những bằng chứng về sự hoạt hóa mạn tính và tồn tại dai dẳng của tế bào ở thượng bì bệnh nhân vẩy nến.

Ngoài ra, người ta đã xác định được trên HLA-CW6 tại vị trí 73 bình thường là alanin, trong bệnh nhân vẩy nến típ 1 bị thay thế bằng threonin [12].

### ***1.1.3.2. Vai trò miễn dịch***

**-Vai trò của tế bào lympho T và tế bào gai:** Bệnh vẩy nến liên quan với một số allele HLA, như HLA-Cw6, và những biến thể gen ERAP1 mã hóa enzyme aminopeptidase có tham gia trong quá trình xử lý kháng nguyên. Điều này cho thấy rõ vai trò sinh bệnh của các tế bào trình diện kháng nguyên (antigen-presenting cells-APC) và tế bào T. Ở lớp thượng bì và bì của thương tổn da, có sự hiện diện các loại tế bào lympho T đặc trưng (TCD4+, TCD8+). Ngoài ra, có một số hợp chất tác động lên chức năng tế bào T (nhắm đến thụ thể IL-2, CD2, CD11a và CD4) cho thấy cải thiện lâm sàng vẩy nến. Một lý lẽ khác ủng hộ vai trò của hệ miễn dịch là có hiện tượng lui bệnh hay phát triển bệnh vẩy nến sau khi ghép tế bào gốc tủy xương [25, 26].

Một số tế bào được xem như khởi phát và duy trì các thương tổn vẩy nến. Hầu hết các tế bào lympho T thượng bì là CD8<sup>+</sup>, trong khi thâm nhiễm lớp bì là hỗn hợp tế bào CD4<sup>+</sup> và CD8<sup>+</sup>. Đa số tế bào ở cả 2 lớp là tế bào T nhớ biểu hiện kháng nguyên tế bào lympho da (CLA - cutaneous lymphocyte antigen) và các thụ thể chemokine như CCR4. Sự biểu hiện của integrin  $\alpha_1\beta_1$  (VLA-1) trên tế bào T vẩy nến cho phép tương tác với collagen IV của màng đáy. Đây là điều quan trọng để những tế bào này đi vào lớp thượng bì vẩy nến và tạo nên kiểu hình biểu mô vẩy nến [27]. Các tế bào T diệt tự nhiên đại diện là thành phần của hệ miễn dịch bẩm sinh và được tìm thấy tại những thương tổn vẩy nến. Chúng tương tác với CD1d trên tế bào keratinocyte. Điều này dẫn đến tạo thành IFN- $\gamma$  góp phần vào sự kích thích miễn dịch [27].

Các tế bào gai hiện diện ở cả thương tổn vảy nến lẫn da lành, và nhờ khả năng kích thích miễn dịch mạch, chúng có liên quan đến sinh bệnh học vảy nến. Có sự gia tăng số lượng tế bào gai ở lớp bì tại thương tổn, và chúng tăng khả năng hoạt hóa tế bào T khi so với khả năng của tế bào gai ở da lành. Kiểu hình và chức năng tế bào gai thì khá linh động, với khả năng biệt hóa thành các tế bào gai tiền viêm mạnh tạo nên enzyme tổng hợp nitric oxide (inducible nitric oxide synthase – iNOS) và TNF- $\alpha$ . Vai trò của tế bào gai trong vảy nến được chứng minh bởi số lượng nhiều và khi điều trị đặc hiệu số lượng sẽ giảm [28].

Dựa vào những nghiên cứu trên người và ghép ngoại lai, một loại tế bào gai khác, gọi là pDC, làm khởi phát vảy nến thông qua sự sản xuất IFN- $\alpha$ . Phức hợp DNA hay RNA (từ tế bào keratinocyte) cộng với peptide kháng sinh LL37 đã khởi phát sự kích thích IFN- $\alpha$  bởi pDC thông qua cơ chế phụ thuộc Toll-like receptor 9 (TLR9). Hiện tượng này làm phá vỡ sự dung nạp của nucleic acid và giải thích sự khởi đầu dòng thác viêm trong bệnh vảy nến [29].

Sự hiện diện của bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) trong thương tổn, ở cả mụn mủ dạng xốp bào Kogoj hay vi áp xe Munro, là đặc điểm mô học điển hình của vảy nến, nhất là ở dạng cấp tính hay dạng mủ. BCĐNTT chiếm ưu thế tại thương tổn và vùng rìa của các mảng đang lan rộng, nhưng ngược lại với tế bào lympho T, chúng không phải là đặc điểm hằng định của da vùng thương tổn. Mặc dù BCĐNTT có thể đóng góp vào sinh bệnh học nhưng không phải là nguyên nhân chính của vảy nến [11, 30].

Hiện tượng tạo mạch chiếm ưu thế các mảng vảy nến. Có sự gia tăng hiện diện của yếu tố tăng trưởng biểu mô mạch máu (vascular endothelial growth factor – VEGF), và điều trị bằng chất kháng VEGF dẫn đến sự cải thiện vảy nến trên nghiên cứu ở chuột [31].

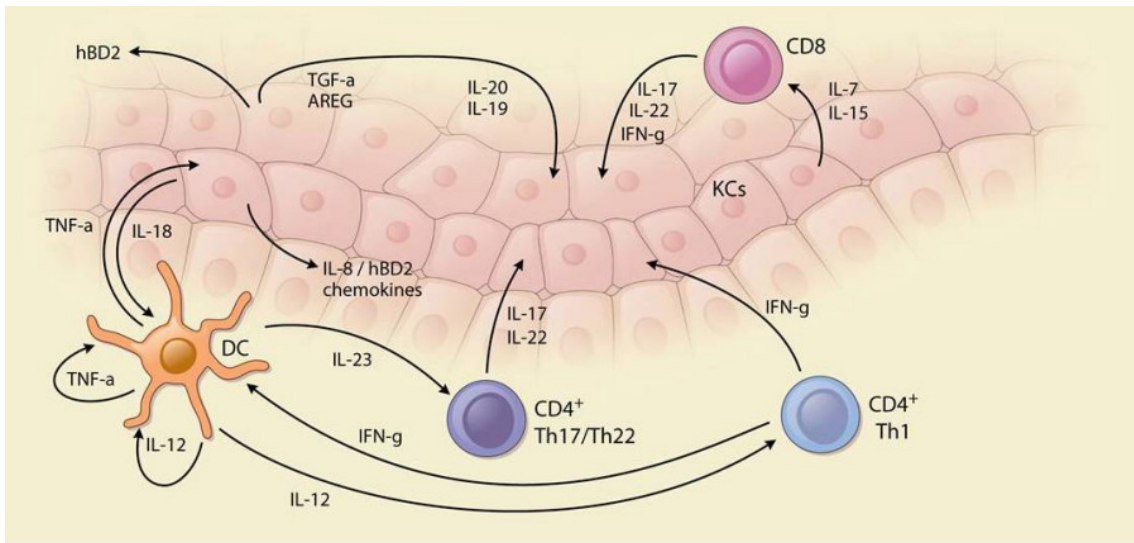
- **Các cytokine và chemokine:** Bệnh vẩy nến là bệnh của Th1, các tế bào T giúp đỡ (helper T-cell subsets) và những cytokine do chúng tiết ra [12]. Người ta thấy có sự tăng lượng cytokine Th1 (IFN- $\gamma$  và IL-2), trong khi giảm cytokine IL-10 [32]. Dựa vào các nghiên cứu trên động vật thực nghiệm và định lượng trên thương tổn, IL-12, IL-23 và IL-15 có lẽ góp phần vào cơ chế bệnh sinh. Vẩy nến đáp ứng tốt với điều trị bằng ustekinumab, một kháng thể đơn dòng của người chống lại tiểu đơn vị p40 của IL-12 và IL-23, là bằng chứng nữa về vai trò của các cytokine. Kết quả nghiên cứu thấy rằng IL-23 (do tế bào gai tạo nên) kích thích tế bào Th17 phóng thích IL-17 và IL-22; tác động phối hợp giữa các cytokine này làm tăng sinh tế bào keratinocyte và viêm lớp bì. Đáng chú ý là nồng độ IL-22 trong tuần hoàn có mối tương quan với độ nặng của bệnh [33].

IFN- $\gamma$  được phóng thích bởi tế bào T hoạt hóa và tế bào T diệt tự nhiên ở thượng bì, và hoạt hóa các thành phần của nhóm yếu tố sao chép STAT, làm biểu hiện một lượng lớn các gen liên quan đến miễn dịch có vai trò trong sinh bệnh học vẩy nến. Con đường hoạt hóa bởi IFN- $\gamma$  là một đặc điểm chính của vẩy nến và giải thích một số biến đổi kiểu hình như dẫn mạch (do tạo iNOS) và sự tích tụ tế bào T (nhờ biểu hiện của các chemokine khác nhau) [30].

Một nghiên cứu tại bệnh viện Da liễu TP.Hồ Chí Minh cho thấy tất cả nồng độ IFN- $\gamma$  huyết thanh của nhóm vẩy nến nói chung và của từng dạng lâm sàng nói riêng đều cao hơn bình thường một cách có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, có mối tương quan mạnh giữa nồng độ IFN- $\gamma$  huyết thanh với chỉ số PASI [34].

Các cytokine miễn dịch nguyên phát IL-1, IL-6 và TNF- $\alpha$  được điều hòa tăng ở da vẩy nến. TNF- $\alpha$  là một cytokine thể hiện rất rõ vai trò và tầm quan trọng của nó được ghi nhận bởi hiệu quả điều trị bằng thuốc ức chế TNF- $\alpha$  [30].

Một nghiên cứu khác tại bệnh viện Da liễu TP.Hồ Chí Minh cho thấy nồng độ TNF- $\alpha$  trong huyết thanh ở những bệnh nhân vẩy nến cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (người bình thường), và có mối tương quan mạnh giữa nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh với chỉ số PASI. Vẩy nến thể đồ da toàn thân là thể bệnh có nồng độ TNF- $\alpha$  cao nhất so với vẩy nến mảng và vẩy nến khớp [35].



Hình 1.1. Mạng lưới các cytokine trong bệnh vẩy nến [10]

Chemokine là những chất trung gian quan trọng để bắt giữ các bạch cầu. Một số chemokine và thụ thể của chúng được chứng minh có hiện diện trong các thương tổn vẩy nến. CXCL8 điều hòa sự thâm nhiễm bởi các neutrophil. CCL17, CCL20, CCL27 và CXCL9-11 thu hút tế bào T vào mảng vẩy nến. Một loại chemokine thu hút pDC, chemerin, tăng trong thương tổn và góp phần tập trung pDC sớm vào thương tổn vẩy nến [36].

- **Miễn dịch không đặc hiệu và vai trò của các keratinocyte:** Trong da có nhiều loại tế bào khác nhau liên quan đến con đường đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu. Đó là tế bào gai (dạng tủy và pDCs), tế bào T diệt tự nhiên và BCDNTT, cũng như tế bào keratinocyte thượng bì. Tế bào keratinocyte biểu hiện chủ yếu là các protein kháng khuẩn như  $\beta$ -defensin-1 (hBD1) và chất ức chế enzyme protease bạch cầu (secretory leukocyte protease inhibitor –

SLPI), có hoạt tính kháng khuẩn trực tiếp chống lại phổ rộng các tác nhân gây bệnh. Ngoài ra, các keratinocyte có thể được kích thích để biểu hiện thành những kháng sinh khác như hBD2, cathelicidin LL37, và SKALP/elafin. Bên cạnh những phân tử tác động này, các keratinocyte biểu hiện TLRs và tiết ra những phân tử tín hiệu như IL-1, IL-6, IL-8 và TNF- $\alpha$ . Điều thú vị là các protein kháng khuẩn hBD2 cũng có hoạt tính hóa hướng động thông qua CCR6 và gắn với TLR-4. Bởi vì hầu hết các protein này hiện diện nhiều ở da vùng thương tổn vảy nến, nên có lẽ chúng liên quan đến sự khởi đầu hay kiểm soát quá trình viêm; tuy nhiên vai trò chính xác của chúng vẫn đang được xác định [10].

Bất cứ mô hình sinh bệnh học vảy nến nào cũng phải giải thích cho tỷ lệ tăng sinh đáng kể của các tế bào keratinocyte và tăng sinh mạch. Các cytokine và chemokine được tìm thấy ở thương tổn nói chung không gây gián đoạn cho tế bào keratinocyte. Ví dụ, IFN- $\gamma$ , một loại cytokine Th1 ưu thế, bản thân có tính chống tăng sinh, nhưng là yếu tố quan trọng làm tăng sinh các tế bào mầm keratinocyte [10].

Keratinocyte bên trong các mảng vảy nến biểu hiện ra STAT-3, cho thấy yếu tố sao chép này có tầm quan trọng về sinh bệnh học. Trong một mô hình động vật thực nghiệm, sự biểu hiện STAT-3 ở thượng bì cho thấy tạo nên các thương tổn giống vảy nến ở chuột. STAT-3 làm điều hòa tăng một số gen phù hợp với vảy nến, chẳng hạn như những gen mã hóa ICAM-1 và TGF- $\alpha$ . Vì STAT-3 được hoạt hóa bởi một số cytokine gồm có IL-22 cũng như IL-20 và IFN- $\gamma$ , điều này có thể thể hiện mối liên kết giữa sự hoạt hóa keratinocyte và tế bào miễn dịch trong việc phát triển thương tổn vảy nến [11].



### 1.1.4. Yếu tố khởi động trong bệnh vẩy nến

#### 1.1.4.1. Một số thuốc

Bảng 1.1. Những loại thuốc tác động đến bệnh VNTT [37]

Loại thuốc	Cơ chế
Chẹn beta	Phản ứng quá mẫn muộn, đáp ứng qua trung gian miễn dịch, và giảm cAMP trong thượng bì, kết quả làm tăng nhanh quá trình thay đổi tế bào thượng bì. Cả 2 loại ức chế beta có chọn lọc và không chọn lọc lên tim đều liên quan đến vẩy nến, trong đó tần số của loại thuốc có chọn lọc cao hơn.
Lithium	Tác động trực tiếp bằng cách ức chế sự biệt hóa tế bào, gây rối loạn điều hòa các cytokine viêm, và gián tiếp làm giảm cAMP. Gây ra hoặc khởi phát vẩy nến mảng mẩn tính, vẩy nến mũ khu trú hay toàn thân, và thậm chí vẩy nến đỏ da toàn thân.
Thuốc kháng sốt rét	Khởi phát vẩy nến bằng cách ức chế enzyme Transglutaminase.
NSAIDs	Ức chế con đường cyclo-oxygenase dẫn đến sự tích lũy các leukotriene và có thể làm bùng phát vẩy nến.
Thuốc nhóm Tetracycline	Có thể khởi phát vẩy nến bằng cách ức chế cAMP hoặc gây hiện tượng Koebner do thuốc làm tăng nhạy cảm ánh sáng.

*AMP: Antimicrobial peptide, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs*

Thuốc có thể gây khởi phát vẩy nến trên những người có cơ địa di truyền hoặc không di truyền. Có khá nhiều thuốc được cho là có thể gây khởi phát, tái phát hoặc làm nặng bệnh vẩy nến, nhưng thuốc có chứng cứ mạnh nhất là lithium, chẹn beta (beta-blockers), kháng sốt rét, kháng viêm không steroid (NSAIDs) và tetracycline. Ngoài ra, thuốc ức chế men chuyển, interferons, digoxin, clonidine, carbamazepine, valproic acid, ức chế kênh canxin, yếu tố kích thích kết cụm bạch cầu hạt, kali iodide, ampicillin, penicillin, progesterone, morphine và acetazolamide được cho là làm bùng phát vẩy nến.

Dùng corticoid đường toàn thân cho bệnh nhân vảy nến sẽ gây chuyển từ thể nhẹ sang thể nặng. Nguy hiểm hơn cả là chắc chắn sớm muộn hoặc sẽ gây vảy nến mụn mủ toàn thân, vảy nến đỏ da róc vảy toàn thân và vảy nến khớp. Do vậy, hiện nay các tác giả đều thống nhất không dùng corticoid toàn thân cho tất cả các thể vảy nến [12]. Ngừng sử dụng corticosteroid bô một cách đột ngột cũng có thể gây vảy nến mủ hoặc bùng phát nặng tình trạng vảy nến mảng [10].

#### **1.1.4.2. Những yếu tố môi trường khác gây ra hoặc khởi phát vảy nến**

*Bảng 1.2. Những yếu tố môi trường tác động đến bệnh VNNT [10]*

<b>Yếu tố</b>	<b>Cơ chế</b>
Chế độ ăn	Chưa được chứng minh một cách rõ ràng.
Rượu, bia	Uống rượu, bia quá nhiều có thể làm bùng phát vảy nến do việc lạm dụng alcohol có liên quan đến rối loạn hệ miễn dịch, tăng sản xuất các cytokine viêm như cyclin D1 và yếu tố tăng trưởng keratinocyte, và làm cơ thể nhạy cảm hơn với nhiễm trùng và chấn thương.
Hút thuốc lá	Hút thuốc lá liên quan đến bùng phát vảy nến mủ lòng bàn tay, bàn chân và làm đáp ứng kém với điều trị. Thuốc lá làm biến đổi biểu hiện của HLA-Cw6, HLADQ*0201, CYP1A1, và liên qua đến sự kích thích MAPK và NF-κB. Nicotine có thể khởi phát vảy nến bằng cách tân tạo mạch máu và kích thích hóa hướng động neutrophil.
Chấn thương	Là một yếu tố gây khởi phát được biết khá rõ.
Stress	Ảnh hưởng hoạt động trục hạ đồi – tuyến yên làm giảm nồng độ cortisol huyết thanh và tăng hoạt tính của bệnh.
Nhiễm trùng	Độc tố từ liên cầu trùng tiêu huyết β hoạt động như một siêu kháng nguyên gây hoạt hóa đa dòng tế bào T.

*HLA: Human leukocyte antigen, HLA-DQ: Human leukocyte antigen-DQ, CYP: Cytochrome, MAPK: Mitogen activated protein kinase, NF-κB: Nuclear*

#### **1.1.4.3. Nhiễm trùng**

Nhiều bằng chứng cho thấy vảy nến giọt có thể theo sau một nhiễm liên cầu ở amidan, và mối liên quan giữa bùng phát bệnh với nhiễm trùng da và/hoặc tiêu hóa do *Staphylococcus aureus*, *Malassezia* và *Candida albicans*. Từ mối liên quan gần giữa nhiễm liên cầu trùng và vảy nến, các siêu kháng nguyên của vi trùng này được xem là yếu tố chính hoạt hóa tế bào T. Bởi vì các siêu kháng nguyên từ tụ cầu vàng, liên cầu và *Candida* có thể hoạt hóa đa dòng tế bào T nên quá trình này liên quan đến bệnh học vảy nến. Tuy nhiên, các thương tổn vảy nến lại đặc trưng bởi ít dòng tế bào T, điều này hướng đến một đáp ứng tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên. Protein M của liên cầu trùng được cho là kháng nguyên này vì có cấu trúc giống với keratin type 1 [38]. Một số tự kháng nguyên khác, như peroxiredoxin 2 và protein sốc nhiệt 27 (heat shock protein 27) cũng có cấu trúc giống kháng nguyên của liên cầu trùng. Baker và cs lại cho rằng peptidoglycan của liên cầu trùng có khả năng là kháng nguyên cao hơn protein M vì có tính sinh miễn dịch tiền viêm mạnh và các gen mã hóa thụ thể nhận biết peptidoglycan nằm trên những vị trí có liên quan với vảy nến [39]. Thorleifsdottir và cs cho rằng việc cắt amidan có thể giảm bệnh vảy nến mảng bởi vì amidan tạo ra tế bào T nhận biết các yếu tố quyết định keratin ở da [40].

Ngoài ra, cũng có báo cáo về những trường hợp nhiễm HIV cũng có thể làm tình trạng vảy nến nặng hơn [10].

#### **1.1.4.4. Chấn thương da (hiện tượng Koebner)**

Vảy nến là một trong những bệnh da có hiện tượng Koebner được biết rõ và nghiên cứu một cách chi tiết. Khoảng thời gian giữa tổn thương da và xuất hiện vảy nến thay đổi từ 3 ngày đến 2 năm. Các yếu tố góp phần gây Koebner gồm mùa trong năm, gặp ở mùa đông nhiều hơn mùa hè, và độ nặng của bệnh, gặp nhiều ở giai đoạn bệnh không ổn định hay đang bùng phát [41].

Các nghiên cứu thấy rằng chấn thương phải gây tổn thương tế bào thượng bì và viêm mới tạo ra hiện tượng Koebner.

Ngoài ra, vảy nến cũng có thể xuất hiện sau các dạng tổn thương da khác như bỏng nắng, phát ban do thuốc, phát ban siêu vi...[10]

#### ***1.1.4.5. Yếu tố nội tiết***

Giảm calci máu được báo cáo là yếu tố khởi phát tình trạng vảy nến mủ toàn thân. Mặc dù các dẫn xuất vitamin D3 làm cải thiện vảy nến, nhưng nồng độ dẫn xuất vitamin D3 bất thường lại không gây ra bệnh. Thai kỳ có thể làm thay đổi tình trạng bệnh và thực tế cho thấy 50% số trường hợp bệnh giảm. Tuy nhiên phụ nữ mang thai có thể bị vảy nến mủ, đôi khi liên quan đến tình trạng hạ calci máu [10].

#### ***1.1.4.6. Uống rượu, bia, hút thuốc lá và béo phì***

Béo phì, uống rượu bia nhiều và hút thuốc lá được cho là có liên quan đến vảy nến. Trong một nghiên cứu, hút thuốc lá có vai trò khởi phát vảy nến, trong khi béo phì là hậu quả của bệnh [42]. Những nghiên cứu khác cho thấy tăng cân thường thúc đẩy sự phát triển vảy nến [10].

### **1.1.5. Các thể, típ, mức độ bệnh và giai đoạn bệnh vảy nến thông thường**

#### ***1.1.5.1. Các thể vảy nến thông thường***

**-Vảy nến mảng:** là dạng thường gặp nhất, chiếm khoảng 90% số bệnh nhân. Triệu chứng đặc trưng là các sẩn, mảng đỏ, tróc vảy phân bố đối xứng ở vùng duỗi của chi, nhất là khuỷu và đầu gối, da đầu, vùng xương cụt, mông và sinh dục. Những vị trí khác có thể là rốn, rãnh liên mông. Mức độ lan rộng của thương tổn khác nhau giữa các bệnh nhân [43].

**-Vảy nến thể đồng tiền:** tổn thương 1 - 2cm đường kính, vùng trung tâm có nhạt màu hơn, ngoại vi đỏ thâm, ranh giới rõ [43].

**-Vảy nến thể giọt:** đặc trưng bởi sự xuất hiện những sẩn nhỏ (đường kính 0,5 – 1,5 cm) ở thân trên và gốc chi, thường gặp ở bệnh nhân trẻ. Dạng vảy nến này có mối liên quan mạnh với HLA-CW6, và nhiễm liên cầu vùng

hầu họng thường có trước hoặc đi kèm với khởi phát hay bùng phát vảy nến giọt. Những bệnh nhân với tiền sử vảy nến thông thường mạn tính có thể xuất hiện thương tổn vảy nến giọt [43].

Ngoài ra, có thể có tổn thương:

+ *Vảy nến móng*: có thể xảy ra ở bất kỳ thể vảy nến nào. Tổn thương móng tay gặp ở 50% và tổn thương móng chân gặp ở 35% bệnh nhân vảy nến. Đặc điểm của vảy nến móng là móng lõm, tách móng, tăng sừng dưới móng, dấu hiệu “giọt dầu” [43].

+ *Lưỡi bản đồ*: còn gọi là viêm lưỡi di chuyển lành tính (benign migratory glossitis hay glossitis areata migrans), một rối loạn viêm vô căn do mất các nhú lưỡi tại chỗ. Biểu hiện thường là những thông thường hồng ban không triệu chứng có bờ ngoằn ngoèo giống hình bản đồ. Đặc trưng của những thương tổn này là tính di chuyển. Lưỡi bản đồ được xem như một thể vảy nến ở miệng vì có một số đặc điểm mô học của vảy nến như tăng gai, á sừng khu trú, và tẩm nhuận bạch cầu trung tính [43].

#### ***1.1.5.2. Típ vảy nến thông thường***

Đến nay người ta phân bệnh vảy nến làm 2 típ: [43]

- Típ 1 di truyền (tiền sử gia đình HLA-CW6 và DR7 (80 - 90%), tuổi khởi phát < 40 tuổi, chiếm 80 - 85%, di truyền).

- Típ 2 không di truyền (không mang HLA-CW6, DR7, tuổi khởi phát  $\geq$ 40 tuổi, chiếm 15%, không có tiền sử gia đình).

#### ***1.1.5.3. Phân mức độ bệnh vảy nến thông thường***

-**Theo PASI (Psoriasis Area and Severity Index)**: Đây là chỉ số đánh giá mức độ bệnh được sử dụng nhiều nhất trên lâm sàng [44, 45]. Cơ thể được chia thành 4 vùng: đầu cổ (H), thân mình (T), chi trên (U), chi dưới (L). Các tính chất của thương tổn được dùng để tính chỉ số: hồng ban (E), tẩm nhuận (I), vảy (D) theo thang điểm 0 – 4, với 0 (không ảnh hưởng), 1 (nhẹ), 2 (trung bình), 3 (nặng) và 4 (rất nặng). Tỷ lệ phần trăm mỗi vùng da bị bệnh được

quy đổi ra số, từ 0 (không bị tổn thương) đến 6 (100% vùng bị tổn thương). Chỉ số PASI được tính theo công thức trong bảng 1.3

*Bảng 1.3. Chỉ số PASI [30]*

---

Bốn vùng cơ thể: đầu cổ (H), thân mình (T), chi trên (U), chi dưới (L)
Hệ số tổn thương mỗi vùng cơ thể (A): 0 – 6
Hồng ban (E), thâm nhiễm (I), tróc vảy (D): 0 – 4
$\text{PASI} = 0,1(E_H + I_H + D_H)A_H + 0,3(E_T + I_T + D_T)A_T + 0,2(E_U + I_U + D_U)A_U + 0,4(E_L + I_L + D_L)A_L$

---

PASI thay đổi từ 0 – 72, chỉ số càng cao thì bệnh càng nặng. PASI được phân độ như sau: mức độ nhẹ (< 10), mức độ trung bình (từ 10 đến < 20) và mức độ nặng ( $\geq 20$ ) [45].

Trong các thử nghiệm lâm sàng, người ta thường dùng chỉ số PASI-75 (giảm ít nhất 75% PASI) để đánh giá kết quả điều trị [45]. Cơ quan kiểm soát thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration – FDA) đã sử dụng PASI-75 như một chỉ số đánh giá hiệu quả của một thuốc mới trong điều trị vẩy nến [10, 46].

Hiệu quả lâm sàng được tính bằng phần trăm giảm PASI: (PASI trước điều trị - PASI sau điều trị)/PASI trước điều trị x 100. Trong thực hành lâm sàng, có thể đánh giá kết quả điều trị theo 5 mức độ như sau: [12]

- Rất tốt: PASI giảm 100%
- Tốt: PASI giảm 75% - 99%
- Khá: PASI giảm 50% - < 75%
- Vừa: PASI giảm 25% - < 50%
- Kém, không kết quả: PASI giảm < 25%

Hiện nay với sự ra đời các phương pháp điều trị tác nhân sinh học, bên cạnh PASI-75, có thể đạt được PASI-90, PASI-100 [43]

**-Diện tích vùng da bệnh (Body Surface Area – BSA):** Trong thực hành lâm sàng hàng ngày, diện tích vùng da bệnh được đo bằng quy luật số 9 và dùng mặt lòng bàn tay bệnh nhân tương ứng với 1% diện tích cơ thể [44]. Nói chung, BSA dưới 10% cho thấy vảy nến mức độ nhẹ, 10 – 30% ở mức độ trung bình và trên 30% ở mức độ nặng [10].

*Bảng 1.4. Đo diện tích vùng da bệnh (BSA) bằng quy luật số 9*

Đầu, cổ	9%
Thân mình	36%
Chi trên (tính cả nách)	18%
Chi dưới (tính cả móng)	36%
Sinh dục	1%
Tổng cộng	100%

**- Chỉ số chất lượng cuộc sống của bệnh Da Liễu (Dermatology Life Quality Index – DLQI):** Mặc dù các thang điểm PASI, BSA giúp các nhà nghiên cứu đánh giá được toàn trạng bệnh nhưng không phản ánh được mức độ ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Do đó, nhiều bảng câu hỏi khác nhau đã được phát triển nhằm đo lường tác động này. Trong số đó bảng chỉ số DLQI thường được sử dụng nhất. Tương tự chỉ số PASI, BSA, hiện nay DLQI cũng được dùng để theo dõi diễn tiến bệnh và hiệu quả điều trị [47, 48].

#### **1.1.5.4. Giai đoạn bệnh**

Theo Mizutani và cộng sự -1997: [43]

-Giai đoạn hoạt động (active group): những bệnh nhân đã có PASI tăng trong 2 tuần trước đó.

-Giai đoạn không hoạt động (inactive group): những bệnh nhân PASI đã giảm hoặc không thay đổi trong 2 tuần trước đó.

#### **1.1.6. Mô bệnh học**

Sinh thiết đã cho thấy: tăng gai - acanthosis (dày biểu bì: thickening of epidermis) với sự kéo dài chu chuyển và chu kỳ tế bào đáy gây nên tăng sừng (hyperkeratosis), á sừng (parakeratosis) với sự lưu lại nhân trong lớp sừng, mất lớp hạt (hypogranulosis) và tăng cao neutrophil trong biểu bì (microabscesses) [43].

### **1.1.7. Chẩn đoán phân biệt**

-Viêm da dầu (seborrheic dermatitis): tình trạng viêm da hay gặp, mạn tính, tái phát, vị trí chủ yếu ở mặt, đầu, ngực và vùng liên bả vai, biểu hiện da đỏ, vảy trắng mịn.

-Chàm lòng bàn tay, lòng bàn chân (dyshidrotic hand/foot eczema): mụn nước chứ không phải mụn mủ.

-Vảy phấn đỏ nang lông

-Ban mụn mủ toàn thân cấp tính

-Nấm Tinea capitis, Candidiasis [43]

### **1.1.8. Điều trị**

Cần trao đổi với người bệnh về các yếu tố cần thiết như tuổi, giới, nghề nghiệp, nơi ở, điều kiện kinh tế...để có thể thiết lập một chiến lược điều trị phù hợp.

Chiến lược điều trị gồm hai giai đoạn: giai đoạn tấn công với mục tiêu là làm sạch thương tổn và giai đoạn duy trì việc sạch thương tổn đó.

Kế hoạch dùng thuốc: đơn độc, kết hợp, luân chuyển và kế tiếp. Các thuốc điều trị bao gồm: thuốc bôi tại chỗ, liệu pháp quang học, thuốc uống (methotrexate, cyclosporine A, salazopyrine, soriatane) và các tác nhân sinh học (infliximab, adalimumab, ustekinumab, Secukinumab...) [43].

## **1.2. Vảy nến và interleukin-17A (IL-17A)**

### **1.2.1. Vai trò của IL-17A trong sinh bệnh học vảy nến**



IL-17A, trước đây được gọi là CTLA-8 (Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 8 – kháng nguyên liên quan tế bào lympho T gây độc 8) được nhân bản từ năm 1993 từ tế bào T của chuột[49]. Trong những năm 2000, các cấu trúc tương tự IL-17A được xác định, bao gồm IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-17E còn được gọi là IL-25) được gọi chung là họ IL-17. IL-17A được tế bào Th17 sản xuất dưới sự kích thích của IL-23.

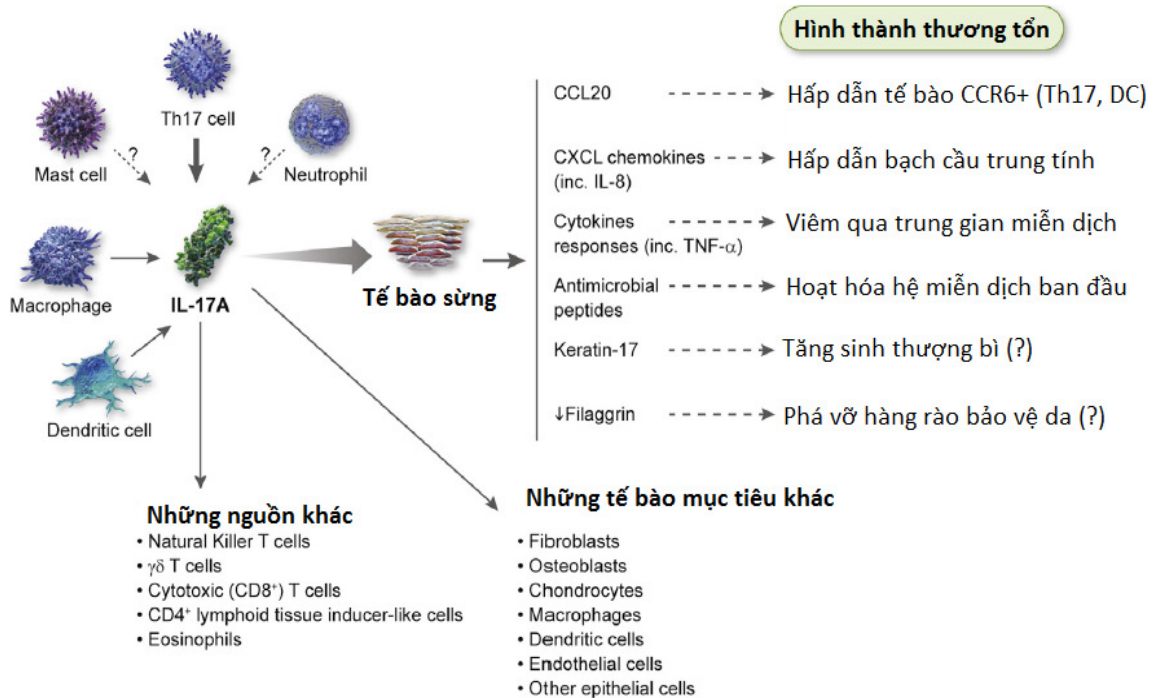
Đối với da, IL-17A làm tăng sinh và bất thường biệt hóa tế bào thượng bì. Ngoài ra, IL-17A tham gia sản sinh và khuếch đại hệ thống viêm do làm giải phóng peptide kháng khuẩn cùng các cytokine và chemokine. Các yếu tố được kích hoạt bởi IL-17A tạo đáp ứng miễn dịch phụ thuộc bạch cầu trung tính và Th17, trong đó có IL-8 là một chất hóa ứng động bạch cầu trung tính mạnh, G-CSF là yếu tố sống còn cho bạch cầu trung tính, CCL20 với khả năng huy động Th17, IL-1 $\beta$  và IL-6 là những cytokine của Th17. IL-17A gây sản xuất metalloprotease góp phần làm di chuyển bạch cầu và thay mới mô. IL-17A kết hợp và tăng hiệu quả của các chất trung gian gây viêm, có thể là do làm ổn định hóa mRNA mục tiêu. Tác động của IL-17A không chỉ khu trú tại tế bào thượng bì, mà còn bao gồm vài loại tế bào khác như tế bào nội mô, nguyên bào sợi, tế bào sụn và tế bào hoạt dịch, do đó, ngoài tầm quan trọng trong bệnh vẩy nến, IL-17A còn có vai trò quan trọng trong các bệnh lý đồng mắc với vẩy nến như viêm khớp vẩy nến, bệnh lý tim mạch, xơ vữa động mạch.

Một số nghiên cứu cho thấy giá trị IL-17A trong huyết thanh của người bệnh vẩy nến cao hơn nhiều so với nhóm chứng không bệnh[50, 51]. Tuy nhiên, nồng độ IL-17A trong thương tổn da bệnh cao hơn trong máu khoảng 852 lần. IL-17A ổn định được trong vòng 2 giờ khi bảo quản bằng đá lạnh và trong 6 tháng với nhiệt độ -70<sup>0</sup>C và 5 chu kỳ đông rã đông ở -70<sup>0</sup>C. Thời gian bán hủy của IL-17A trong huyết thanh tương đối ngắn, gây khó khăn trong việc định lượng và phân tích chỉ số này trong máu[52].

Như vậy, IL-17A và tế bào Th17 là yếu tố sinh bệnh chính yếu trong vẩy nến, có thể đo lường được trong máu và trong thương tổn, có liên quan đến các khía cạnh của bệnh vẩy nến. Do vậy định lượng nồng độ trong thương tổn da bệnh nhân sẽ cho nhiều dữ liệu rõ ràng hơn nhưng xét nghiệm xâm lấn và khó thực hiện hơn, trong khi đó phân tích mẫu máu dễ thực hiện hơn mà vẫn cho thấy sự khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

Hiện nay, IL-17A đã được chứng minh có vai trò quan trọng trong sinh bệnh học vẩy nến [8]. Thụ thể IL-17A hiện diện chủ yếu ở bề mặt tế bào sừng khắp thượng bì, và trên các tế bào lớp bì như tế bào tua gai, nguyên bào sợi, tế bào biểu mô, kích thích sự trình diện nhiều chemokine có thể hấp dẫn tế bào CCR6<sup>+</sup> đi vào da, gồm cả Th17 và tế bào tua gai, tạo nên một vòng xoắn duy trì tế bào viêm trong thương tổn. Interleukin (IL) là cytokin có vai trò trung gian giữa các bạch cầu. IL-17 được sản xuất bởi các tế bào Th17 và biểu lộ quá mức của nó liên quan với các bệnh lý miễn dịch. Gia đình IL-17 bao gồm sáu thành viên (IL-17A → IL-17F) có trình tự tương đồng, nhưng biểu hiện ở các mô khác nhau.

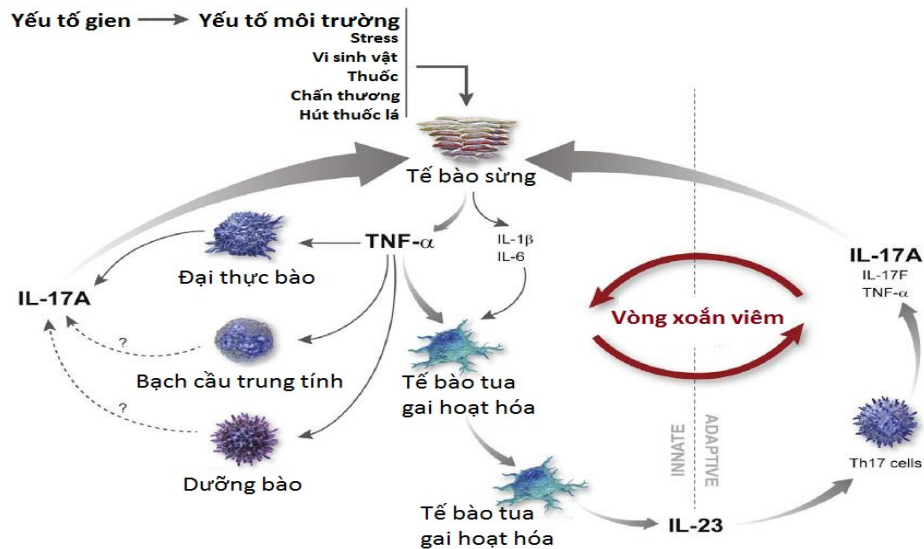
Các nghiên cứu gần đây cho thấy IL-17A gia tăng trong các thương tổn vẩy nến. Tế bào Th17 là nguồn chính sản xuất IL-17A nhưng những tế bào khác cũng tham gia tạo ra IL-17A như tế bào tua gai,  $\gamma\delta$ T-cells, tế bào T diệt tự nhiên, đại thực bào và tế bào Paneth cells... [8]



Hình 1.2. Nguồn gốc và mục tiêu của IL-17 trong bệnh vẩy nến [8]

Tế bào sừng là mục tiêu chính của IL-17A trong bệnh vẩy nến. Các thụ thể của IL-17A hiện diện chủ yếu ở bề mặt tế bào sừng khắp thượng bì, và trên các tế bào lớp bì như tế bào tua gai, nguyên bào sợi, tế bào biểu mô. IL-17A kích thích sự trình diện nhiều chemokine như CCL20, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5 và CXCL8 (IL-8). CCL20 có thể hấp dẫn tế bào CCR6<sup>+</sup> đi vào da, gồm cả Th17 và tế bào tua gai, tạo nên một vòng xoắn để duy trì tế bào viêm trong thương tổn. CXCL có thể trực tiếp lôi kéo neutrophil đi vào thượng bì vẩy nến. IL-17A có thể làm tăng sự hiện diện của các peptide kháng khuẩn, gồm những thành viên của gia đình  $\beta$ -defensin và S100A, vì vậy kích thích hệ thống miễn dịch ban đầu. IL-17 có những tác động lên tế bào sừng làm tăng sinh thượng bì và phá vỡ hàng rào bảo vệ da: tăng hiện diện của keratin 17, giảm hiện diện filaggrin, và làm biến đổi biểu hiện của nhiều gen liên quan đến kết dính tế bào (hình 2). Tác động của IL-17A trên sự hình thành thương tổn vẩy nến không thể xem xét một cách riêng lẻ, vì có những chất trung gian viêm khác cũng hiện diện, trong đó đáng chú ý nhất là TNF- $\alpha$ .

Có nhiều loại tế bào tạo ra TNF- $\alpha$  gồm tế bào tua gai, một số loại tế bào T, và tế bào sừng. Đáng chú ý là IL-17A và TNF- $\alpha$  hoạt động đồng vận với nhau lên tế bào sừng, dẫn đến việc sản xuất nhiều hơn nữa TNF- $\alpha$  và các chất trung gian viêm khác (Hình 1.3).

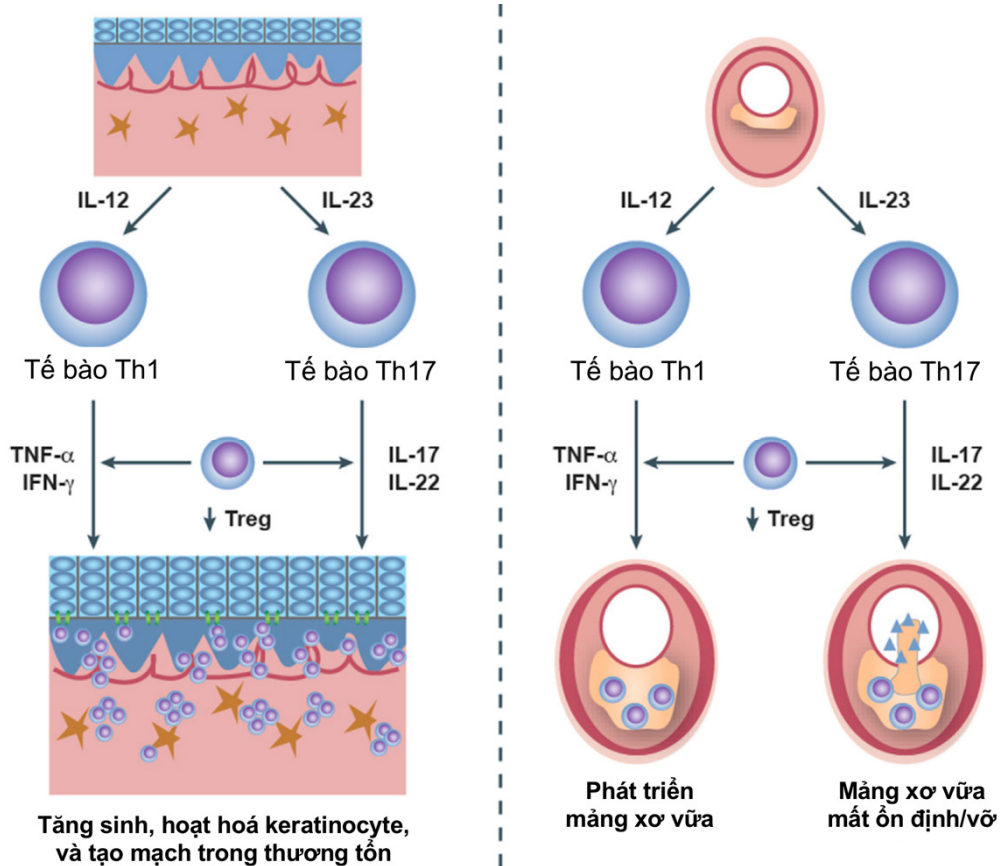


Hình 1.3. Sinh bệnh học vẩy nến theo quan điểm hiện nay [8]

### 1.2.2. Con đường giữa vẩy nến và sự hình thành mảng xơ vữa động mạch

Sự rối loạn điều hòa các cytokine và viêm trong vẩy nến gây bất thường tân sinh mạch máu trong lớp bì, sự kết dính tế bào không đầy đủ, và tăng sinh nhanh tế bào thượng bì, gây ra hồng ban và phá hủy hàng rào bảo vệ da.

Xơ vữa động mạch đặc trưng bởi tình trạng viêm hệ thống, rối loạn điều hòa cytokine và xâm nhập của tế bào viêm, góp phần hình thành mảng xơ vữa. Hơn nữa, tế bào T giúp đỡ 1 và 17, tế bào T điều hòa và tế bào T tiêu diệt tự nhiên cũng có vai trò trong con đường sinh bệnh học của cả hai bệnh lý. Trong số các phân tử gây viêm, interleukin 2, 6, 7, 8, 12, 15, 17, 18, 20 và 23; yếu tố hoại tử bướu  $\alpha$ ; và interferon  $\gamma$  góp phần biểu hiện của các chemokine khác và yếu tố tăng trưởng làm kích thích tế bào viêm, rối loạn chức năng nội mô, và tăng sinh cơ trơn mạch máu trong sinh bệnh học của vẩy nến và xơ vữa động mạch [53, 54].



Hình 1.4. Vẩy nến và xơ vữa động mạch có chung cơ chế miễn dịch [55]

Trong vẩy nến (hình bên trái), tế bào tua gai tiết interleukin (IL) 12 và IL 23, làm biệt hóa tế bào T thành tế bào T giúp đỡ 1 (Th1) và T giúp đỡ 17 (Th17). Th1 ở thương tổn vẩy nến tiết ra yếu tố hoại tử bươu alpha ( $TNF-\alpha$ ) và interfero gamma ( $IFN-\gamma$ ), hoạt hóa tế bào thượng bì và biểu lộ các phân tử kết dính, bao gồm phân tử kết dính gian bào và tăng sinh tế bào thượng bì. Th17 tiết IL17 và IL22 kích hoạt tăng sinh tế bào thượng bì và tân sinh mạch máu trong thương tổn. Giảm nồng độ tế bào T điều hòa làm thay đổi nồng độ yếu tố chuyển dạng tăng trưởng  $\beta$  ( $TGF-\beta$ ), sau đó kích thích hoạt hóa Th1 và Th17. Trong xơ vữa động mạch (hình bên phải), sự hoạt hóa nội mô tại vị trí mảng xơ vữa mới hình thành làm thoát mạch tế bào đơn nhân và tế bào lympho và sau đó là đại thực bào và tế bào tua gai tạo ra IL12 và IL23. Tế bào Th1 đã được biệt hóa kích thích mảng xơ vữa hình thành và phát triển, trong khi tế bào Th17 kích thích tân sinh mạch máu và gây xuất huyết trong mảng

xơ vữa. Tăng nồng độ IL17 trong mảng xơ vữa làm yếu thêm lớp vỏ, và làm vỡ mảng xơ vữa và gây nhồi máu cơ tim [55].

### **1.2.3. Một số nghiên cứu về IL-17A huyết thanh trên bệnh nhân VNTT**

Năm 2016, Oliveira tiến hành nghiên cứu trên 53 bệnh nhân vảy nến cho thấy nồng độ IL-17A tăng cao có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng [56]. Năm 2010, Takahashi ghi nhận mẫu huyết thanh của 122 bệnh nhân vảy nến thông thường có nồng độ IL-17A tăng cao hơn, đồng thời cho thấy có sự tương quan giữa IL-17A với độ nặng của bệnh[57]. Báo cáo của Mansouri tại Iran năm 2015 tuy mẫu ít hơn hai nghiên cứu trên, chỉ khoảng 20 bệnh nhân nhưng cũng cho kết quả tương tự [58].

Bên cạnh đó, một số nghiên cứu của tại Việt Nam như Phan Huy Thục cũng ghi nhận nồng độ IL-17 ở bệnh vảy nến thông thường cao hơn nhóm chứng, có ý nghĩa thống kê [59]. Năm 2016, Lê Hữu Doanh và cộng sự nghiên cứu trên bệnh nhân vảy nến thể đặc biệt và mối liên quan với mức độ bệnh cũng ghi nhận nồng độ IL-17A có tăng cao ở bệnh nhân vảy nến thông thường [60].

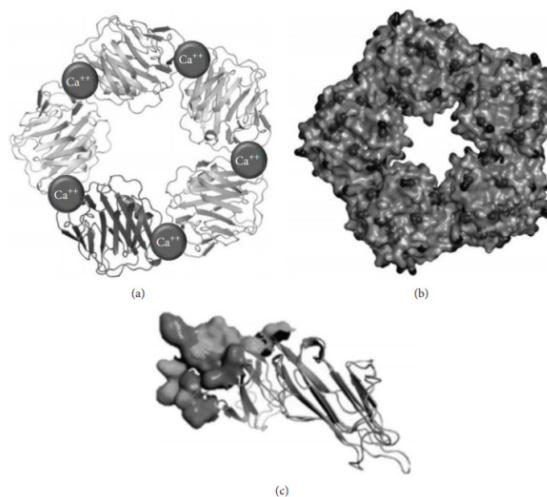
Tuy nhiên, theo Oliveira, chỉ số IL-17A có thể tăng cao có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh so với nhóm chứng, nhưng không ghi nhận sự tương quan giữa IL-17A với độ nặng của bệnh[61]. Mặt khác, Kyriakou thấy rằng không có sự khác biệt về chỉ số IL-17A giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, cũng như không có sự liên quan giữa IL-17A và chỉ số PASI [62].

Như vậy, nhìn chung kết quả nghiên cứu về chỉ số IL-17A trên bệnh nhân vảy nến thông thường vẫn chưa có sự thống nhất giữa các tác giả.

### 1.3. Vẫy nền thông thường và hs-CRP

#### 1.3.1. Tổng quan về hs-CRP

CRP được phát hiện vào năm 1930 bởi William Tillett và Thomas Francis, có trong huyết thanh bệnh nhân bị viêm phổi do phế cầu, có chứa một loại protein có khả năng kết tủa với các polysaccharide C lấy từ vỏ phế cầu khuẩn và đặt tên là protein phản ứng C (C-Reactive Protein). CRP là một protein thuộc nhóm pentaxin, dưới kính hiển vi điện tử, phân tử CRP có cấu trúc dạng đĩa với 5 chuỗi peptid có hình dạng tương tự nhau được sắp xếp một cách đối xứng xung quanh một lỗ trung tâm. Mỗi chuỗi có trọng lượng phân tử 23kDa chứa 1 điểm nối với 1 phân tử phosphocholin và 2 điểm nối với canxi. Những vị trí này cho phép CRP nhận diện và gắn với các vi sinh vật, tế bào sợi, các hợp chất sinh học khác của màng tế bào bị tổn thương, chất nhiễm sắc và kháng nguyên. Kết quả là hình thành phức hợp CRP-phổitử. Phức hợp này có thể gắn trực tiếp với bạch cầu trung tính, đại thực bào và các loại thực bào khác, kích thích phản ứng viêm và giải phóng cytokine [63, 64].



Hình 1.5. Cấu trúc phân tử của protein phản ứng C (CRP) [63]

CRP được tổng hợp chủ yếu tại gan, dưới tác dụng kích thích của các cytokine viêm như IL-6, IL-1 $\beta$  và IFN- $\alpha$  nhưng chủ yếu là do IL-6 khi cơ thể đang có hiện tượng viêm. Ngoài gan ra mô mỡ cũng đóng vai trò quan trọng

trong sản xuất CRP. Bên cạnh đó, CRP còn được sản xuất bởi tế bào cơ trơn trong mao mạch, do đó nó có thể hiện diện ở những mảng xơ vữa [63, 64].

CRP hoạt hóa bổ thể theo con đường cổ điển, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng thiếu CRP làm cho hoạt hóa bổ thể không được đầy đủ. CRP gắn với các ligand polysaccharid hay phospholipid của vi khuẩn hay màng tế bào sẽ hoạt hóa C3 convertase, tách C3 thành C3a và C3b sẽ gắn lên ligand, phức hợp CRP - ligand - C3b sẽ nhập nội bào và chuyển hóa tại lysosom. CRP làm giảm sự phát triển của vi khuẩn trong giai đoạn đầu của quá trình nhiễm khuẩn, cơ chế của quá trình này là do sự thực bào qua trung gian bổ thể, trong đó bổ thể có chức năng opsonin hoá. CRP kích thích tổng hợp yếu tố mô bởi tế bào đơn nhân và làm tăng hoạt hoá bổ thể [63, 64].

CRP bắt đầu tăng 4 – 6 giờ sau khi có nhiễm khuẩn hay mô bị tổn thương. Nồng độ CRP tăng ở mức tối đa trong vòng 48 giờ và nếu không còn tác nhân kích thích sẽ trở về bình thường sau 96 giờ. Thời gian bán hủy khoảng 19 giờ. Không giống với các chất chỉ điểm pha cấp khác, nồng độ CRP tương đối ổn định, không thay đổi đáng kể trong ngày. CRP tăng cùng với chứng viêm, nhiễm trùng, nhồi máu cơ tim (MI, đau tim), phẫu thuật, chấn thương, được sử dụng để theo dõi những thay đổi trong viêm có liên hệ với các bệnh lây nhiễm và bệnh tự miễn [63, 64].

Hiện nay, nhờ sự tiến bộ của kỹ thuật, bằng những phương pháp có độ nhạy cao người ta có thể đo được nồng độ protein phản ứng C ở những mức rất thấp ( $< 2\text{mg/dl}$ ), tạm gọi là protein phản ứng C độ nhạy cao (high sensitivity Reactive, hs-CRP). Từ đó xét nghiệm định lượng hs-CRP đã được dùng phổ biến trong các bệnh tim mạch và cả bệnh chuyển hoá, đái tháo đường. Xét nghiệm hs-CRP phát hiện những thay đổi rất nhỏ của CRP trong quá trình viêm thành mạch, sự phóng thích histamine hay tổn thương mô mặc dù nồng độ CRP trong máu vẫn trong giới hạn bình thường ( $< 5\text{mg/dl}$ ). Lợi điểm của sự đo lường nồng độ hs-CRP là: tính ổn định của hs-CRP trong



ngày, nồng độ hs-CRP không bị ảnh hưởng bởi tuổi, giới, nhịp ngày đêm, tính ổn định cao, cho phép đo lường dễ dàng, chính xác và cho kết quả giống nhau từ nhiều mẫu huyết tương tươi, lưu trữ hoặc đông lạnh. Điều này phần nào do CRP có thành phần Pentaxin ổn định và có thời gian bán hủy dài 18 - 20 giờ, giá thành được dễ chấp nhận [65]. Hiện nay, tại Hoa Kỳ, Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh (CDC) và Hội Tim mạch khuyến nghị sử dụng hs-CRP để đánh giá nguy cơ mắc bệnh tim mạch ở 3 mức độ như sau [66]:

- Nguy cơ thấp: hs-CRP < 1mg/l
- Nguy cơ trung bình: hs-CRP 1 – 3mg/l
- Nguy cơ cao: hs-CRP > 3mg/l.

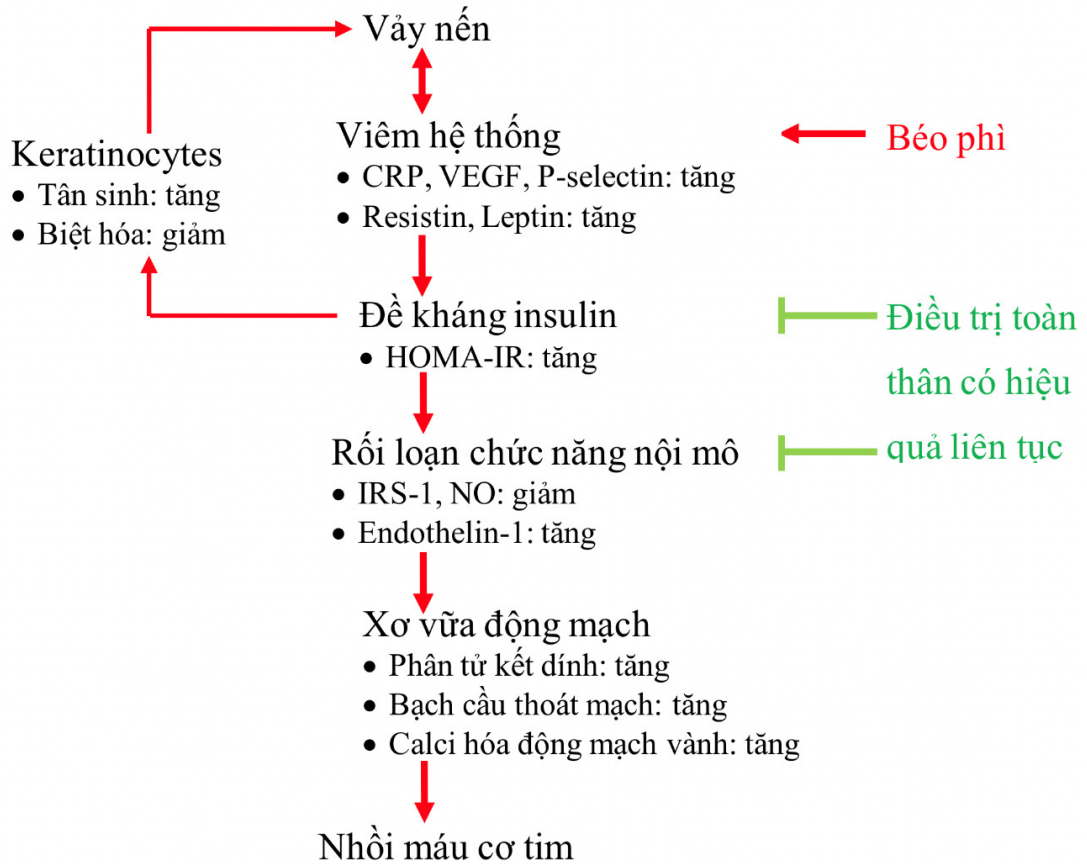
Một số yếu tố ảnh hưởng tới kết quả hsCRP bao gồm mang thai, phụ nữ mãn kinh đang điều trị hormon thay thế, bệnh nhân dùng thuốc kháng viêm không steroid, chấn thương mô, viêm hoặc nhiễm trùng cấp, mắc bệnh viêm mãn tính (viêm khớp) và uống statin [65, 66].

### **1.3.2. Vai trò của CRP trong bệnh vẩy nến và các nghiên cứu**

Trước đây, vẩy nến chỉ được biết như bệnh viêm da đơn thuần nhưng hiện nay được xem như một tình trạng viêm hệ thống, có nguy cơ dẫn đến các bệnh lý đồng mắc mà đáng chú ý nhất là bệnh tim mạch. Boehncke đã đưa ra khái niệm “chặng đường vẩy nến” (“psoriatic march”) để giải thích mối liên hệ nhân quả giữa vẩy nến là một tình trạng viêm hệ thống với bệnh tim mạch kèm theo. Theo giả thuyết này, hiện tượng viêm mạnh gây nên tình trạng đề kháng insulin, dẫn đến rối loạn tế bào nội mô và xơ vữa động mạch, dẫn đến nhồi máu cơ tim hay đột quy [4].

Hiện nay, nhiều tác giả cũng chú ý nghiên cứu hiện tượng “lên cấp” vẩy nến không chỉ dựa vào mức độ tổn thương da mà còn dựa vào tổn thương hệ thống và thấy rằng khi các chỉ số viêm trong huyết thanh tăng cao, người bệnh có nguy cơ mắc các bệnh toàn thân kèm theo [3]. Độ nặng của tình trạng

viêm và thương tổn da chưa thể hiện hết được độ nặng của vảy nến, mà còn dựa vào các bệnh hệ thống khác đi kèm.



Hình 1.6. Sơ đồ “con đường vảy nến” [4]

Trong tất cả các chỉ số viêm, hs-CRP được chú ý đặc biệt vì hs-CRP không chỉ là một dấu ấn sinh học của tình trạng viêm mà còn là yếu tố tham gia trực tiếp vào quá trình xơ vữa động mạch. Tại Hoa Kỳ, Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh (CDC) và Hội Tim mạch khuyến nghị sử dụng hs-CRP để đánh giá nguy cơ mắc bệnh tim mạch [6, 66]. Do đó hiện nay có rất nhiều nghiên cứu ủng hộ hs-CRP như là xét nghiệm để đánh giá độ nặng và yếu tố nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân vảy nến.

Năm 2013, Ashishkumar M. Agravatt tiến hành trên 50 bệnh nhân vảy nến thông thường tại Ấn Độ, cho thấy nồng độ hsCRP tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 50 người khỏe mạnh và có sự tương quan giữa hsCRP với độ nặng của bệnh thông qua chỉ số PASI [67]. Kết quả này tương tự với

nghiên cứu của Savitha Jagannath (2014) cũng ghi nhận nồng độ hsCRP trong máu của bệnh nhân vẩy nến thông thường cao hơn so với nhóm chứng [68]. Một số nghiên cứu khác gần đây của Surinder Gupta [69], Seraj Ahmed Khan (2018) [70] và Aditya A. Joshi [71] cũng cho kết quả tương tự.

Ngoài ra, CRP còn là yếu tố độc lập nguy cơ tim mạch. Nồng độ CRP cao giúp tiên lượng tỉ lệ mắc bệnh động mạch vành cao hơn trên bệnh nhân vẩy nến. Các nghiên cứu của Pepys M. B., và cộng sự (2003) [72] và Ridker P. M., (2009) [73] cho thấy có sự liên hệ giữa nồng độ CRP và bệnh lý tim mạch, tăng lipid máu, tăng huyết áp và đái tháo đường đề kháng insulin. Do đó, việc theo dõi sự biến đổi của hs-CRP theo quá trình điều trị với các thuốc toàn thân rất hữu ích trong việc kiểm soát thương tổn da cũng như tình trạng viêm hệ thống và nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân vẩy nến.

## **1.4. Tổng quan về Secukinumab**

### **1.4.1. Thành phần và dạng bào chế**

Dạng bào chế: bột pha dung dịch tiêm dưới da. Bột dạng đông khô, màu trắng, rắn.

Hoạt chất: mỗi lọ đựng bột pha tiêm chứa 150 mg Secukinumab. Sau khi pha, 1ml dung dịch có chứa 150 mg Secukinumab. Secukinumab là một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp chọn lọc cho IL-17A. Secukinumab là IgG1/lớp k, do tế bào buồng trứng của giống chuột lang Trung Quốc tiết ra.

Tá dược: đường sucrose, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80 [74].

### **1.4.2. Cơ chế hoạt động**

Secukinumab là kháng thể đơn dòng IgG1/k hoàn toàn người, gắn chọn lọc và làm trung hòa cytokine tiền viêm IL-17A. Secukinumab hoạt động nhắm vào IL-17A và ức chế tác động của IL-17A lên thụ thể IL-17A. Từ đó, Secukinumab ức chế sự giải phóng các cytokine tiền viêm, chemokine và các chất trung gian từ các mô tổn thương, làm giảm vai trò của chúng trong các

bệnh tự miễn và viêm. Với lượng Secukinumab thích hợp, thuốc sẽ đến da và làm giảm các chỉ số viêm tại chỗ. Secukinumab làm giảm các dát đỏ, giảm thâm nhiễm và bong vảy ở các thương tổn vảy nến thông thường là kết quả trực tiếp của điều trị [74].

#### **1.4.3. Tác động về dược lực học**

Ở những bệnh nhân điều trị bằng Secukinumab, nồng độ IL-17A toàn phần trong huyết thanh (IL-17 A tự do và IL-17A gắn Secukinumab) ban đầu sẽ tăng. Sau đó giảm chậm do giảm sự thanh thải IL-17A gắn Secukinumab, điều này cho thấy Secukinumab bắt giữ có chọn lọc IL-17A.

Trong một nghiên cứu về Secukinumab, có hiện tượng xâm nhập vào thượng bì các bạch cầu đa nhân trung tính và một số các marker liên quan bạch cầu đa nhân trung tính ở tổn thương da của bệnh nhân vảy nến thông thường, nhưng sau 1-2 tuần điều trị thì giảm rõ rệt [74].

#### **1.4.4. Liều lượng và cách dùng**

Liều khuyến cáo: là 300 mg Secukinumab tiêm dưới da khởi đầu ở các tuần 0, 1, 2 và 3, sau đó duy trì liều hàng tháng từ tuần thứ 4. Mỗi liều 300 mg được chia làm 2 lần 150 mg tiêm dưới da

Cần nhắc dừng liều điều trị ở những bệnh nhân không đáp ứng điều trị sau hơn 16 tuần. Một số bệnh nhân lúc đầu chỉ đáp ứng một phần, sau đó tiếp tục điều trị hơn 16 tuần có thể cải thiện.

Cách dùng: Secukinumab được chỉ định tiêm dưới da. Nếu có thể, các vị trí tiêm cần tránh các vùng bị vảy nến.

Bột pha dung dịch tiêm cần được pha ngay trước khi sử dụng [74].

#### **1.4.5. Chống chỉ định**

Phản ứng quá mẫn nặng với hoạt chất hoặc bất cứ thành phần nào của các tá dược.

Nhiễm trùng quan trọng, có biểu hiện trên lâm sàng [74].

#### 1.4.6. Cảnh báo đặc biệt và những thận trọng khi dùng thuốc

- *Nhiễm khuẩn*: Secukinumab có khả năng làm tăng nguy cơ nhiễm trùng. Trong các nghiên cứu lâm sàng, người ta thấy các nhiễm trùng trên bệnh nhân hầu hết là các nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, ở mức độ nhẹ hoặc trung bình như viêm mũi họng và không cần phải ngưng điều trị.

Do cơ chế tác dụng của Secukinumab, nhiễm candida da, niêm mạc ở mức độ nhẹ thường gặp ở nhóm bệnh nhân dùng Secukinumab so với nhóm dùng giả dược (3,55 trên 100 bệnh nhân/năm ở nhóm Secukinumab 300 mg so với 1 trên 100 bệnh nhân/năm ở nhóm dùng giả dược).

Cần thận trọng khi cân nhắc việc sử dụng Secukinumab ở những bệnh nhân có nhiễm trùng mạn tính hoặc tiền sử nhiễm trùng tái phát.

Bệnh nhân cần được hướng dẫn đi khám nếu có các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý nhiễm trùng. Nếu tiến triển nhiễm trùng nặng, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ và không nên dùng Secukinumab cho đến khi nhiễm trùng được giải quyết. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy thuốc không làm tăng nhạy cảm với lao. Tuy nhiên, không nên chỉ định Secukinumab cho những bệnh nhân nhiễm lao đang hoạt động. Ở những bệnh nhân nhiễm lao tiềm tàng, các thuốc điều trị lao cần được cân nhắc sử dụng trước khi bắt đầu Secukinumab[74].

- *Bệnh Crohn's*: cần thận trọng khi dùng Secukinumab cho những bệnh nhân mắc bệnh Crohn's. Trong thử nghiệm lâm sàng, đã quan sát thấy một số trường hợp bệnh nặng lên ở cả 2 nhóm dùng Secukinumab và giả dược. Những bệnh nhân đang điều trị bằng Secukinumab và có bệnh Crohn's cần được theo dõi chặt chẽ[74].

- *Phản ứng quá mẫn*: nếu phản ứng phản vệ hoặc phản ứng dị ứng nghiêm trọng xảy ra, cần ngưng sử dụng Secukinumab ngay và tiến hành điều trị thích hợp[74].

- *Tiêm phòng*: không nên tiêm vaccin sống đồng thời với dùng Secukinumab. Những bệnh nhân dùng Secukinumab có thể tiêm đồng thời vaccin bất hoạt hoặc vaccin chết. Trong một nghiên cứu, sau khi tiêm vaccin não mô cầu và vaccin cúm bất hoạt, một tỉ lệ tương đương những người tình nguyện khỏe mạnh được tiêm 150 mg Secukinumab và tiêm giả dược, đã có đáp ứng miễn dịch đầy đủ, với nồng kháng thể kháng vaccin não mô cầu và cúm tăng ít nhất 4 lần. Điều này cho thấy rằng, Secukinumab không ức chế đáp ứng miễn dịch dịch thể với vaccin chống não mô cầu và cúm[74].

- *Tính an toàn và hiệu quả của Secukinumab* khi phối hợp với các chất ức chế miễn dịch khác, bao gồm các chất sinh học hay quang trị liệu chưa được đánh giá[74].

#### **1.4.7. Tương tác thuốc**

Vaccin sống không được dùng đồng thời với Secukinumab. Chưa có nghiên cứu về sự tương tác được tiến hành trên người. Không có bằng chứng trực tiếp về vai trò của IL-17A trong sự biểu hiện của enzyme CYP450. Sự hình thành của một số enzym CYP450 bị ức chế bởi sự tăng các cytokine trong viêm mạn tính. Vì vậy, các chất chống viêm, chẳng hạn như Secukinumab ức chế IL-17A, có thể làm bình thường hóa nồng độ CYP450 kèm theo là giảm nồng độ tiếp xúc của các thuốc chuyển hóa qua CYP450 dùng đồng thời. Vì vậy, ảnh hưởng về lâm sàng trên các cơ chất CYP450 với chỉ số điều trị hẹp (khi liều thuốc được điều chỉnh từng bệnh nhân) có thể không được loại trừ. Khi bắt đầu điều trị Secukinumab ở những bệnh nhân đang dùng các loại thuốc này, cần cân nhắc việc theo dõi điều trị[74].

#### **1.4.8. Một số nghiên cứu điều trị bệnh VNTT bằng Secukinumab**

##### **1.4.8.1. Hiệu quả về lâm sàng của Secukinumab**

Các nghiên cứu lớn giai đoạn III là ERASURE[75], FIXTURE[75], CLEAR[76], SCULPTURE[77], FEATURE[78] và JUNCTURE [79] đều cho thấy hiệu quả và tính an toàn của Secukinumab 300 mg trong điều trị bệnh

nhân vảy nến thông thường mức độ trung bình đến nặng (bảng 1.5). Tại tuần thứ 12, PASI-75 đạt từ 75,9-90,1%, PASI-90 đạt từ 54,2-72,8% và PASI-100 đạt từ 24,1-43,1%. Đồng thời kết quả các nghiên cứu này cũng cho thấy Secukinumab liều 300mg có lợi ích điều trị hơn so với liều 150mg, đặc biệt trong duy trì hiệu quả điều trị lâu dài [75, 80].

*Bảng 1.5: Kết quả tuần thứ 12 các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng phase III của Secukinumab điều trị vảy nến thông thường [80]*

<b>Thử nghiệm</b>	<b>Điều trị</b>	<b>n</b>	<b>PASI-75</b>	<b>PASI-90</b>	<b>PASI-100</b>
<b>ERASURE</b> [75] <b>(2014)</b>	Secukinumab, 300 mg (245)	738	81,6%	59,2%	28,6%
	Secukinumab, 150 mg (245)		71,6%	39,1%	12,8%
	Nhóm chứng (248)		4,5%	1,2%	0,8%
<b>FIXTURE</b> [75] <b>(2014)</b>	Secukinumab, 300 mg (327)	1306	77,1%	54,2%	24,1%
	Secukinumab, 150 mg (327)		67,0%	41,9%	14,4%
	Etanercept (326)		4,0%	20,7%	4,3%
	Nhóm chứng (326)		4,9%	1,5%	0,0%
<b>CLEAR</b> [76] <b>(2015)</b>	Secukinumab, 300 mg (337)	676	91,0%	72,8%	38,9%
Ustekinumab (339)	79,1%		53,4%	25,7%	
<b>SCULPTURE</b> [77] <b>(2015)</b>	Secukinumab, 300 mg (484)	966	90,1%	-	-
Secukinumab, 150 mg (482)	84,4%				

<b>Thử nghiệm</b>	<b>Điều trị</b>	<b>n</b>	<b>PASI-75</b>	<b>PASI-90</b>	<b>PASI-100</b>
<b>FEATURE</b> [78](2014)	Secukinumab, 300 mg (59)	177	75,9%	60,3%	43,1%
	Secukinumab, 150 mg (59)		69,5%	45,8%	8,5%
	Placebo (59)		0,0%	0,0%	0,0%
<b>JUNCTURE</b> [79](2014)	Secukinumab, 300 mg (60)	182	86,7%	55,0%	26,7%
	Secukinumab, 150 mg (61)		71,7%	40,0%	16,7%
	Placebo (61)		71,7%	0,0%	0,0%

Kết quả nghiên cứu của Mamitaro Ohtsuki tại Nhật Bản cũng cho thấy hiệu quả điều trị với Secukinumab 300 mg rất tốt, duy trì được đến tuần thứ 52 [81]. Ở tuần thứ 4 có 31% bệnh nhân đạt PASI-75. Ở tuần thứ 12 có 82,8% bệnh nhân đạt PASI-75, 62,1% bệnh nhân đạt PASI-90, 27,6% bệnh nhân đạt PASI-100. Một số nghiên cứu của các tác giả khác cũng có kết quả tương đồng ở tuần thứ 12 như Georgakopoulos [82], Magnano [83] và Schwensen [84]. Cả ba nghiên cứu này đều theo dõi điều trị trong 12 tuần, do đây là khoảng thời gian phù hợp để đánh giá hiệu quả điều trị của Secukinumab vì trải qua cả hai giai đoạn tấn công và duy trì nên thường được áp dụng trong các nghiên cứu đánh giá hiệu quả của Secukinumab.

Trước đây, điều trị vẩy nến là điều trị bậc thang, thuốc sinh học được chỉ định trong vẩy nến trung bình nặng khi:

- Bệnh nhân không đáp ứng với thuốc toàn thân (đơn độc hoặc kết hợp).



- Bệnh nhân tái phát nhanh (trong 3 tháng) sau khi ngưng bất cứ điều trị nào.
- Bệnh nhân cần liều cao của điều trị toàn thân.
- Bệnh nhân không dung nạp với điều trị toàn thân
- Bệnh nhân có bệnh kết hợp mà chống chỉ định dùng methotrexate, cyclosporin.

Tuy nhiên quan điểm mới của một đồng thuận tại Tây Ban Nha xem thuốc sinh học như là chọn lựa đầu tiên để điều trị bệnh nhân vảy nến trung bình nặng, tương tự các thuốc điều trị toàn thân truyền thống khác như methotrexate, acitretin...[85]

Tháng 1/2015, Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã công nhận Secukinumab (Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland) trong điều trị vảy nến thông thường mức độ trung bình đến nặng. Secukinumab (AIN457) là một kháng thể đơn dòng IgG1 hoàn toàn từ người, gắn chọn lọc và trung hoà interleukin 17A (IL-17A) [9]. Tháng 6/2016, Bộ Y tế Việt Nam đã cho phép sử dụng Secukinumab trong điều trị vảy nến thông thường trung bình đến nặng [74]. Như vậy, đây là một trong những loại thuốc điều trị vảy nến mới nhất trên thế giới và Việt Nam.

#### ***1.4.8.2. Hiệu quả thay đổi nồng độ IL-17A và hs-CRP của Secukinumab***

Bên cạnh hiệu quả cải thiện về lâm sàng, nhiều tác giả cũng chú ý nghiên cứu đến sự thay đổi của IL-17A và hs-CRP khi điều trị với Secukinumab. Hiện nay, IL-17A đã được chứng minh có vai trò quan trọng trong sinh bệnh học vảy nến [8]. Các dữ liệu nghiên cứu gần đây còn cho thấy vảy nến và mảng xơ vữa động mạch có chung cơ chế miễn dịch thông qua IL-17A [55]. Do đó khi điều trị với Secukinumab là một kháng thể đơn dòng IgG1 hoàn toàn từ người có khả năng gắn chọn lọc và trung hoà IL-17A, kết quả dự đoán không chỉ cải thiện tốt về lâm sàng mà còn làm thay đổi nồng độ IL-17A trong máu, giúp giảm nguy cơ hình thành mảng xơ vữa. Nghiên cứu

của Akimichi Morita (2020) trên 34 bệnh nhân vẩy nến thông thường điều trị với Secukinumab cho kết quả nồng độ IL-17A tăng lên ở tuần thứ 2 và tuần thứ 16, trong khi hiệu quả về lâm sàng vẫn được cải thiện. Giải thích cho sự gia tăng nồng độ IL-17A trong huyết thanh này là do hiện tượng Secukinumab có khả năng gắn chọn lọc với các IL-17A tại thương tổn da và sau đó đi vào hệ tuần hoàn [86].

Đồng thời, hiện nay bệnh vẩy nến được biết như là một bệnh viêm có tính hệ thống dẫn đến các bệnh lý toàn thân mà đáng chú ý nhất là bệnh tim mạch [3]. Trong tất cả các chỉ số viêm, hs-CRP được chú ý đặc biệt vì hs-CRP không chỉ là một dấu ấn sinh học của tình trạng viêm mà còn là yếu tố tham gia trực tiếp vào quá trình xơ vữa động mạch [66]. Do đó, việc theo dõi sự biến đổi của hs-CRP theo quá trình điều trị Secukinumab rất hữu ích trong việc kiểm soát thương tổn da cũng như tình trạng viêm hệ thống và nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân vẩy nến. Kết quả nghiên cứu của Gerdes (2020) và Gottlieb (2014) cho thấy khi điều trị với Secukinumab 300 mg nồng độ hs-CRP bắt đầu giảm rõ rệt ở tuần thứ 12 và tiếp tục giảm kéo dài đến tuần thứ 52 [87, 88].

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

150 bệnh nhân vảy nến thông thường (VNTT) đến khám tại Bệnh viện Da Liễu thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 7/2017 đến tháng 4/2020

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Chẩn đoán bệnh vảy nến thông thường chủ yếu dựa vào lâm sàng [43, 46], cụ thể thương tổn là sẩn/mảng hồng ban không thâm nhiễm, tróc vảy, có  $\geq 1$  trong các tính chất gợi ý sau đây:

- Phân bố đối xứng
- Ở mặt duỗi chi
- Dấu hiệu Auspitz
- Thương tổn giới hạn rõ
- Vảy trắng bạc

Những trường hợp không điển hình, chúng tôi tiến hành làm mô bệnh học.

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

**2.1.2.1. Mục tiêu 1:** *Khảo sát một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng trên bệnh nhân vảy nến thông thường tại bệnh viện Da Liễu TP. Hồ Chí Minh*

- Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán VNTT, mọi lứa tuổi, mọi giới.

**2.1.2.2. Mục tiêu 2:** *Xác định sự thay đổi nồng độ hs-CRP, IL-17A trong huyết thanh của bệnh nhân vảy nến thông thường trước và sau điều trị Secukinumab.*

- **Nhóm bệnh nhân VNTT (nhóm nghiên cứu-NNC):**
- + Bệnh nhân VNTT mức độ trung bình và nặng.
- + Tuổi  $\geq 18$ .

+ Không mang thai, không uống thuốc kháng viêm không steroid, aspirin, corticosteroid, statin, thuốc chẹn beta giao cảm, không đang sử dụng hormone (thuốc ngừa thai, nội tiết thay thế...), không chấn thương mô, viêm hoặc nhiễm trùng; không đang uống thuốc nhóm statin ít nhất 1 tháng, không suy gan, suy thận hoặc có các bệnh lý nền gây suy giảm miễn dịch đáng kể.

- **Nhóm người khỏe (nhóm đối chứng-NĐC):** Người đến khám để xóa nốt ruồi hoặc người bình thường khỏe mạnh tình nguyện muốn xét nghiệm kiểm tra sức khỏe có giới và tuổi phù hợp với nhóm bệnh.

**2.1.2.3. Mục tiêu 3:** *Đánh giá kết quả điều trị của Secukinumab trên bệnh vảy nến thông thường trung bình đến nặng.*

- Bệnh nhân VNNT mức độ trung bình và nặng.

- Tuổi  $\geq 18$ .

- Không mang thai, không uống thuốc kháng viêm không steroid, aspirin, corticosteroid, statin, thuốc chẹn beta giao cảm, không đang sử dụng hormone (thuốc ngừa thai, nội tiết thay thế...), không chấn thương mô, viêm hoặc nhiễm trùng; không đang uống thuốc nhóm statin ít nhất 1 tháng, không suy gan, suy thận hoặc có các bệnh lý nền gây suy giảm miễn dịch đáng kể.

- Không điều trị thuốc sinh học khác trước đó

- Không có chống chỉ định dùng Secukinumab

**2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ**

- **Mục tiêu 1:** Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

- **Mục tiêu 2:**

+ Bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn chọn hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu hoặc không thực hiện đúng qui trình điều trị.

+ Có các thể vảy nến khác như vảy nến đỏ da toàn thân, vảy nến thể mũ, viêm khớp vảy nến.

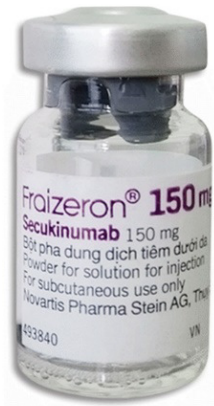
+ Có điều trị thuốc sinh học khác trước đó

- **Mục tiêu 3:** Như mục tiêu 2

## 2.2. Vật liệu nghiên cứu

### 2.2.1. Thuốc Secukinumab

- Thuốc do Công ty Novartis Pharma AG, Basel, Thụy sĩ) bào chế.
- Dạng bào chế: bột pha dung dịch tiêm dưới da. Bột dạng đông khô, màu trắng, rắn.
- Hoạt chất: mỗi lọ đựng bột pha tiêm chứa 150 mg Secukinumab. Sau khi pha, 1ml dung dịch có chứa 150 mg Secukinumab.



*Ảnh 2.1: Lọ thuốc Secukinumab*

### 2.2.2. Hóa chất xét nghiệm

- Kít để xét nghiệm IL-17A
- Kít để xét nghiệm hs-CRP

### 2.2.3. Máy xét nghiệm

- Máy xét huyết học tự động



*Ảnh 2.2. Máy phân tích huyết học tự động  
- Máy xét nghiệm IL-17A và hs-CRP*



*Ảnh 2.3. Máy định lượng IL-17A*



*Ảnh 2.4. Máy định lượng hs-CRP*

## 2.3. Phương pháp nghiên cứu

### 2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

- *Mục tiêu 1:* Mô tả cắt ngang, tiền cứu.
- *Mục tiêu 2:* Mô tả cắt ngang có đối chứng so sánh, tiền cứu
- *Mục tiêu 3:* Thử nghiệm lâm sàng tự so sánh trước sau, tiền cứu

### 2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

- **Mục tiêu 1:** Cỡ mẫu thuận tiện: chọn tất cả bệnh nhân VNNTT đến khám tại Bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh từ tháng 7/2017 đến tháng 4/2020.

Thực tế, nghiên cứu chúng tôi thực hiện trên 150 bệnh nhân VNNTT.

- **Mục tiêu 2:**

+ Tính cỡ mẫu: Theo công thức của Tổ chức Y tế thế giới:

$$n_1 = n_2 = \frac{[Z_{(1-\alpha/2)}\sqrt{2P(1-P)} + Z_\beta\sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$n_1$ : cỡ mẫu của nhóm bệnh VNNTT mức độ trung bình và nặng (NNC).

$n_2$ : Cỡ mẫu nhóm người khỏe (NĐC)

$Z_{(1-\alpha/2)}$ : Hệ số tin cậy 95% (= 1,96).

$Z_\beta$ : Lực mẫu 80% (=1,65).

$P_1$ : Tỷ lệ nhóm bệnh nhân có thay đổi IL-17A là 85% (dựa theo kết quả [56]).

$P_2$ : Tỷ lệ nhóm người khỏe, ước lượng là 45% (dựa theo kết quả [56]).

$$P = \frac{P_1 + P_2}{2}$$

Kết quả tính toán cỡ mẫu mỗi nhóm là  $\geq 30$ . Thực tế, nghiên cứu chúng tôi là 50 bệnh nhân VNNTT trung bình và nặng và 50 người khỏe tương đồng về tuổi và giới.

+ Phương pháp chọn mẫu: Nhóm bệnh nhân và nhóm người khỏe có cùng tuổi và giới.

- **Mục tiêu 3:** Là nhóm bệnh nhân VNNTT (NNC) của mục tiêu 2 gồm 50 bệnh nhân VNNTT trung bình và nặng.

### **2.3.3. Các bước tiến hành nghiên cứu**

#### ***2.3.3.1. Nghiên cứu một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh VNNTT***

- Tiếp nhận bệnh nhân VNNTT
- Khám sàng lọc để xác định bệnh đủ tiêu chuẩn.
- Bệnh nhân ký tên vào bản đồng thuận tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân được làm bệnh án theo mẫu chung, hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, xét nghiệm

- Thu thập các chỉ số yêu cầu vào bệnh án nghiên cứu

#### ***2.3.3.2. Nghiên cứu sự thay đổi hs-CRP và IL-17A trước và sau điều trị bệnh VNNTT mức độ trung bình và nặng bằng Secukinumab***

- **Nhóm bệnh nhân VNNTT mức độ trung bình, nặng (NNC):** Chọn 50 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn

+ Lấy máu lần 1 (trước điều trị) xét nghiệm: Thường qui, hs-CRP, IL-17 tại BV Da Liễu TP. HCM, sau đó chuyển mẫu máu hs-CRP và IL-17A đến BV Medic

+ Tầm soát bệnh lao: kỹ thuật QuantiFERON tại BV Phạm Ngọc Thạch

+ Tiến hành điều trị

+ Lấy máu lần 2 và 3 sau điều trị 12, 24 tuần tại BV Da Liễu TP. HCM, sau đó chuyển mẫu máu hs-CRP và IL-17A đến BV Medic.

- **Nhóm người khỏe (NĐC):** 50 người khỏe có cùng tuổi, giới và lấy máu 1 lần để xét nghiệm hs-CRP và IL-17A.

#### ***2.3.3.3. Nghiên cứu kết quả điều trị bệnh VNNTT bằng Secukinumab***

- 50 bệnh nhân VNNTT mức độ trung bình và nặng (NNC của mục tiêu 2) được điều trị Secukinumab.

- **Quy trình điều trị:**



+ Liều Secukinumab 300mg tiêm dưới da ở các tuần 0, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24[74].

+ Tái khám ở các tuần 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24.

+ Tổng thời gian điều trị và theo dõi điều trị: 24 tuần

- **Đánh giá kết quả:** Tính mức độ cải thiện chỉ số PASI (%) = (PASI trước điều trị - PASI sau điều trị) x 100%/PASI trước điều trị. Đánh giá kết quả điều trị theo 5 mức độ [12]:

- + Rất tốt: PASI giảm 100%
- + Tốt: PASI giảm 75% - 99%
- + Khá: PASI giảm 50% - < 75%
- + Vừa: PASI giảm 25% - < 50%
- + Kém, không kết quả: PASI giảm < 25%

- **Theo dõi tác dụng không mong muốn:** Thông qua các triệu chứng lâm sàng và biến đổi sinh hóa, huyết học.

*Bảng 2.1. Các chỉ số theo dõi điều trị*

Các chỉ số theo dõi	Tuần									
	0	1	2	3	4	8	12	16	20	24
Tiêm Secukinumab	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
BSA						x	x	x	x	x
PASI						x	x	x	x	x
PASI-75						x	x	x	x	x
PASI-90						x	x	x	x	x
PASI-100						x	x	x	x	x
DLQI						x	x	x	x	x
Đánh giá tác dụng phụ của thuốc						x	x	x	x	x
Công thức máu	x									x
AST, ALT, ure, Creatinin	x									x
hs-CRP, IL-17A							x			x

### 2.3.4. Các chỉ số, biến số trong nghiên cứu

Tên biến số	Khái niệm	Loại biến	Phương pháp thu thập	Công cụ thu thập
Tuổi	Tính năm dương lịch, dựa trên năm sinh, năm nghiên cứu	Tỷ suất	Phỏng vấn	Phiếu hỏi
Giới	Giới tính: Nam hay nữ	Biến nhị phân	Phỏng vấn	Phiếu hỏi
Địa dư	Mô tả địa dư: nông thôn, thành thị	Biến danh mục	Phỏng vấn	Phiếu hỏi
Nghề nghiệp	Trình độ nghề: Học sinh, công nhân, tự do, nhân viên...	Biến danh mục	Phỏng vấn	Phiếu hỏi
Tiền sử gia đình	Bố mẹ, anh chị em ruột, ông bà bị VN	Biến nhị phân	Phỏng vấn	Phiếu hỏi
Các yếu tố khởi động	Thức ăn, rượu bia, stress, nhiễm khuẩn khu trú, thuốc, nội tiết, thời tiết...	Biến danh mục	Phỏng vấn	Phiếu hỏi
Yếu tố nguy cơ	Béo phì (BMI (kg/m <sup>2</sup> ): bình thường 18,5-24,99, tiền béo phì 25-29,99, béo phì $\geq 30$ ...	Biến tỷ suất	Phỏng vấn	Phiếu hỏi
Tuổi bệnh	Tính theo năm: tính từ khi bị bệnh đến năm nghiên cứu	Biến tỷ suất	Phỏng vấn	Phiếu hỏi
Vị trí tổn thương	Các vị trí tổn thương: đầu, chi trên, chi dưới, thân mình...	Biến nhị phân	Phóng vấn	Khám thực thể
Mức độ bệnh	Nhẹ, trung bình, nặng	Biến thứ hạng	Quan sát, khám xét	Theo PASI
Tổng điểm triệu chứng	Dựa theo PASI: nhẹ <10, trung bình: 10 < 20, nặng $\geq 20$ BSA: nhẹ <10%, trung bình 10 ≤ 30%, nặng >30%	Biến thứ hạng	Quan sát và phỏng vấn	Phiếu đánh giá PASI
Cận lâm sàng	AST, ALT, ure, creatinin, HC, BC, TC, IL-17,	Biến tỷ suất	Quan sát	Phiếu xét

<b>Tên biến số</b>	<b>Khái niệm</b>	<b>Loại biến</b>	<b>Phương pháp thu thập</b>	<b>Công cụ thu thập</b>
	hs-CRP, tầm soát lao.	khoảng chia		nghiệm
Kết quả điều trị	-Giảm PASI theo thời gian điều trị -Liên quan kết quả với một số yếu tố: tuổi, giới, mức độ bệnh		Quan sát	Phiếu đánh giá
Tác dụng không mong muốn	Tác dụng không mong muốn: nhức đầu, chán ăn, đỏ da, mụn nước, rát....	Biến nhị phân	Khám lâm sàng, phỏng vấn	Phiếu hỏi

#### **2.3.4.3. Chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng**

Các xét nghiệm dưới đây đều làm trước và sau khi kết thúc điều trị (có xét nghiệm trong khi đang điều trị):

-Công thức máu, ure, Creatinin, AST, ALT: Khoa xét nghiệm - BV Da Liễu TP.HCM

-Định lượng hs-CRP và IL-17A: Trung tâm chẩn đoán Y khoa Medic:

+hs-CRP: Kỹ thuật Immunoturbidimetric (kỹ thuật miễn dịch đo độ đục thực hiện trên máy sinh hóa của công ty Abbott: phản ứng ngưng kết giữa chất muốn đo và hạt latex gắn kháng thể kháng chất muốn đo).

+IL-17A: Kỹ thuật Elisa (Enzyme linked immunosorbent assay: xét nghiệm men miễn dịch thực hiện trên hệ thống Elisa)

-Xét nghiệm tầm soát lao trước khi sử dụng Secukinumab: BV Phạm Ngọc Thạch.

#### **2.3.5. Các kỹ thuật ứng dụng trong nghiên cứu**

##### **2.3.5.1. Chỉ số khối cơ thể (BMI)**

BMI = cân nặng (kg)/chiều cao (m)<sup>2</sup>. Bệnh nhân được đo cân nặng và chiều cao tại khoa Khám bệnh. Phân loại BMI theo Tổ chức Y tế thế giới và Viện Dinh dưỡng quốc gia như sau:

*Bảng 2.2. Phân loại tình trạng dinh dưỡng theo BMI [89]*

Tình trạng dinh dưỡng	Chỉ số BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Gầy	< 18,50
Bình thường	18,50 - 24,99
Tiền béo phì	25,00 - 29,99
Béo phì	≥ 30,00

### 2.3.5.2. Chỉ số diện tích vùng da bệnh (BSA)

Dựa vào tổn thương bề mặt da trong bệnh VNTT, được phân độ như sau:

- + Mức độ nhẹ: BSA < 10%
- + Mức độ trung bình: 10% ≤ BSA ≤ 30%
- + Mức độ nặng: BSA > 30%

### 2.3.5.3. Chỉ số diện tích và độ nặng vảy nến (PASI)

Dựa theo diện tích tổn thương, độ nặng và chỉ số vùng để tính PASI, được phân độ như sau:

- **Cách tính PASI:** chỉ số diện tích và độ nặng của bệnh vảy nến:

$$\text{PASI} = 0,1(\text{E}+\text{D}+\text{I})\text{Ah} + 0,2(\text{E}+\text{D}+\text{I})\text{Au} + 0,3(\text{E}+\text{D}+\text{I})\text{At} + 0,4(\text{E}+\text{D}+\text{I})\text{Al}$$

Trong đó:

- + Chỉ số vùng: 0,1+0,2+0,3+0,4 = 1

Cụ thể: Đầu: 0,1, Chi trên: 0,2, thân người: 0,3, chi dưới: 0,4

- + Chỉ số độ nặng: Ban đỏ: Erythema (**E**); Tróc vảy: Desquamation (**D**);

Thâm nhiễm: Infiltration (**I**). Mỗi một chỉ tiêu (**E**, **D**, **I**) phân ra 5 mức độ (0 - 4). Rất nặng: 4; Nặng: 3; trung bình: 2; Nhẹ: 1; Không: 0.

+ Chỉ số diện tích (Area - **A**): Đầu: Head (**H**); Thân: Trunk (**T**); Chi trên: Upper limbs (**U**); Chi dưới: Lower limbs (**L**). Mỗi vùng được chia 7 mức độ (0-6): 0: 0%; 1: 1-9%; 2: 10-29%; 3: 30-49%; 4: 50-69%; 5: 70-89%; 6: 90-100%.

- **Xác định mức độ bệnh:** 3 mức độ như sau:

- + mức độ nhẹ: PASI < 10
- + mức độ trung bình:  $10 \leq \text{PASI} < 20$
- + mức độ nặng: PASI  $\geq 20$

- **Cách đánh giá kết quả:** Tính mức độ cải thiện chỉ số PASI (%) =  $(\text{PASI trước điều trị} - \text{PASI sau điều trị}) \times 100\% / \text{PASI trước điều trị}$ . Đánh giá kết quả điều trị theo 5 mức độ [12]:

- + Rất tốt: PASI giảm 100%
- + Tốt: PASI giảm 75% - 99%
- + Khá: PASI giảm 50% - < 75%
- + Vừa: PASI giảm 25% - < 50%
- + Kém, không kết quả: PASI giảm < 25%

- Cách đánh giá tái phát: Tái phát được định nghĩa khi chỉ số PASI tăng > 3 lần so với PASI ở mức ổn định

#### **2.3.5.4. Đánh giá chất lượng cuộc sống DLQI**

DLQI gồm 10 câu hỏi đánh giá ảnh hưởng của bệnh da mạn tính đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

1. Trong tuần qua, da của bạn bị ngứa, đau nhức hoặc rát như thế nào?
2. Trong tuần qua, bệnh da của bạn đã khiến bạn cảm thấy bối rối hay mặc cảm như thế nào?
3. Trong tuần qua, bệnh da của bạn đã ảnh hưởng đến việc mua sắm (đồ dùng vật dụng) cũng như việc chăm sóc nhà cửa, vườn tược như thế nào?
4. Trong tuần qua, bệnh da của bạn đã ảnh hưởng đến việc mặc quần áo như thế nào?

5. Trong tuần qua, bệnh da của bạn đã ảnh hưởng đến các hoạt động xã hội (gặp gỡ bạn bè, giao tiếp với người xung quanh...) và thư giãn (vui chơi, giải trí...) của bạn như thế nào?

6. Trong tuần qua, bệnh da của bạn khiến bạn khó khăn khi tập luyện thể thao như thế nào?

7. Trong tuần qua, bệnh da của bạn có khiến bạn phải nghỉ làm hoặc nghỉ học không? Nếu không, trong tuần qua, bệnh da của bạn đã khiến bạn gặp khó khăn như thế nào khi làm việc hoặc học tập?

8. Trong tuần qua, bệnh da của bạn đã gây ra khó khăn trong mối quan hệ của bạn với vợ chồng/người yêu/bạn tình hoặc bạn thân hoặc người thân của bạn như thế nào?

9. Trong tuần qua, bệnh da của bạn đã gây khó khăn trong mối quan hệ tình dục của bạn như thế nào?

10. Trong tuần qua, việc điều trị bệnh da của bạn gây ra những vấn đề cho bạn như thế nào (ví dụ: làm bẩn nhà cửa, mất thời gian...)?

Cách tính điểm như sau: có 4 thang điểm cho mỗi câu hỏi, bao gồm “rất nhiều”: 3 điểm, “nhiều”: 2 điểm, “một chút”: 1 điểm, “không ảnh hưởng/không liên quan”: 0 điểm, riêng câu 7 trả lời “có” là 3 điểm.

DLQI thay đổi từ 0 đến 30 điểm, chỉ số càng cao, ảnh hưởng chất lượng cuộc sống càng lớn. Có 5 mức độ ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống người bệnh như sau:

- Không ảnh hưởng: 0-1 điểm
- Ảnh hưởng nhỏ: 2-5 điểm
- Ảnh hưởng trung bình: 6-10 điểm
- Ảnh hưởng lớn: 11-20 điểm
- Ảnh hưởng rất lớn: 21-30 điểm

#### ***2.3.5.5. Các kỹ thuật xét nghiệm***

Dụng cụ lấy mẫu máu: Hộp lấy mẫu xét nghiệm gồm bơm tiêm lấy máu, gòn vô trùng, côn 90<sup>0</sup>, băng cá nhân, dây băng quấn tĩnh mạch, ống đựng mẫu máu xét nghiệm (gồm ống chống đông bằng EDTA và ống lấy huyết thanh), đèn soi tĩnh mạch.

Dụng cụ xử lý mẫu: máy quay ly tâm.

Bảo quản mẫu: tủ âm sâu -70<sup>0</sup>C tại Khoa Xét Nghiệm, Bệnh viện Da Liễu TpHCM, hộp đựng mẫu xét nghiệm để vận chuyển.

Tất cả các dụng cụ được nghiên cứu viên tự chuẩn bị và bảo quản, riêng tủ âm sâu -70<sup>0</sup>C là dụng cụ lưu mẫu của Khoa xét nghiệm, được vận hành liên tục.

Điều dưỡng khoa Xét nghiệm BV Da Liễu TP.HCM tiến hành lấy 5ml máu tĩnh mạch bệnh nhân để ly trích huyết thanh trước khi bệnh nhân tiêm thuốc trước lần tiêm thuốc thứ 1 (trước điều trị), trước lần tiêm thứ 7 (tuần 12) và trước lần tiêm thứ 10 (tuần 24).

Quá trình ly trích huyết thanh theo hướng dẫn của phòng xét nghiệm như sau: ngay sau khi lấy mẫu, kỹ thuật viên phòng xét nghiệm lưu giữ mẫu ổn định trong nhiệt độ phòng trong vòng 30-45 phút rồi tiến hành quay ly tâm 3000 vòng/phút trong 5 phút. Sau đó ly trích huyết thanh, nhanh chóng trữ mẫu tại tủ âm sâu -70<sup>0</sup>C của khoa Xét Nghiệm.

Định kỳ, nghiên cứu viên thu thập mẫu huyết thanh đã trữ, vận chuyển và định lượng các chỉ số hs-CRP và IL-17A theo hướng dẫn của Trung tâm Chẩn đoán y khoa Medic Hòa Hảo.

**-Kỹ thuật định lượng hs-CRP:** xét nghiệm được thực hiện trên máy Olympus Model AU5800 của hãng Beckman Coulter-Mỹ. Nồng độ hs-CRP huyết thanh được định lượng theo phương pháp miễn dịch đo độ đục của Tina-Quant hs-CRP: CRP của huyết thanh sẽ kết hợp với kháng thể kháng CRP có sẵn trong dung dịch của kit. Phức hợp kháng nguyên kháng thể này sẽ làm đục dung dịch thử. Độ đục này thay đổi theo nồng độ của CRP trong mẫu

xét nghiệm. Đo độ đục bằng máy quang phổ và quy chiếu giá trị của CRP sang đơn vị mg/L. Khoảng đo của hs-CRP là  $\leq 3$  mg/L.

**-Kỹ thuật định lượng IL-17A:** dùng bộ kit EL10053 theo kỹ thuật xét nghiệm miễn dịch hấp thụ liên kết men (Enzyme linked immunosorbent assay hay ELISA). Kỹ thuật này thực hiện bằng hệ thống kháng thể đơn dòng đặc hiệu với chất cần đo (IL-17A) được phủ trên các microplate có các giếng. Mẫu xét nghiệm được nhỏ vào các giếng, IL-17A trong mẫu gắn với kháng thể, sau khi rửa bỏ những chất không gắn kết, thêm kháng thể đa dòng đặc hiệu với chất cần đo gắn men, sau khi rửa thêm dung dịch substrate để phát triển màu, sau đó thêm chất ngừng phát triển màu, đo màu, so với 1 đường chuẩn, tính được nồng độ chất cần đo trong mẫu. Khoảng đo của IL-17A là từ 0 đến 1000 pg/mL, với nồng độ tối thiểu có thể phát hiện là  $< 5$  pg/mL.

Tóm lại, để định lượng hs-CRP và IL-17A, theo hướng dẫn của trung tâm xét nghiệm, bệnh nhân không cần nhịn ăn, lấy khoảng 5 ml máu tĩnh mạch vào trong ống nghiệm máu đông của nhà sản xuất Hồng Thiện Mỹ theo hướng dẫn của phòng xét nghiệm, để máu đông tự nhiên trong 1 giờ. Sau đó chúng tôi tiến hành quay ly tâm lấy huyết thanh, đảm bảo mẫu không bị tán huyết trong suốt quá trình. Sau đó mang trữ lạnh ở tủ âm sâu tại Khoa Xét Nghiệm ở nhiệt độ  $-70^{\circ}\text{C}$  và định kỳ gửi sang Trung tâm.

### **2.3.6. Xử lý số liệu**

Số liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm chương trình R-studio. Các trị số được thể hiện bằng *trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn* (TB  $\pm$  ĐLC) hay tần số, tỷ lệ phần trăm để mô tả các biến số định tính. Kiểm định: dùng test t để so sánh 2 trị số trung bình, test Chi<sup>2</sup> để so sánh 2 tỷ lệ,  $p < 0,05$  được xem như có ý nghĩa thống kê.

## **2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu**

### **2.4.1. Địa điểm**

-Bệnh viện Da liễu TP.Hồ Chí Minh



-Trung tâm Chẩn đoán Y khoa Medic

-Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch

#### **2.4.2. Thời gian nghiên cứu**

Từ tháng 7/2017 đến tháng 4/2020

#### **2.5. Đạo đức nghiên cứu**

- Các đối tượng nghiên cứu được thông báo, giải thích và đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu.

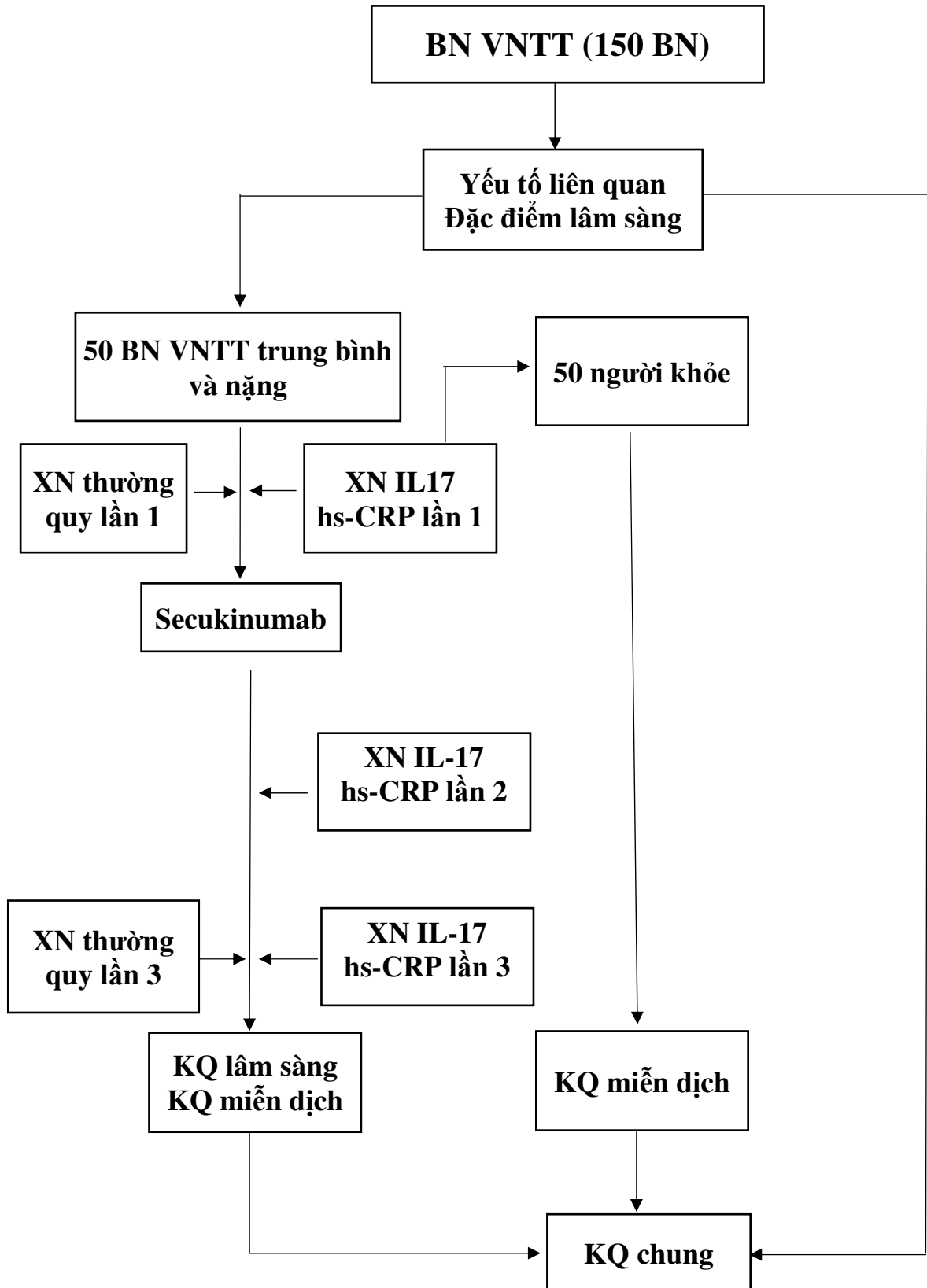
- Các xét nghiệm trong nghiên cứu được tiến hành miễn phí.

- Tất cả các thông tin cá nhân, kết quả nghiên cứu đều được giữ bí mật thông qua việc mã hoá trên máy vi tính để đảm bảo quyền lợi riêng tư của người tham gia nghiên cứu và chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu khoa học.

#### **2.6. Hạn chế của đề tài**

Nghiên cứu chỉ đánh giá trước - sau điều trị và sự thay đổi các chỉ số theo thời gian, không có nhóm chứng để so sánh. Các thử nghiệm lâm sàng then chốt trước khi Secukinumab được FDA (Hoa Kỳ) chấp thuận thường có nhóm chứng, so sánh Secukinumab liều chuẩn 300 mg với liều 150 mg, so sánh Secukinumab với một loại thuốc sinh học khác hoặc với giả dược.

## SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



### Chương 3

#### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh VNTT

##### 3.1.1. Một số yếu tố liên quan đến bệnh VNTT

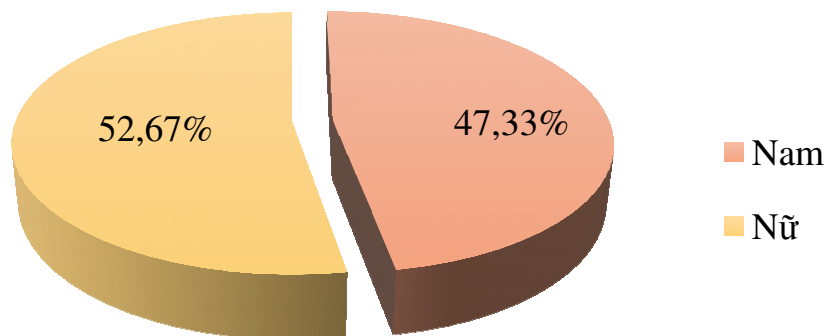
##### 3.1.1.1. Phân bố theo nhóm tuổi

Bảng 3.1. Phân bố theo nhóm tuổi (n=150)

Nhóm tuổi	n	%
< 20	0	0,00
20-29	17	11,33
30-39	31	20,67
40-49	25	16,67
50-59	42	28,00
≥ 60	35	23,33
Tổng cộng	150	100
TB ± ĐLC	48,03 ± 14,13	

*Nhận xét:* Tuổi trung bình là  $48,03 \pm 14,13$ , nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 50-59 (28,00%), không có bệnh nhân dưới 20 tuổi.

##### 3.1.1.2. Phân bố theo giới tính



Biểu đồ 3.1. Phân bố theo giới tính (n=150)

*Nhận xét:* Tỷ lệ bệnh nhân nữ (52,67%) cao hơn nam (47,33%).

### 3.1.1.3. Phân bố theo nghề nghiệp (n=150)

Bảng 3.2. Phân bố theo nghề nghiệp (n=150)

Nghề nghiệp	n	%
Nội trợ	20	13,33
Nhân viên văn phòng	46	30,68
Nông dân	2	1,33
Công nhân	3	2,00
Buôn bán	19	12,67
Lao động phổ thông	11	7,33
Lao động trí óc	18	12,00
Hưu trí	21	14,00
Học sinh, sinh viên	8	5,33
Khác	2	1,33
<b>Tổng cộng</b>	<b>150</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:* Nhóm nhân viên văn phòng chiếm tỷ lệ cao nhất (30,68%), tiếp theo hưu trí (14%).

### 3.1.1.4. Phân bố theo trình độ học vấn

Bảng 3.3. Phân bố theo trình độ học vấn (n=150)

Học vấn	n	%
Mù chữ	0	0
Cấp 1	3	2,00
Cấp 2	20	13,33
Cấp 3	34	22,67
Đại học/cao đẳng	93	62,00
<b>Tổng cộng</b>	<b>150</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:* Trình độ Đại học/cao đẳng chiếm tỷ lệ cao nhất (62,0%), thấp nhất là học vấn cấp 1 (2%).

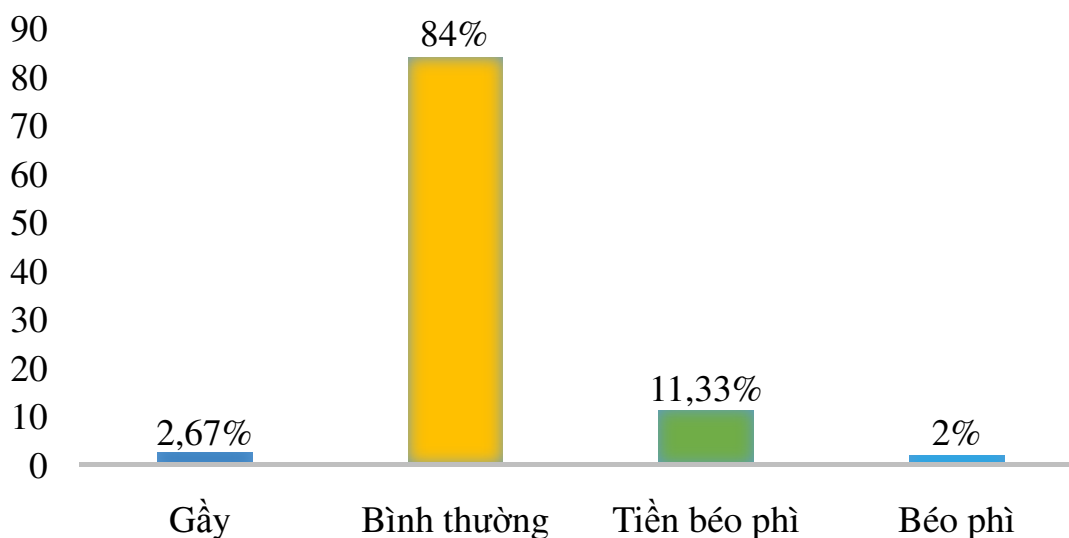
### 3.1.1.5. Phân bố theo hoạt động thể lực

Bảng 3.4. Phân bố theo hoạt động thể lực (n=150)

Hoạt động thể lực	n	%
Không đều	83	55,33
1 lần/tuần	8	5,33
> 1 lần/tuần	59	39,34
Tổng cộng	150	100

Nhận xét: Nhóm hoạt động thể lực không đều chiếm tỷ lệ cao nhất (55,33%) và tiếp theo chỉ hoạt động 1 lần/tuần chiếm (5,33%).

### 3.1.1.6. Chỉ số khối cơ thể



-TB ± DLC: 22,70 ± 2,70

Biểu đồ 3.2. Phân bố theo BMI (n=150)

Nhận xét: BMI trung bình là 22,70 ± 2,70; nhóm BMI bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất (84%), thấp nhất là nhóm béo phì (2%).

### 3.1.1.7. Tiền sử gia đình vảy nến

Bảng 3.5. Phân bố theo tiền sử gia đình vảy nến (n=150)

Tiền sử gia đình vảy nến	n	%
Cha	13	8,66
Mẹ	7	4,67
Anh, chị, em ruột	10	6,67
Không	120	80,00

Nhận xét: Không có tiền sử gia đình vảy nến chiếm tỷ lệ cao nhất (80,0%).

### 3.1.1.8. Tuổi khởi phát bệnh

Bảng 3.6. Tuổi khởi phát bệnh (n=150)

Tuổi khởi phát bệnh	n	%
< 40 tuổi	104	69,33
≥ 40 tuổi	46	30,67
TB ± ĐLC	41,72 ± 16,73	

Nhận xét: Tuổi khởi phát trung bình là 41,72 ± 16,73, trong đó đa số là khởi phát < 40 tuổi (69,33%).

### 3.1.1.8. Phân bố theo thời gian bị bệnh

Bảng 3.7. Phân bố theo thời gian bệnh (n=150)

Thời gian bệnh (năm)	n	%
≤ 1	40	26,67
2 - 5	55	36,66
6 - 10	22	14,67
> 10	33	22,00
Tổng cộng	150	100
TB ± ĐLC	9,58 ± 8,81	

Nhận xét: Thời gian bệnh trung bình là 9,58 ± 8,81 năm, đa số bệnh nhân có thời gian bệnh từ 2-5 năm (36,66%), kể đến là trên 10 năm (22%).

### 3.1.1.9. Các yếu tố khởi phát hoặc làm bệnh nặng hơn

Bảng 3.8. Phân bố theo các yếu tố khởi động bệnh vẩy nến (n=150)

Yếu tố	n	%
Stress	66	44,00
Hút thuốc lá	34	22,67
Uống rượu bia	34	22,67
Nhiễm khuẩn	24	16,00
Hiện tượng Koebner	13	8,67
Sử dụng thuốc	13	8,67

*Nhận xét:* Stress chiếm tỷ lệ cao nhất gây khởi phát hoặc làm bệnh nặng hơn (44%), tiếp theo là uống rượu bia, hút thuốc lá (đều 22,67%), nhiễm khuẩn (16%) và ít nhất là hiện tượng Koebner và thuốc (đều 8,67%).

### 3.1.1.10. Điều trị trước đây

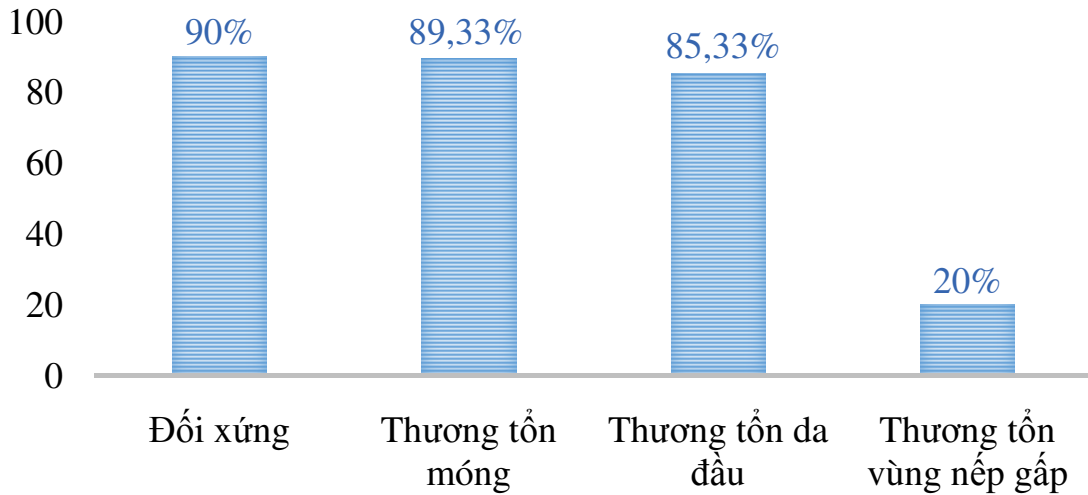
Bảng 3.9. Phân bố các thuốc đã điều trị (n=150)

Điều trị trước đây	n	%
Bôi calcipotriol + corticosteroid	71	47,33
Bôi acid salicylic + corticosteroid	57	38,00
Bôi calcipotriol	123	82,00
Bôi corticosteroid	51	34,00
Bôi acid salicylic	38	25,33
Methotrexate	50	33,33
Soriatane	18	12,00
Tiêm corticosteroid	7	4,67
Thuốc “Đông y”	12	8,00
Điều trị không rõ loại	32	21,33
Chưa điều trị gì	13	8,67

*Nhận xét:* Thuốc bôi chứa calcipotriol chiếm cao nhất (82%), kể đến là dạng kết hợp calcipotriol+corticosteroid (47,33%).

### 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh vẩy nến thông thường

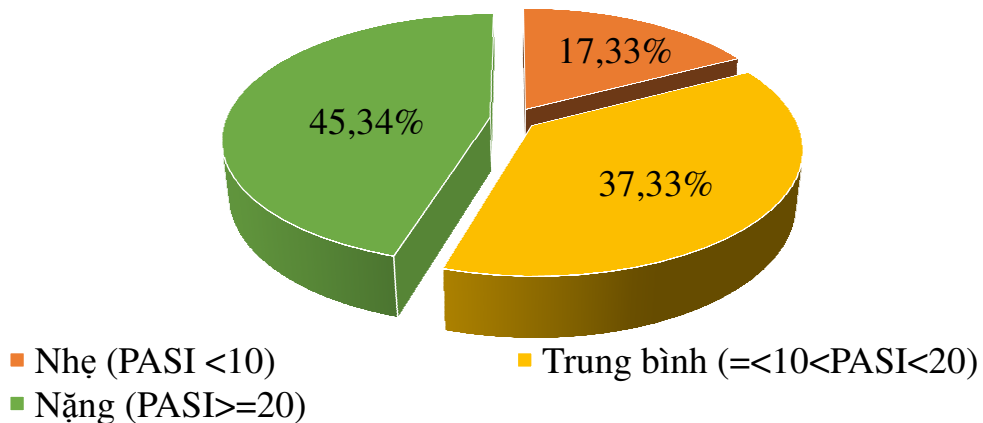
#### 3.1.2.1. Cách phân bố thương tổn



Biểu đồ 3.3. Cách phân bố thương tổn (n = 150)

#### 3.1.2.2. Phân mức độ bệnh

- Phân mức độ bệnh theo PASI:



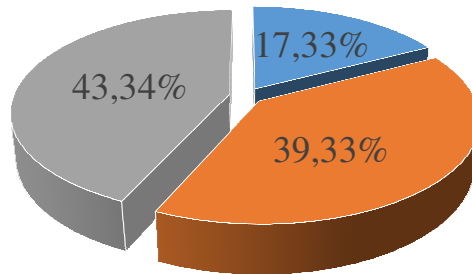
-TB  $\pm$  ĐLC:  $19,39 \pm 8,83$

Biểu đồ 3.4. Phân mức độ bệnh theo PASI (n=150)

Nhận xét: PASI trung bình là  $19,39 \pm 8,83$ , nhóm PASI nặng chiếm tỷ lệ cao nhất (45,34%) và nhóm PASI nhẹ chiếm tỷ lệ thấp nhất (17,33%)



**- Phân mức độ bệnh theo BSA:**



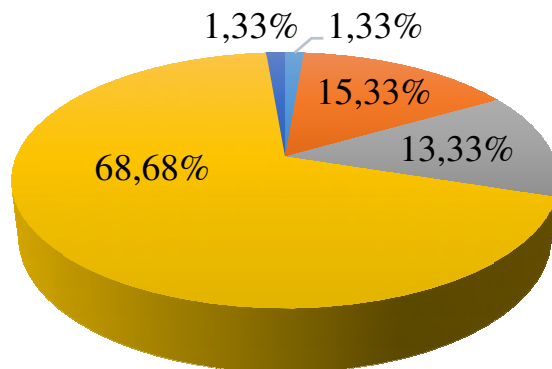
■ Nhẹ (BSA < 10)   ■ Trung bình (10 ≤ BSA ≤ 30)   ■ Nặng (BSA > 30)

-TB ± ĐLC: 28 ± 15,99

*Biểu đồ 3.5. Phân mức độ bệnh theo BSA (n=150)*

*Nhận xét:* BSA trung bình là 28 ± 15,99, nhóm BSA nặng chiếm tỷ lệ cao nhất (43%) và nhóm BSA nhẹ chiếm tỷ lệ thấp nhất (17,33%).

**- Phân mức độ theo DLQI:**



■ Không ảnh hưởng (0-1)   ■ Ảnh hưởng nhỏ (2-5)  
 ■ Ảnh hưởng trung bình (6-10)   ■ Ảnh hưởng lớn (11-20)  
 ■ Ảnh hưởng rất lớn (21-30)

-TB ± ĐLC: 11,87 ± 4,94

*Biểu đồ 3.6. Phân mức độ bệnh theo DLQI (n=150)*

*Nhận xét:* DLQI trung bình là 11,87 ± 4,94, nhóm DLQI ảnh hưởng lớn chiếm tỷ lệ cao nhất là (58,68%), nhóm DLQI không ảnh hưởng chiếm tỷ lệ thấp nhất (1,33%).

### 3.1.2.3. Mối liên quan giữa PASI và một số yếu tố

Bảng 3.11. So sánh PASI theo giới tính ( $n = 150$ )

Giới tính	n = 150	PASI	p
Nam	71	20,77 ± 8,74	0,398
Nữ	79	18,16 ± 8,79	

Mann-Whitney U test

Nhận xét: PASI giữa nam và nữ cho thấy khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

Bảng 3.12. So sánh PASI theo nhóm tuổi ( $n = 150$ )

Nhóm tuổi	n = 150	PASI	p
<30	17	16,98 ± 13,26	0,649
30 - 39	31	19,78 ± 8,27	
40 - 49	25	19,24 ± 9,23	
50 - 59	42	19,55 ± 8,18	
≥60	35	20,15 ± 7,37	

Kruskal-Wallis

Nhận xét: PASI giữa các nhóm tuổi khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

Bảng 3.13. So sánh PASI theo thời gian bệnh ( $n = 150$ )

Thời gian bị bệnh (năm)	n	%
≤ 5	95	20,24 ± 7,49
> 5	55	17,93 ± 10,69
p	0,02	

Mann-Whitney U test

Nhận xét: Sự khác biệt về chỉ số PASI theo thời gian mắc bệnh (trên, dưới 5 năm) có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,05$ .

Bảng 3.14. So sánh PASI theo BMI (n = 150)

BMI	n = 150	PASI	p
Gầy	4	11,55 ± 6,94	0,039
Bình thường	126	19,19 ± 9,01	
Tiền béo phì	16	20,37 ± 5,15	
Béo phì	4	32,77 ± 7,42	

Nhận xét: Sự khác biệt về chỉ số PASI giữa các nhóm theo BMI có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,05$ .

Bảng 3.15. So sánh PASI theo tổn thương móng (n=150)

Tổn thương móng	n	%
Có	134	20,34 ± 8,54
Không	16	11,44 ± 7,23
P	< 0,001	

Mann-Whitney U test

Nhận xét: Sự khác biệt về chỉ số PASI giữa nhóm bệnh nhân có tổn thương móng với không có tổn thương móng có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,001$ .

Bảng 3.16. So sánh PASI theo tổn thương da đầu (n=150)

Tổn thương da đầu	n	%
Có	128	21,08 ± 7,98
Không	22	9,56 ± 7,07
p	< 0,001	

Mann-Whitney U test

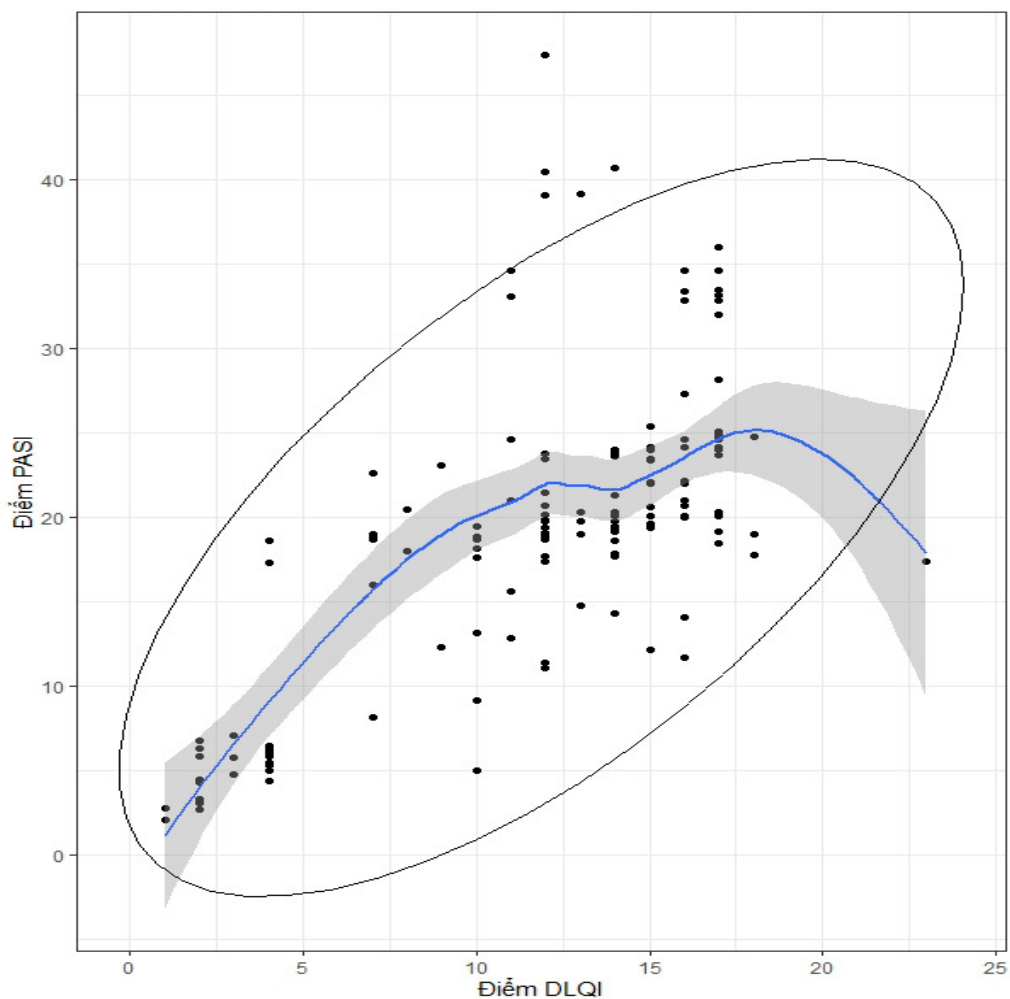
Nhận xét: Sự khác biệt về chỉ số PASI giữa nhóm bệnh nhân có tổn thương da đầu với không có tổn thương da đầu có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,001$ .

Bảng 3.17. So sánh PASI theo tổn thương nếp gấp (n=150)

Tổn thương vùng nếp gấp	n = 150	PASI	p
Có	30	26,18 ± 8,71	<0,001
Không	120	17,70 ± 8,05	

Mann-Whitney U test

Nhận xét: Sự khác biệt về chỉ số PASI giữa nhóm bệnh nhân có tổn thương nếp gấp với không có tổn thương nếp gấp có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,001$ .



Biểu đồ 3.7. Tương quan PASI và DLQI (n=150)

Nhận xét: Có tương quan thuận giữa PASI và DLQI với  $r=0,66$ ;  $p < 0,001$ .

### 3.1.2.4. Mối liên quan giữa DLQI với đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.18. So sánh DLQI theo tổn thương móng ( $n=150$ )

Tổn thương móng	n = 150	DLQI	p
Có	134	12,40 ± 0,40	0,0001
Không	16	7,44 ± 1,43	

Mann-Whitney U test

Nhận xét: Bệnh nhân tổn thương móng có DLQI cao hơn bệnh nhân không có tổn thương móng, với  $p < 0,001$ .

Bảng 3.19. So sánh DLQI theo tổn thương da đầu ( $n=150$ )

Tổn thương da đầu	n = 150	DLQI	p
Có	128	12,93 ± 0,36	0,0000
Không	22	5,73 ± 1,09	

Mann-Whitney U test

Nhận xét: Bệnh nhân có tổn thương da đầu có DLQI cao hơn bệnh nhân không có tổn thương da đầu, với  $p < 0,001$ .

Bảng 3.20. So sánh DLQI theo tổn thương nếp gấp ( $n=150$ )

Tổn thương vùng nếp gấp	n = 150	DLQI	p
Có	30	15,23 ± 0,60	0,0000
Không	120	11,03 ± 0,45	

Mann-Whitney U test

Nhận xét: Bệnh nhân có tổn thương vùng nếp gấp có DLQI cao hơn bệnh nhân không có tổn thương vùng nếp gấp, với  $p < 0,001$ .

### 3.2. Nồng độ hs-CRP và IL-17A huyết thanh của bệnh nhân VNTT mức trung bình và nặng trước và sau điều trị bằng Secukinumab

#### 3.2.1. Nồng độ hs-CRP và IL-17 huyết thanh của bệnh nhân VNTT mức trung bình và nặng trước điều trị Secukinumab

##### 3.2.1.1. Đặc điểm của 2 nhóm nghiên cứu

Bảng 3.21. So sánh đặc điểm đối tượng của 2 nhóm (n=50)

Đặc điểm	NNC (n=50)	NĐC (n=50)	P
<b>Giới tính:</b>			
Nữ	19 (38%)	21 (42%)	0,22
Nam	31 (62%)	29 (58%)	
<b>Tuổi trung bình</b>			0,69
(X±SD)	45 ± 14	48,5 ± 12,9	
(Min-Max)	(21-75)	(28-69)	
<b>Mức độ bệnh:</b>			
Trung bình	26 (52%)		
Nặng	24 (48%)		

Nhận xét: 2 nhóm tương đồng về tuổi và giới tính, với  $p > 0,05$ .

##### 3.2.1.2. Kết quả nồng độ hs-CRP huyết thanh trước điều trị

###### - Kết quả nồng độ hs-CRP của 2 nhóm:

Bảng 3.22. So sánh nồng độ của hs-CRP huyết thanh của 2 nhóm (n=50)

Chỉ số	NNC (n = 50)	NĐC (n = 50)	p
hs-CRP	11,88 ± 21,29	0,82 ± 0,37	<b>&lt;0,001</b>

Mann-Whitney U test

Nhận xét: Nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân VNTT cao hơn nhóm đối chứng, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**- Mối liên quan giữa hs-CRP huyết thanh với một số yếu tố:**

*Bảng 3.23. So sánh nồng độ hs-CRP huyết thanh với giới tính (n=50)*

<b>Giới tính</b>	<b>n</b>	<b>hs-CRP</b>	<b>p</b>
Nam	31	15,13 ± 26,04	0,33
Nữ	19	6,57 ± 7,41	

Mann-Whitney U test

*Nhận xét:* Sự khác biệt về nồng độ hs-CRP huyết thanh giữa nam và nữ không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.24. Mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với nhóm tuổi*

<b>Nhóm tuổi</b>	<b>n(n=50)</b>	<b>hs-CRP</b>	<b>p</b>
<30	7	16,40 ± 31,82	0,97
30 - 39	13	6,99 ± 6,82	
40 - 49	9	8,76 ± 10,31	
50 - 59	12	8,56 ± 8,10	
≥ 60	9	22,96 ± 39,07	

Kruskal-Wallis

*Nhận xét:* Nồng độ hs-CRP huyết thanh giữa các nhóm tuổi khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.25. Mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh và BMI (n=50)*

<b>BMI</b>	<b>n</b>	<b>hs-CRP</b>	<b>p</b>
Gầy	2	3,4 ± 4,14	0,18
Bình thường	38	12,97 ± 23,98	
Tiền béo phì	7	5,47 ± 4,57	
Béo phì	3	18,62 ± 9,07	

Kruskal-Wallis

*Nhận xét:* Không có mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với các nhóm BMI, với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.26. Mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh và béo phì (n=50)*

<b>BMI</b>	<b>n</b>	<b>hs-CRP</b>	<b>p</b>
Không béo phì	47	11,44 ± 21,81	0,041
Béo phì	3	18,62 ± 9,07	

Mann-Whitney U test

*Nhận xét:* Nồng độ hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân béo phì cao hơn bệnh nhân không béo phì có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,05$ .

*Bảng 3.27. Mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh và thời gian bệnh (n=50)*

<b>Thời gian bệnh</b>	<b>n</b>	<b>hs-CRP</b>	<b>p</b>
≤ 5 năm	21	14,01 ± 26,32	0,77
> 5 năm	29	10,33 ± 17,10	

Mann-Whitney U test

*Nhận xét:* Sự khác biệt về nồng độ hs-CRP huyết thanh giữa nhóm có thời gian bệnh ≤ 5 năm và nhóm có thời gian bệnh > 5 năm không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.28. Mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP và tổn thương móng (n=50)*

<b>Tổn thương móng</b>	<b>n</b>	<b>hs-CRP</b>	<b>p</b>
Có	47	12,41 ± 21,85	0,46
Không	3	3,46 ± 2,26	

Mann-Whitney U test

*Nhận xét:* Sự khác biệt về nồng độ hs-CRP huyết thanh giữa nhóm có tổn thương móng và nhóm không có tổn thương móng không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .



*Bảng 3.29. Mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh và tổn thương da đầu (n=50)*

<b>Tổn thương da đầu</b>	<b>n</b>	<b>hs-CRP</b>	<b>p</b>
Có	49	12,07 ± 21,46	0,4
Không	1	2,31	

Mann-Whitney U test

*Nhận xét:* Sự khác biệt về nồng độ hs-CRP huyết thanh giữa nhóm có tổn thương da đầu và nhóm không có tổn thương da đầu không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.30. Mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP và tổn thương nếp gấp (n=50)*

<b>Tổn thương vùng nếp gấp</b>	<b>n</b>	<b>hs-CRP</b>	<b>p</b>
Có	15	13,42 ± 23,23	0,9
Không	35	11,21 ± 20,72	

Mann-Whitney U test

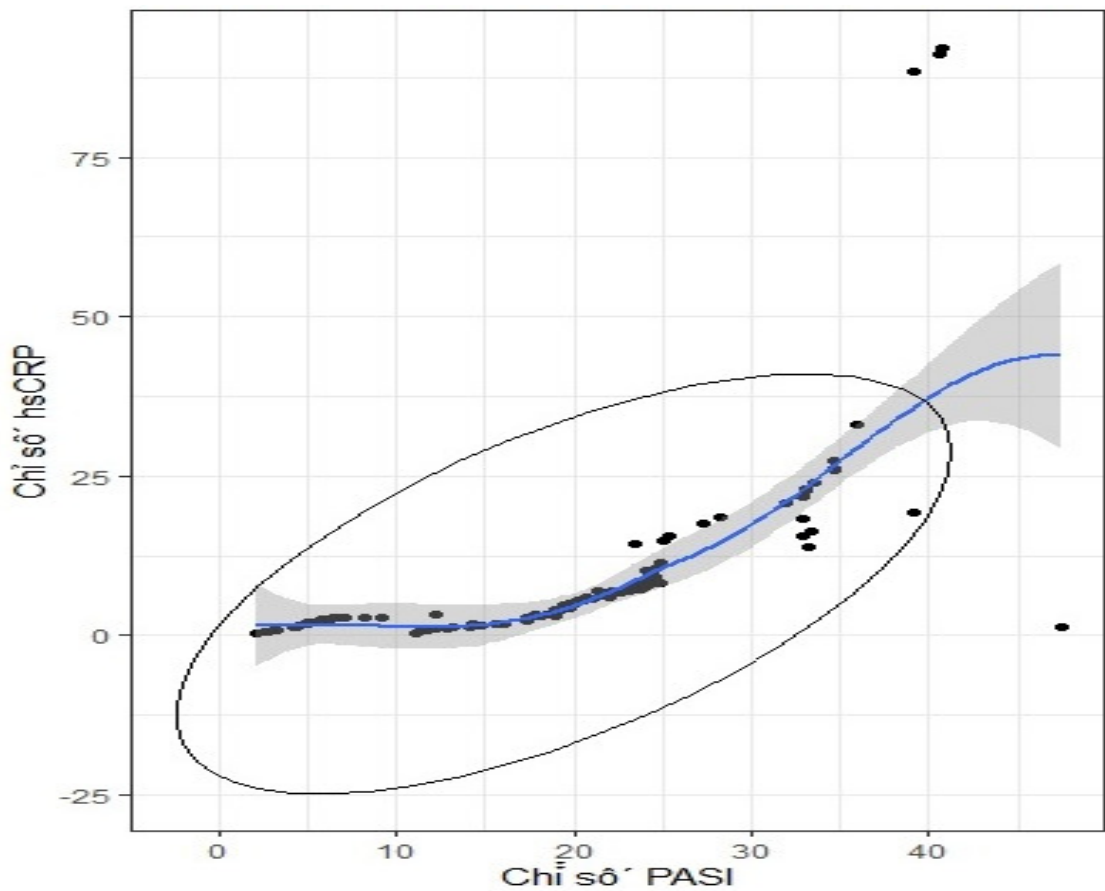
*Nhận xét:* Sự khác biệt về nồng độ hs-CRP huyết thanh giữa nhóm có tổn thương nếp gấp và nhóm không có tổn thương nếp gấp không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

Bảng 3.31. Mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP và mức độ bệnh (n=50)

Chỉ số	Trung bình (n = 26)	Nặng (n = 24)	p
hs-CRP	2,53 ± 1,22	22,00 ± 27,53	<0,001

Mann-Whitney U test

Nhận xét: Nồng độ hs-CRP huyết thanh của mức độ nặng cao hơn mức độ trung bình có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,001$ .



Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa hs-CRP huyết thanh và PASI (n=50)

Nhận xét: Có mối tương quan thuận chặt chẽ giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với PASI, với  $r = 0,69$  (0,52 - 0,82),  $p < 0,001$ .

### 3.2.1.3. Kết quả nồng độ IL-17A huyết thanh trước điều trị

#### - Kết quả nồng độ IL-17A huyết thanh của 2 nhóm:

Bảng 3.32. So sánh nồng độ của IL-17A giữa 2 nhóm (n=50)

Chỉ số	NNC (n = 50)	NĐC (n = 50)	p
IL-17A	43,48 ± 99,56	3,91 ± 1,72	<0,001

Mann-Whitney U test

*Nhận xét:* Nồng độ IL-17A huyết thanh ở nhóm bệnh nhân vảy nến thông thường cao hơn nhóm chứng, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

#### - Mối liên quan giữa nồng độ IL-17 với một số yếu tố:

Bảng 3.33. Mối liên quan giữa nồng độ IL-17A huyết thanh và giới tính (n=50)

Giới tính	n = 50	IL-17A	p
Nam	31	32,52 ± 30,96	0,84
Nữ	19	61,36 ± 157,62	

Mann-Whitney U test

*Nhận xét:* Liên quan giữa nồng độ IL-17A huyết thanh với giới tính không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

Bảng 3.34. Mối liên quan giữa nồng độ IL-17A huyết thanh và BMI (n=50)

BMI	n = 50	IL-17A	p
Gầy	2	17,59 ± 5,42	0,77
Bình thường	38	47,53 ± 112,93	
Tiền béo phì	7	26,21 ± 30,75	
Béo phì	3	49,70 ± 44,51	

Kruskal-Wallis

*Nhận xét:* Liên quan giữa nồng độ IL-17A huyết thanh với BMI không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.35. Mối liên quan giữa nồng độ IL-17A huyết thanh và béo phì (n=50)*

<b>BMI</b>	<b>n</b>	<b>IL-17A</b>	<b>p</b>
Không béo phì	47	43,08 ± 102,32	0,54
Béo phì	3	49,70 ± 44,51	

Mann-Whitney U test

*Nhận xét:* Liên quan giữa nồng độ IL-17A huyết thanh với tình trạng béo phì không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.36. Mối liên quan giữa nồng độ IL-17A và thời gian bị bệnh (n=50)*

<b>Thời gian bệnh</b>	<b>n = 50</b>	<b>IL-17A</b>	<b>p</b>
≤ 5 năm	21	11,36 ± 3,29	<0,001
> 5 năm	29	66,73 ± 126,51	

Mann-Whitney U test

*Nhận xét:* Có mối liên quan giữa nồng độ IL-17A huyết thanh với thời gian bị bệnh,  $p < 0,001$ .

*Bảng 3.37. Mối liên quan giữa nồng độ IL-17A và tổn thương móng (n=50)*

<b>Tổn thương móng</b>	<b>n = 50</b>	<b>IL-17A</b>	<b>p</b>
Có	47	44,41 ± 102,43	0,37
Không	3	28,91 ± 34,86	

Mann-Whitney U test

*Nhận xét:* Sự khác biệt về nồng độ IL-17A huyết thanh giữa nhóm có tổn thương móng và nhóm không có tổn thương móng không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.38. Mối liên quan giữa nồng độ IL-17A và tổn thương da đầu (n=50)*

<b>Tổn thương da đầu</b>	<b>n = 50</b>	<b>IL-17A</b>	<b>p</b>
Có	49	44,09 ± 100,50	0,58
Không	1	13,44	

Mann-Whitney U test

*Nhận xét:* Sự khác biệt về nồng độ IL-17A huyết thanh giữa nhóm có tổn thương da đầu và nhóm không có tổn thương da đầu không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.39. Mối liên quan giữa nồng độ IL-17A và tổn thương nếp gấp (n=50)*

<b>Tổn thương nếp gấp</b>	<b>n = 50</b>	<b>IL-17A</b>	<b>p</b>
Có	15	103,15 ± 169,28	<0,001
Không	35	17,91 ± 15,59	

Mann-Whitney U test

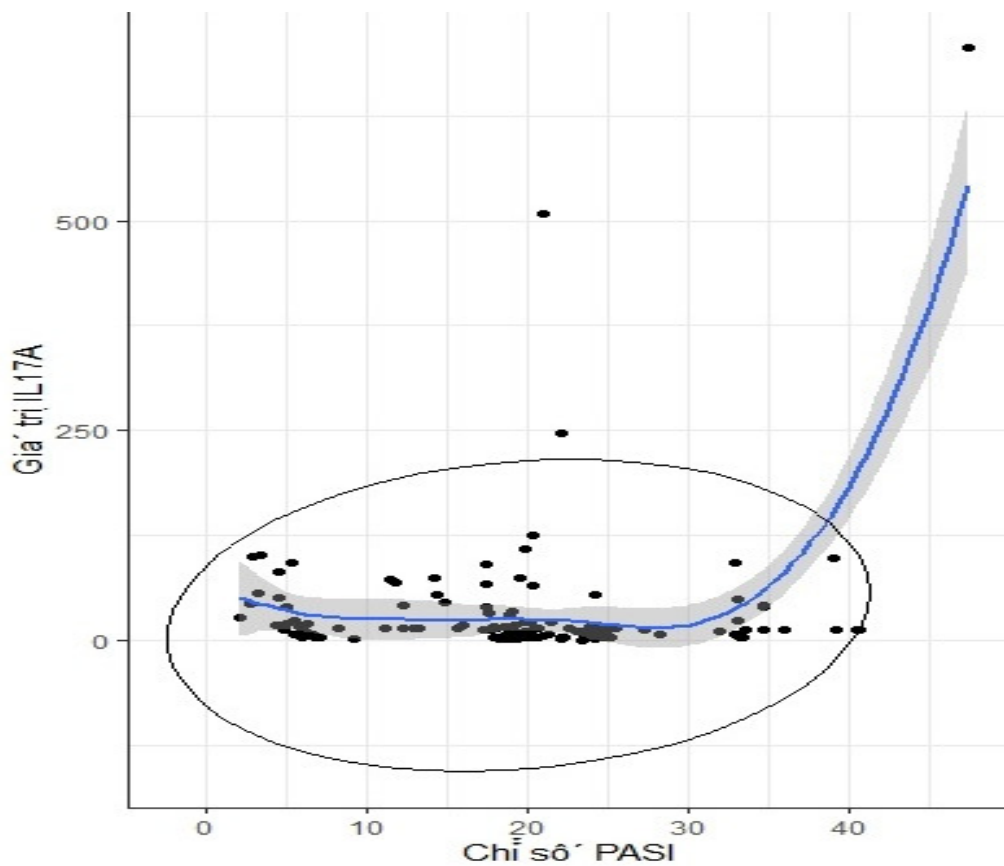
*Nhận xét:* Sự khác biệt về nồng độ IL-17A huyết thanh giữa nhóm có tổn thương nếp gấp và nhóm không có tổn thương nếp gấp không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

Bảng 3.40. Mối liên quan giữa nồng độ IL-17A và mức độ bệnh (n=50)

Chỉ số	Trung bình (n = 26)	Nặng (n = 24)	p
IL-17A	34,46 ± 28,96	53,24 ± 141,48	0,08

Mann-Whitney U test

Nhận xét: Sự khác biệt về nồng độ IL-17A huyết thanh giữa mức độ trung bình và nặng không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .



Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa nồng độ IL-17A và PASI (n=50)

Nhận xét: Có mối tương quan vừa giữa nồng độ IL-17A với PASI, với  $r = 0,38$  (0,11 – 0,59),  $p < 0,01$ .

### 3.2.2. Nồng độ hs-CRP và IL-17A huyết thanh của bệnh nhân VNTT mức trung bình và nặng sau điều trị bằng Secukinumab

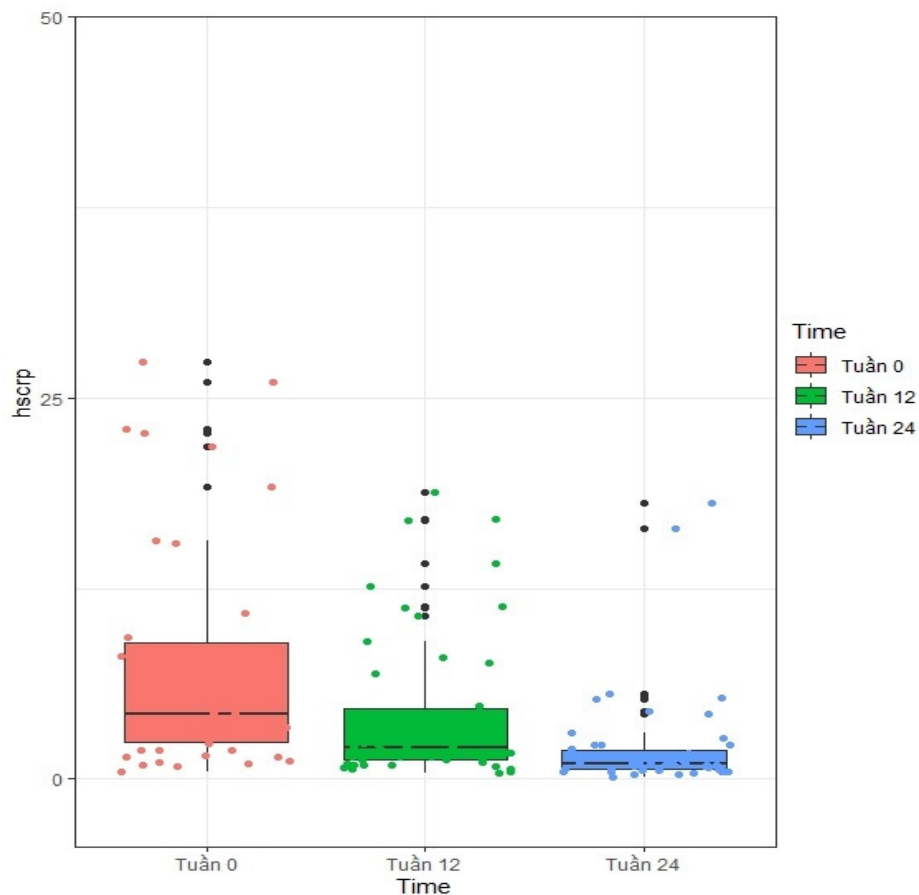
#### 3.2.2.1. Nồng độ hs-CRP và IL-17A huyết thanh sau điều trị

- Nồng độ hs-CRP huyết thanh sau điều trị:

Bảng 3.41. Sự thay đổi nồng độ hs-CRP theo thời gian điều trị (n=50)

Thời gian	Trước điều trị (1)	Sau 12 tuần (2)	Sau 24 tuần (3)	p
hs-CRP	11,88 ± 21,29	4,27 ± 4,89	2,13 ± 3,40	< 0,001

Nhận xét: Nồng độ hs-CRP huyết thanh giảm theo thời gian điều trị, với  $p < 0,001$ .



Biểu đồ 3.10. Sự thay đổi nồng độ hs-CRP theo thời gian điều trị (n=50)

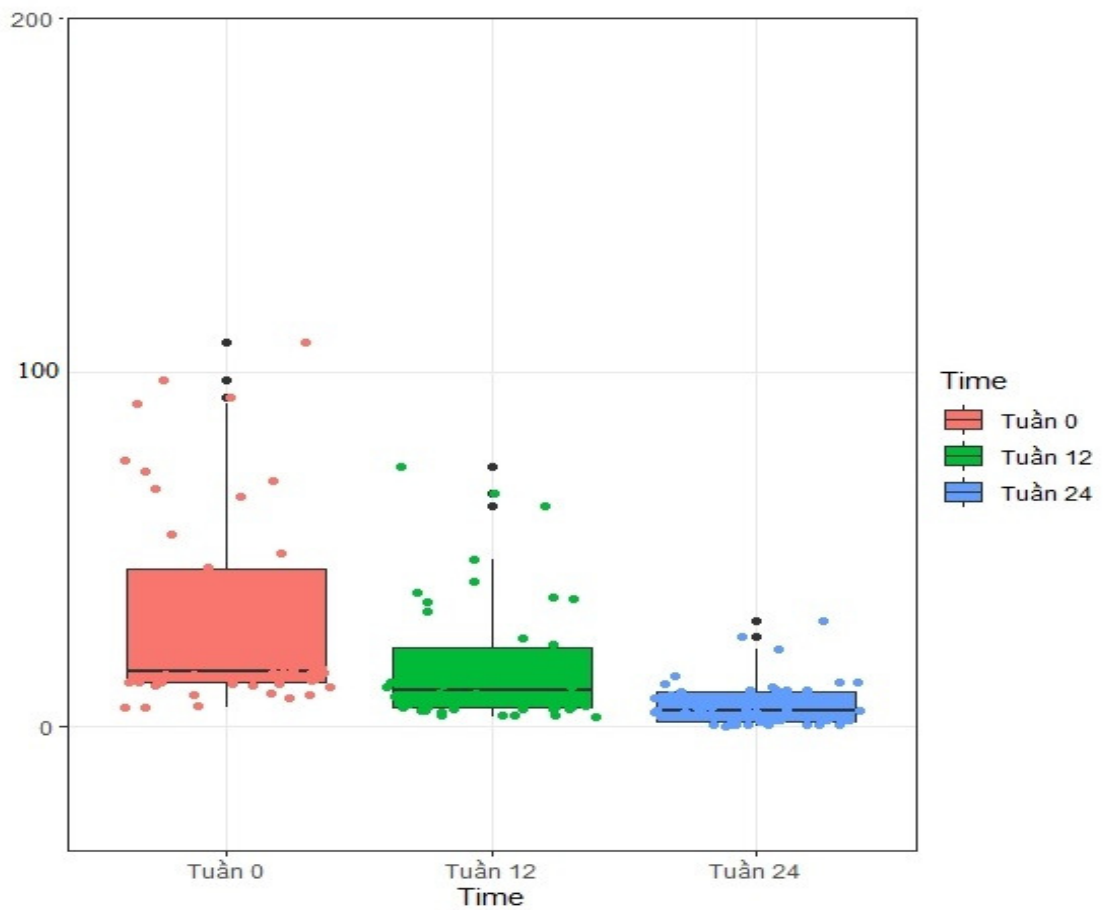
Nhận xét: Nồng độ hs-CRP huyết thanh giảm dần theo thời gian điều trị, có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,001$ .

**-Nồng độ IL-17A huyết thanh sau điều trị:**

*Bảng 3.42. Sự thay đổi nồng độ IL-17A theo thời gian điều trị(n=50)*

Thời gian	Trước điều trị (1)	Sau 12 tuần (2)	Sau 24 tuần (3)	p
IL-17A	43,48 ± 99,56	23,82 ± 55,18	6,05 ± 6,44	< 0,001

*Nhận xét:* Nồng độ IL-17A huyết thanh giảm theo thời gian điều trị, với  $p < 0,001$ .



*Biểu đồ 3.11. Sự thay đổi nồng độ IL-17A theo thời gian điều trị (n=50)*

*Nhận xét:* Nồng độ IL-17A huyết thanh giảm dần theo thời gian điều trị, có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,001$ .



### 3.2.2.2. So sánh nồng độ hs-CRP và IL-17A trước và sau điều trị

*Bảng 3.43: So sánh nồng độ hs-CRP và IL-17A huyết thanh trước-sau điều trị của bệnh nhân VNTT mức độ trung bình (n= 26)*

Chỉ số	Trước ĐT	Sau 12 tuần	p (0-12)	Sau 24 tuần	p (0-24)
hs-CRP	2,53 ± 1,22	1,93 ± 1,95	0,013	1,11 ± 0,97	<0,001
IL-17A	34,46 ± 28,96	20,00 ± 19,31	0,007	6,96 ± 7,31	<0,001

*Nhận xét:* Nồng độ hs-CRP và IL-17A huyết thanh của những bệnh nhân vảy nến thông thường mức độ trung bình ở tuần thứ 12 và 24 đều giảm có ý nghĩa so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ).

*Bảng 3.44. So sánh nồng độ hs-CRP và IL-17A huyết thanh trước-sau điều trị của bệnh nhân VNTT mức độ nặng (n= 24)*

Chỉ số	Trước ĐT	Sau 12 tuần	p (0-12)	Sau 24 tuần	p (0-24)
hs-CRP	22,00 ± 27,53	6,81 ± 5,81	0,003	3,24 ± 4,61	<0,001
IL-17A	53,24 ± 141,48	27,96 ± 77,76	0,004	5,07 ± 5,32	<0,001

*Nhận xét:* Nồng độ hs-CRP và IL-17A huyết thanh của những bệnh nhân vảy nến thông thường mức độ nặng ở tuần thứ 12 và 24 đều giảm có ý nghĩa so với trước điều trị ( $p < 0,01$ ).

*Bảng 3.45. Mối liên quan giữa sự thay đổi nồng độ IL-17A và hs-CRP huyết thanh với PASI sau tuần thứ 12 và 24 (n=50)*

Thời gian	Sau tuần 12	Sau tuần 24
Thay đổi nồng độ hs-CRP	r = 0,44 p = 0,001	R = 0,21 P = 0,13
Thay đổi nồng độ IL-17A	r = 0,37 p = 0,008	r = 0,015 p = 0,9

*Nhận xét:* Sau 12 tuần, nồng độ hs-CRP huyết thanh và chỉ số PASI đều giảm tương quan thuận trung bình; sau 24 tuần, nồng độ hs-CRP huyết thanh và chỉ số PASI giảm rất rõ rệt, riêng PASI về bằng 0 nên không còn tương quan.

### 3.3. Hiệu quả điều trị bệnh VNTT mức trung bình và nặng bằng Secukinumab

#### 3.3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.46. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=50)

Đặc điểm	Nội dung
<b>Giới tính:</b>	
Nữ	19 (38%)
Nam	31 (62%)
<b>Tuổi đời:</b>	
<20	0 (0%)
20-39	20 (40%)
40-59	21 (42%)
≥60	9 (18%)
<b>Tuổi trung bình</b>	
( $\bar{X} \pm SD$ )	45,08 ± 14,45
(Min-Max)	(21-75)
<b>Mức độ bệnh:</b>	
Trung bình	26 (52%)
Nặng	24 (48%)
<b>Thời gian bệnh:</b>	
≥5 năm	21 (42%)
<5 năm	29 (58%)
PASI TB	22,35 ± 8,92
(Min-Max)	(11,1 – 47,4)

*Nhận xét:* Nam nhiều hơn nữ, tuổi trung bình là 45,08 ± 14,45, số lượng bệnh mức độ trung bình và nặng gần bằng nhau, số bệnh nhân có thời gian bệnh <5 năm nhiều hơn số bệnh nhân ≥ 5 năm, điểm PASI trung bình là 22,35 ± 8,92.

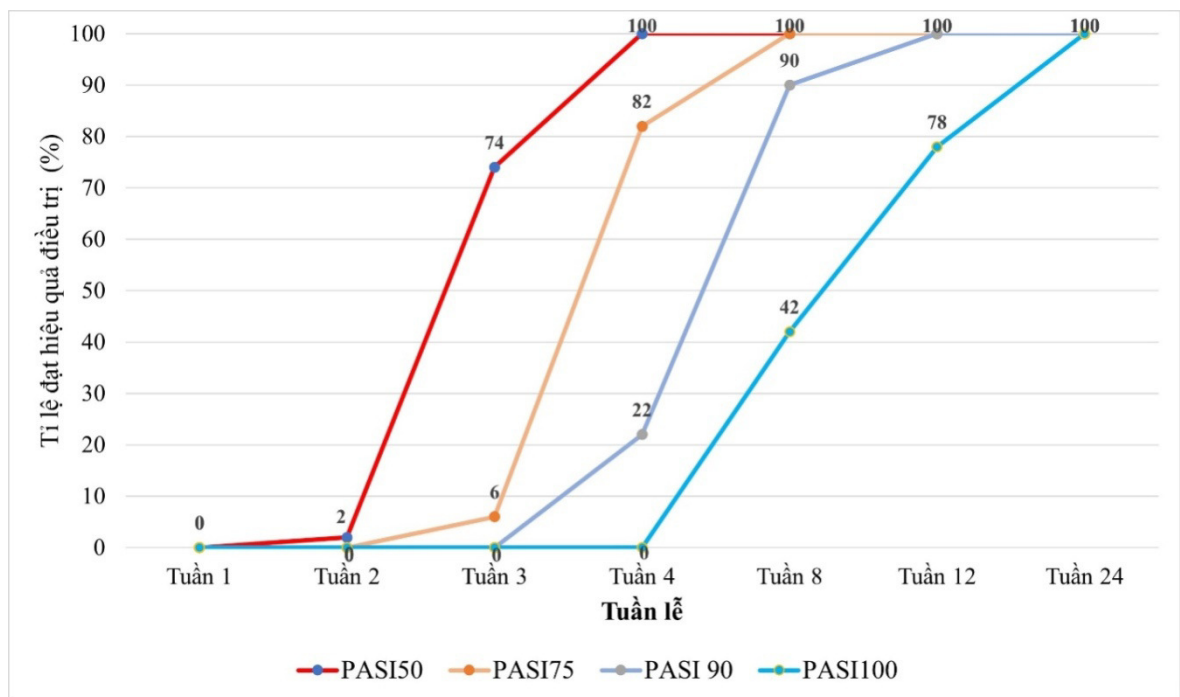
### 3.3.2. Kết quả điều trị bệnh VNTT mức độ trung bình và nặng bằng Secukinumab

#### 3.3.2.1. Kết quả trên lâm sàng

Bảng 3.47. Cải thiện chỉ số PASI theo thời gian điều trị (n=50)

T.gian	T0	T4	T8	T12	T16	T20	T24	p
PASI	22,35 ±8,92	3,76±2 ,71	0,71±1 ,14	0,13±0 ,30	0,08±0 ,29	0,02±0 ,10	0	0,001

Nhận xét: PASI trung bình trước điều trị là 22,35 ±8,92 đã cải thiện dần theo thời gian điều trị, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .



Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ bệnh nhân đạt PASI-50, PASI-75, PASI-90, PASI-100 sau điều trị Secukinumab (n=50)

Nhận xét: Tại tuần thứ 4, tỷ lệ bệnh nhân đạt PASI-50, PASI-75, PASI-90 lần lượt là 100%, 82%, 22%. Tuần thứ 8, tỷ lệ bệnh nhân đạt PASI-50, PASI-75, PASI-90, PASI-100 lần lượt là 100%, 100%, 90%, 42%. Tuần thứ 12, tỷ lệ bệnh nhân đạt PASI-50, PASI-75, PASI-90, PASI-100 lần lượt là 100%, 100%, 100%, 78%. Tuần thứ 24 có 100% bệnh nhân đạt PASI-100.

Bảng 3.48. Kết quả điều trị theo mức độ đánh giá (n=50)

Tuần	Rất tốt (100%)	Tốt (>75-99%)	Khá (50-75%)	Vừa (25-50%)	KKQ (<25%)	Tổng
T0	-	-	-	-	50	50(100%)
T1	0	0	0	0	50	50(100%)
T2	0	0	1 (2%)	36 (72%)	13(26%)	50 (100%)
T3	0	3(6%)	35(70%)	11(22%)	1(2%)	50(100%)
T4	0	41(82%)	8(16%)	0	1(2%)	50(100%)
T8	21(42%)	29(58%)	0	0	0	50(100%)
T12	39(78%)	11(22%)	0	0	0	50(100%)
T16	45(90%)	5(10%)	0	0	0	50(100%)
T20	48(96%)	2(4%)	0	0	0	50(100%)
T24	50(100%)	0	0	0	0	50(100%)

Nhận xét: Từ tuần thứ 2 đã có > 50% (35/50) bệnh nhân cải thiện mức độ vừa. Đến tuần thứ 4, > 80% (41/50) bệnh nhân cải thiện mức độ tốt. Từ tuần thứ 8 đến tuần thứ 24, 100% (50/50) bệnh nhân cải thiện mức độ tốt.

Bảng 3.49. Kết quả điều trị theo mức độ bệnh sau 4 tuần (n=50)

Kết quả	Trung bình		Nặng		p
	n	%	n	%	
Rất tốt	0	0	0	0	<0,05
Tốt	18	69,23	9	37,50	
Khá	6	23,08	9	37,50	
Vừa	2	7,69	5	20,83	
Kém, KKQ	0	0	1	4,17	
Tổng	26	100	24	100	

\*: kiểm định chi bình phương. \*\*: kiểm định Fisher's exact

Nhận xét: Sau 4 tuần điều trị, tỷ lệ đáp ứng tốt ở các bệnh nhân vảy nến mức

độ trung bình cao hơn có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ đáp ứng tốt ở các bệnh nhân vảy nến mức độ nặng với  $p < 0,05$ .

### 3.3.2.2. Liên quan giữa kết quả lâm sàng với một số yếu tố

Do ưu điểm của thuốc sinh học hơn các thuốc toàn thân cổ điển là đạt PASI-90 sớm, vì vậy các nghiên cứu y văn khi tìm mối liên quan giữa kết quả điều trị lấy PASI-90 làm chuẩn, so sánh giữa những BN đạt PASI-90 và không đạt PASI-90. Do vậy, chúng tôi cũng lấy PASI-90 để đánh giá các mối liên quan như sau:

#### - Liên quan giữa kết quả lâm sàng (đạt PASI-90) với tuổi

*Bảng 3.50. Liên quan giữa kết quả điều trị (đạt PASI-90) với tuổi*

PASI	Tuổi (%)	p
PASI-90 (-)	45,90 ± 13,81	0,5
PASI-90 (+)	42,18 ± 16,91	

*Nhận xét:* Giữa hai nhóm bệnh nhân đạt được PASI-90 và không đạt được PASI-90 ở tuần thứ 4 sau điều trị có tuổi khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

#### - Liên quan giữa kết quả lâm sàng (đạt PASI-90) với giới

*Bảng 3.51. Liên quan giữa kết quả điều trị (đạt PASI-90) với giới*

PASI	Giới (%)	p
PASI-90 (-)	69,2	0,46
PASI-90 (+)	27,4	

*Nhận xét:* Giữa hai nhóm bệnh nhân đạt được PASI-90 và không đạt được PASI-90 ở tuần thứ 4 sau điều trị có tỷ lệ giới khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

**-Liên quan giữa kết quả lâm sàng(đạt PASI-90) với tuổi khởi phát:**

*Bảng 3.52. Liên quan giữa kết quả điều trị (đạt PASI-90) với tuổi khởi phát*

PASI	Tuổi	p
PASI-90 (-)	42,18 ± 16,91	0,46
PASI-90 (+)	45,90 ± 13,81	

*Nhận xét:* Giữa hai nhóm bệnh nhân đạt được PASI-90 và không đạt được PASI-90 ở tuần thứ 4 sau điều trị có tuổi khởi phát bệnh khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

**- Liên quan giữa kết quả lâm sàng (đạt PASI-90 tại tuần thứ 4) với tình trạng béo phì:**

*Bảng 3.53. Liên quan giữa kết quả điều trị (đạt PASI-90) với tình trạng béo phì*

PASI	Có tình trạng béo phì	p
PASI-90 (-)	8	1
PASI-90 (+)	0	

*Nhận xét:* Giữa hai nhóm bệnh nhân đạt được PASI-90 và không đạt được PASI-90 ở tuần thứ 4 sau điều trị có tình trạng béo phì khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

**-Liên quan giữa kết quả lâm sàng (đạt PASI-90) với tiền sử gia đình:**

*Bảng 3.54. Liên quan giữa kết quả lâm sàng (đạt PASI-90) với tiền sử gia đình*

PASI	Có tiền sử gia đình (%)	p
PASI-90 (-)	25,6 (10/39)	1,0
PASI-90 (+)	27,3 (3/11)	

*Nhận xét:* Giữa hai nhóm bệnh nhân đạt được PASI-90 và không đạt được PASI-90 ở tuần thứ 4 sau điều trị có tiền sử gia đình thì sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

**- Liên quan giữa đạt PASI-90 và tổn thương móng:**

*Bảng 3.55. Liên quan giữa đạt PASI-90 và có tổn thương móng*

<b>PASI</b>	<b>Có tổn thương móng (%)</b>	<b>p</b>
PASI-90 (-)	92	1
PASI-90 (+)	100	

*Nhận xét:* Giữa hai nhóm bệnh nhân đạt được PASI-90 và không đạt được PASI-90 ở tuần thứ 4 sau điều trị có tổn thương móng khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

**- Liên quan giữa đạt PASI-90 và tổn thương da đầu:**

*Bảng 3.56. Liên quan giữa đạt PASI-90 và có tổn thương da đầu*

<b>PASI</b>	<b>Có tổn thương móng (%)</b>	<b>p</b>
PASI-90 (-)	97	1
PASI-90 (+)	100	

*Nhận xét:* Giữa hai nhóm bệnh nhân đạt được PASI-90 và không đạt được PASI-90 ở tuần thứ 4 sau điều trị có tổn thương da đầu khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

**- Liên quan giữa đạt PASI-90 và tổn thương nếp gấp:**

*Bảng 3.57. Liên quan giữa đạt PASI-90 và có tổn thương nếp gấp*

<b>PASI</b>	<b>Có tổn thương nếp gấp (%)</b>	<b>p</b>
PASI-90 (-)	28	0,7
PASI-90 (+)	36,3	

*Nhận xét:* Giữa hai nhóm bệnh nhân đạt được PASI-90 và không đạt được PASI-90 ở tuần thứ 4 sau điều trị có tổn thương nếp gấp khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

**- Liên quan giữa kết quả lâm sàng (đạt PASI-90 tại tuần thứ 4) với PASI trước điều trị:**

*Bảng 3.58. Liên quan giữa kết quả lâm sàng (đạt PASI-90) với PASI*

PASI	PASI	p
PASI-90 (-)	23,25 ± 12,85	0,43
PASI-90 (+)	22,1 ± 7,67	

*Nhận xét:* Giữa hai nhóm bệnh nhân đạt được PASI-90 và không đạt được PASI-90 ở tuần thứ 4 sau điều trị có chỉ số PASI trước điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

**- Liên quan giữa kết quả lâm sàng (đạt PASI-90) với DLQI:**

*Bảng 3.59. Liên quan giữa kết quả lâm sàng (đạt PASI-90) với DLQI*

PASI	DLQI	p
PASI-90 (-)	13,73 ± 1,85	0,39
PASI-90 (+)	12,77 ± 4,43	

*Nhận xét:* Giữa hai nhóm bệnh nhân đạt được PASI-90 và không đạt được PASI-90 ở tuần thứ 4 sau điều trị có DLQI thay đổi không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

**- Liên quan giữa kết quả lâm sàng (đạt PASI-90) với hs-CRP:**

*Bảng 3.60. Liên quan giữa kết quả lâm sàng (đạt PASI-90) với hs-CRP*

PASI	Hs-CRP	p
PASI-90 (-)	13,29 ± 26,73	0,22
PASI-90 (+)	11,48 ± 19,89	

*Nhận xét:* Giữa hai nhóm bệnh nhân đạt được PASI-90 và không đạt được PASI-90 ở tuần thứ 4 sau điều trị có nồng độ hs-CRP huyết thanh thay đổi không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .



**- Liên quan giữa đạt PASI-90 và nồng độ IL-17 huyết thanh:**

*Bảng 3.61. Liên quan giữa đạt PASI-90 và nồng độ IL-17*

PASI	IL-17A	p
PASI-90 (-)	103,57 ± 203,01	0,17
PASI-90 (+)	26,53 ± 24,42	

*Nhận xét:* Giữa hai nhóm bệnh nhân đạt được PASI-90 và không đạt được PASI-90 ở tuần thứ 4 sau điều trị có nồng độ IL-17A huyết thanh thay đổi không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

**3.3.3. Kết quả tác dụng không mong muốn của Secukinumab**

**3.3.3.1. Tác dụng không mong muốn của Secukinumab trên lâm sàng**

*Bảng 3.62: Các biến cố bất lợi của Secukinumab (n=50)*

Biến cố bất lợi	n	%
Nhiễm trùng hô hấp trên	5	10
Candida	1	2

*Nhận xét:* Nhiễm trùng hô hấp chiếm 10% bệnh nhân, nhiễm nấm Candida chiếm 2% bệnh nhân.

**3.3.3.2. Tác dụng không mong muốn của Secukinumab trên cận lâm sàng**

*Bảng 3.63: So sánh kết quả xét nghiệm trước-sau điều trị (n=50)*

Chỉ số	Trước điều trị	Sau điều trị	P
HC	4,94 ± 0,59	5,16 ± 0,55	0,18
BC	7,58 ± 2,29	7,22 ± 2,36	0,42
TC	246,8 ± 64,83	220,02 ± 58,97	0,02
Ure	4,00 ± 1,36	4,64 ± 1,19	0,007
Creatinin	81,34 ± 15,87	82,88 ± 13,74	0,7
ALT	30,23 ± 21,23	28,74 ± 18,93	0,77
AST	25,33 ± 9,53	23,66 ± 13,01	0,1

*Nhận xét:* Kết quả các xét nghiệm thường qui (HC, BC, TC, ure, creatinin, ALT, AST) trước và sau điều trị thì sự thay đổi đều không có ý nghĩa thống kê, đều với  $p > 0,05$ .

### 3.3.4. Theo dõi tái phát

*Bảng 3.64: Tỷ lệ tái phát theo thời gian (n=50)*

<b>Thời gian sau điều trị</b>	<b>Bệnh nhân theo dõi (n /%)</b>	<b>Tái phát (n /%)</b>	<b>Không hoạt động (n/%)</b>
3 tháng	50 (100%)	0 (0%)	50(100%)
6 tháng	50(100%)	0 (0%)	50(100%)
9 tháng	50(100%)	0 (0%)	50(100%)
12 tháng	50(100%)	0 (0%)	50(100%)
18 tháng	35(70%)	0 (0%)	35(100%)
24 tháng	27(54%)	0 (0%)	27(100%)

*Nhận xét:* Sau 12 tháng điều trị, chúng tôi theo dõi được 50/50 (100%) bệnh nhân thì không có bệnh nhân nào tái phát (bệnh đều không hoạt động). Sau 18 tháng điều trị, chúng tôi theo dõi được 35/50 (70%) bệnh nhân thì 100% bệnh nhân đều không tái phát và sau 24 tháng điều trị, theo dõi được 27/50 (54%) bệnh nhân thì 100% bệnh nhân đều cũng không tái phát.

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh vẩy nến thông thường

##### 4.1.1. Một số yếu tố liên quan đến bệnh vẩy nến thông thường

- **Tuổi:** Tuổi trung bình của bệnh nhân là  $48,03 \pm 14,13$ , trong đó nhóm tuổi 51 - 60 chiếm tỷ lệ cao nhất (28,67%) (bảng 3.1). Kết quả này cao hơn so với tuổi trung bình trong những nghiên cứu thiết kế bệnh – chứng của Nguyễn Trọng Hào [15], Trương Lê Anh Tuấn [90]. Tuy nhiên, tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với Trương Thị Mộng Thường (45,34) [91], Takahashi (47,5) [57], Schwensen (48,0) [84] và Priscilla (50,2) [56]. Nhìn chung, tuổi trung bình của bệnh nhân vẩy nến ở hầu hết các nghiên cứu nằm trong khoảng 40 – 50, nhóm tuổi lao động chính của mỗi gia đình. Do đó, bệnh vẩy nến không chỉ tác động trực tiếp đến bản thân người bệnh và còn ảnh hưởng đến kinh tế của gia đình và xã hội.

- **Giới tính:** Về giới, tỷ lệ bệnh nhân nữ (52,67%) cao hơn nhưng không đáng kể so với bệnh nhân nam (47,33%) (biểu đồ 3.1). Kết quả này tương đồng với Trương Lê Anh Tuấn [90]. Theo hầu hết các tác giả trên y văn, tỷ lệ nam và nữ mắc bệnh vẩy nến ngang nhau [10].

- **Nghề nghiệp:** Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi phân bố theo nhiều nhóm nghề nghiệp khác nhau, từ lao động phổ thông đến lao động trí óc, trong đó nhân viên văn phòng chiếm tỷ lệ cao nhất (30,68%) (bảng 3.2). Kết quả này khác với Nguyễn Trọng Hào là nhóm nội trợ chiếm tỷ lệ cao nhất [15]. Các nghiên cứu tương tự thường ít bàn luận đến nghề nghiệp của bệnh nhân. Tuy nhiên, nghề nghiệp là một trong những yếu tố cần đánh giá trong thực hành lâm sàng hằng ngày, trước khi thầy thuốc tư vấn và đưa ra kế hoạch điều trị cho mỗi bệnh nhân vẩy nến.

- **Học vấn:** Trình độ học vấn cũng có vai trò quan trọng trong việc tuân thủ điều trị, thông qua các thông tin giáo dục sức khỏe bác sĩ tư vấn cho bệnh nhân trong quá trình khám chữa bệnh. Các thông tin được cung cấp bao gồm các yếu tố khởi phát, bùng phát vảy nến, dấu hiệu sớm của biến chứng cũng như hiệu quả và tác dụng không mong muốn có thể xảy ra của các phương pháp điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trình độ đại học/cao đẳng chiếm tỷ lệ cao nhất (62%), và không có bệnh nhân mù chữ (bảng 3.3), điều này thuận lợi cho việc tư vấn giáo dục sức khỏe và giúp tăng tính tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Tuy nhiên, nhóm bệnh nhân này lại thường làm việc trí óc nên có tình trạng căng thẳng tinh thần nhiều hơn, đây lại là yếu tố làm khởi phát bệnh vảy nến.

- **Hoạt động thể lực:** Hoạt động thể lực bằng cách tập thể dục đều đặn khoảng 30 phút mỗi ngày cũng là yếu tố quan trọng đối với bệnh nhân vảy nến, không chỉ giúp duy trì sức khỏe, mà còn giúp bệnh nhân có tinh thần lạc quan, thoải mái và giảm stress. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi lại cho thấy nhóm bệnh nhân hoạt động thể lực không đều đặn là chiếm tỷ lệ cao nhất (55,33%) (bảng 3.4). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Trọng Hào [15] và Trương Thị Mộng Thường [91]. Trong khi đó số bệnh nhân hoạt động thể lực đều đặn > 1 lần/tuần chỉ chiếm 39,34%, có lẽ là do nhóm nghề nghiệp nhân viên văn phòng chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi. Từ dữ liệu trên cho thấy các bác sĩ điều trị cần lưu ý đến những bệnh nhân vảy nến “ít vận động” để can thiệp, tư vấn giáo dục sức khỏe, nâng cao nhận thức của bệnh nhân về vai trò rèn luyện thể lực trong việc kiểm soát bệnh vảy nến.

- **Chỉ số cơ thể:** Kết quả của chúng tôi tại biểu đồ 3.2 cho thấy tỷ lệ béo phì chỉ chiếm 2%, tiền béo phì 11,33%, còn lại 86,67% không có béo phì. Như vậy, tỷ lệ tiền béo phì và béo phì (BMI  $\geq$  25) chiếm 11,33%, tương đồng với Nguyễn Trọng Hào là 14,1% [15]. Tuy tỷ lệ này không cao nhưng cần

được chú ý trong điều trị và tư vấn giáo dục sức khỏe, nhất là ở những bệnh nhân vảy nến vừa có tình trạng quá cân/béo phì, vừa có thói quen hút thuốc lá và/hoặc uống rượu bia. Hiện nay nhiều dữ liệu khoa học đã chứng minh được béo phì và bệnh vảy nến có mối liên hệ với nhau bởi một cơ chế sinh lý bệnh chung, đó là tình trạng viêm mạn tính ở mức độ thấp. Béo phì có thể làm trầm trọng thêm các biểu hiện lâm sàng hoặc thậm chí gây khởi phát bệnh vảy nến [92, 93]. Trên những người béo phì có hiện tượng tăng tích tụ mỡ quanh nội tạng và kích hoạt các đường truyền tín hiệu khác nhau, dẫn đến việc sản xuất nhiều hơn các cytokine tiền viêm. Bên cạnh đó, chính sự gia tăng nồng độ mỡ cũng sẽ kích hoạt các phản ứng viêm trong chính tế bào mỡ và tế bào gan. Trong số các cytokine tiền viêm, có hiện tượng tăng yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF- $\alpha$ ) ở những bệnh nhân mắc bệnh vảy nến, bệnh thấp khớp và béo phì dẫn đến sự đề kháng insulin thông qua nhiều cơ chế khác nhau. Sự tiếp xúc của các tế bào với TNF- $\alpha$  gây ra quá trình phosphoryl hóa ức chế bởi thụ thể 1 của TNF- $\alpha$  (TNF-R1) với cặn serine của chất nền 1 thụ thể insulin (IRS-1), tạo điều kiện cho sự phát triển kháng thể kháng insulin. Sự đề kháng insulin này góp phần vào cơ chế bệnh sinh của hội chứng chuyển hóa bằng cách gây ra tình trạng tăng đường huyết và tăng insulin máu bù trừ. Chính các yếu tố này lại thúc đẩy sự phát triển của béo phì, gan nhiễm mỡ, rối loạn lipid máu, xơ vữa động mạch và đái tháo đường típ 2. Như vậy giả thiết về mối quan hệ giữa béo phì và bệnh vảy nến có lẽ là hai chiều, trong đó bệnh nhân béo phì dễ mắc bệnh vảy nến, đồng thời bệnh vảy nến cũng chính là yếu tố làm tăng nguy cơ béo phì. Tuy nhiên, các bằng chứng dịch tễ học hiện nay không đủ để xác định yếu tố nào xuất hiện trước, béo phì hay bệnh vảy nến [92, 93].

- **Tiền sử gia đình:** Kết quả của chúng tôi còn ghi nhận 20,0% bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc bệnh vảy nến (bảng 3.5), tỷ lệ này cao hơn trong nghiên cứu của Nguyễn Trọng Hào (10,9%) [15], Trương Thị Mộng Thường

(14,4%) [91] và Toshihiro (6,4%)[94]. Tuy nhiên, đối tượng có cha mắc bệnh vẩy nến chiếm tỷ lệ cao nhất (11,33%), kết quả này có sự tương đồng với Toshihiro [94]. Tùy thuộc vào nghiên cứu, tiền sử gia đình chiếm khoảng 35-90% trong số các bệnh nhân vẩy nến. Theo một báo cáo có số lượng mẫu khá lớn ở Đức, nếu cả cha và mẹ cùng mắc bệnh vẩy nến, nguy cơ cho đứa bé là 41%; trong khi chỉ có một cha hoặc mẹ bị vẩy nến, nguy cơ cho đứa bé là 14%. Nguy cơ này là 6% nếu chỉ có một anh, chị hoặc em ruột mắc bệnh. Nghiên cứu trên các cặp song sinh cho thấy 72% cùng mắc bệnh nếu là sinh đôi cùng trứng, so với 22% nếu là sinh đôi khác trứng. Sự phân bố các thương tổn, mức độ nặng và tuổi khởi phát bệnh giống nhau giữa các cặp sinh đôi cùng trứng, nhưng lại khác nhau giữa các cặp sinh đôi khác trứng[30]. Vấn đề di truyền trong bệnh vẩy nến được xác định có sự liên quan với HLA (quan trọng nhất là HLA-CW6), có tiền sử gia đình, típ vẩy nến (típ 1 có di truyền, típ 2 không di truyền mà do đột biến gen trong cuộc sống)[12]. Những đặc điểm nói trên cho thấy vai trò quan trọng của yếu tố di truyền trong diễn tiến lâm sàng của bệnh.

- **Tuổi khởi phát:** Chúng tôi còn ghi nhận tuổi khởi phát bệnh trung bình tại bảng 3.6 của các bệnh nhân vẩy nến là  $41,72 \pm 16,73$ , cao hơn so với Nguyễn Trọng Hào [15], Trương Lê Anh Tuấn [15] và Trương Thị Mộng Thường [91]. Theo y văn, vẩy nến có thể khởi phát ở bất kỳ lứa tuổi nào, với 2 đỉnh tuổi khởi phát bệnh là 20 - 30 tuổi và 50 - 60 tuổi. Đa số các trường hợp (gần 75%) xuất hiện bệnh trước 40 tuổi, với đỉnh khởi phát trong khoảng 20 - 30 tuổi. Những trường hợp còn lại xuất hiện sau 40 tuổi [10]. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với y văn, có gần 70% bệnh nhân có tuổi khởi phát < 40 tuổi (69,33%). Bệnh nhân khởi phát sớm thường có tiền sử gia đình vẩy nến, liên quan đến HLA-Cw6 và bệnh tiến triển nặng hơn. Ngược lại, những người khởi phát bệnh sau 40 tuổi thường không có tiền sử gia đình vẩy nến và allele Cw6 bình thường [30].

- **Thời gian mắc bệnh:** Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự khác nhau, dao động nhiều giữa các bệnh nhân. Thời gian mắc bệnh trung bình  $9,58 \pm 8,81$  năm, tỷ lệ cao nhất là ở nhóm có thời gian bệnh từ 2-5 năm (36,66%) (bảng 3.7). Kết quả này không tương đồng với Nguyễn Trọng Hào [15] và Trương Thị Mộng Thường [91]. Tuy nhiên, thời gian mắc bệnh có thể khác nhau giữa các nghiên cứu do vậy nên là bệnh mạn tính nên các đối tượng tham gia nghiên cứu khác nhau, dẫn đến các kết quả khác nhau.

-**Các yếu tố khởi phát hoặc làm nặng bệnh:** Ngoài yếu tố di truyền, các yếu tố nguy cơ từ môi trường cũng có thể khởi phát hoặc làm nặng bệnh vậy nên như stress, hút thuốc lá, uống rượu bia, chấn thương, nhiễm khuẩn và thuốc.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tình trạng bệnh vậy nên có thể bị ảnh hưởng bởi các yếu tố nói trên, nhất là stress chiếm đến 44% (bảng 3.8). Từ lâu, stress được chứng minh là yếu tố quan trọng gây khởi phát, tái phát hoặc làm bệnh vậy nên trở nặng. Những nghiên cứu gần đây về miễn dịch tâm thần kinh cho thấy có mối liên hệ giữa stress và vậy nên do stress gây ra những đáp ứng bất thường về thần kinh-nội tiết, đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học các bệnh lý mạn tính, trong đó có vậy nên [95].

Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi cũng đánh giá các thói quen hút thuốc lá, uống rượu bia của bệnh nhân (bảng 3.8). Tỷ lệ bệnh nhân nam hút thuốc lá là 22,67% và uống rượu là 22,67%. Kết quả này tương đồng với Nguyễn Trọng Hào có tỷ lệ bệnh nhân nam hút thuốc lá (hàng ngày hoặc thỉnh thoảng) là 42,2% và uống rượu (ít nhất 1 lần/tháng) lên đến 57,8% [15]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Trương Lê Anh Tuấn lại cho thấy tỷ lệ hút thuốc lá và uống rượu bia lần lượt là 21% và 9% [90], thấp hơn nhiều so với kết quả của chúng tôi. Thực tế thì việc so sánh chỉ mang tính chất tương đối vì định nghĩa biến số “hút thuốc lá” và “uống rượu bia” khác nhau giữa các nghiên cứu. Tuy nhiên, hai yếu tố này đã được chứng minh là có mối liên quan đến

bệnh vẩy nến[10]. Uống rượu nhiều và liên tục làm cho bệnh nặng hơn, phản ứng viêm toàn thân nhiều hơn, rối loạn tâm lý, rối loạn giấc ngủ, tổn thương tế bào gan và ảnh hưởng đến các thuốc điều trị[10]. Tương tự như nghiện rượu, hút thuốc lá cũng là yếu tố có nhiều chứng cứ cho thấy làm khởi phát và tăng độ nặng của bệnh vẩy nến. Theo Fortes, những người hút thuốc lá > 20 điếu/ngày sẽ có nguy cơ bệnh vẩy nến cao gấp 2,2 lần so với người hút ≤ 20 điếu/ngày [96]. Do đó, đánh giá thói quen uống rượu bia và hút thuốc lá là việc cần thiết trước điều trị. Điều này sẽ giúp các bác sĩ tư vấn, giáo dục sức khỏe cho bệnh nhân, điều chỉnh thói quen sinh hoạt của họ để có kết quả điều trị tốt hơn.

- **Các thuốc đã điều trị:** việc đánh giá các phương pháp điều trị trước đây của bệnh nhân và mức độ đáp ứng với từng phương pháp cũng là yếu tố quan trọng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các loại thuốc bệnh nhân từng sử dụng khá đa dạng và phong phú, từ thuốc bôi đến thuốc uống, từ tây y đến đông y...và chỉ có 8,67% bệnh nhân chưa có điều trị gì trước đó. Thuốc bôi được sử dụng nhiều nhất là calcipotriol (82%), trong khi thuốc toàn thân là methotrexate (33,33%). Các sản phẩm bôi chứa corticosteroid cũng được nhiều bệnh nhân sử dụng (bảng 3.9). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Trọng Hào [15] về ưu thế của các loại thuốc bôi chứa calcipotriol và corticosteroid. Theo y văn, thuốc bôi dẫn xuất vitamin D<sub>3</sub> (calcipotriol) và corticosteroid là những lựa chọn đầu tiên trong điều trị vẩy nến thông thường thể nhẹ đến trung bình[10, 30]. Tỷ lệ sử dụng các thuốc toàn thân cổ điển (methotrexate, soriatane) khá cao, khác với nghiên cứu của Nguyễn Trọng Hào được thực hiện cách đây 5 năm [15]. Có lẽ theo thời gian, quan điểm điều trị của các bác sĩ đã thay đổi, mạnh dạn sử dụng các thuốc toàn thân hơn. Tiêm corticosteroid tuy chiếm tỷ lệ thấp (4,67%) nhưng cần tránh và phải được lưu ý trong giáo dục sức khỏe cho bệnh nhân. Nói chung, số liệu về các phương pháp điều trị trước đây phản ánh thực tế quá trình điều



trị của mỗi người bệnh và thể hiện tính chất dai dẳng khó kiểm soát của vẩy nến. Từ đó, có một phương pháp hay loại thuốc hiệu quả và an toàn hơn nhằm kiểm soát tối ưu vẩy nến là mong muốn của tất cả thầy thuốc và bệnh nhân vẩy nến.

#### **4.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh vẩy nến thông thường**

##### ***4.1.2.1. Cách phân bố thương tổn***

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá sự phân bố của thương tổn mảng vẩy nến và các vị trí đặc biệt có tổn thương như da đầu, móng và vùng nếp gấp. Kết quả cho thấy có đến 90% các trường hợp thương tổn phân bố đối xứng (biểu đồ 3.3) và đây cũng là một đặc điểm có ích cho việc chẩn đoán xác định. Theo y văn, thương tổn vẩy nến mảng 1 bên cũng có thể xảy ra với tỷ lệ ít gặp hơn [10].

Bên cạnh đó, kết quả còn ghi nhận tỷ lệ tổn thương móng là 89,33% (biểu đồ 3.3) cao hơn nhiều so với Nguyễn Trọng Hào (46,9%) [15] nhưng tương đồng với Rawipan Uaratanawong (81,7%) [97]. Tùy nghiên cứu, tỷ lệ tổn thương móng dao động trong khoảng 10-55% bệnh nhân vẩy nến nói chung và lên đến 85% ở những người có tình trạng viêm khớp vẩy nến [98]. Ngoài ra, một số nghiên cứu khác cho thấy những bệnh nhân vẩy nến móng có tiền sử gia đình mắc bệnh vẩy nến, tuổi khởi phát bệnh sớm hơn và thời gian bệnh kéo dài hơn so với những bệnh nhân không có tổn thương móng kèm theo [99-101]. Đồng thời, khi tiếp cận với bệnh nhân vẩy nến móng, các bác sĩ cần kiểm tra tình trạng nấm móng đi kèm do nhiễm nấm có thể làm vẩy nến móng càng trầm trọng hơn [99]. Tùy theo nghiên cứu, tỷ lệ nhiễm nấm trên bệnh nhân vẩy nến móng rất dao động từ 4,6-63,1% [102]. Có một số giả thiết được đưa ra để giải thích về nguy cơ nhiễm nấm trên bệnh nhân vẩy nến móng. Trước hết là có sự bất thường về hình thái, cấu trúc trong vẩy nến móng như tăng sừng và rỗ móng là các yếu tố dẫn đến tăng nguy cơ xâm nhập của các vi sinh vật. Thứ hai, có sự bất thường về mao mạch bên dưới làm suy

yếu khả năng phòng vệ của móng với vi nấm. Ngoài ra việc điều trị với các thuốc ức chế miễn dịch cũng có thể tạo điều kiện cho sự phát triển của vi nấm trên móng [102]. Do đó, nhiều tác giả đưa ra khuyến cáo cần thực hiện xét nghiệm cấy nấm và sinh thiết trên các bệnh nhân có thương tổn vảy nến móng [99]. Ngoài ra, hiện nay các dữ liệu đã chứng minh được tổn thương móng là một trong những yếu tố nguy cơ của viêm khớp vảy nến [10, 30]. Nhiều nghiên cứu cho thấy có mối liên quan chặt chẽ về mặt vi thể và hiện tượng viêm giữa đơn vị móng và hệ thống xương khớp [103, 104]. Do đó, các bác sĩ lâm sàng cần lưu ý thăm khám, tầm soát và tư vấn về nguy cơ viêm khớp vảy nến cho các bệnh nhân vảy nến có tổn thương móng.

Ngoài ra, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có thương tổn da đầu là 85,33% (biểu đồ 3.3), cao hơn so với Nguyễn Trọng Hà là 74,2% [15]. Theo y văn, khoảng 50-80% bệnh nhân vảy nến khai nhận có thương tổn ở da đầu [98]. Da đầu là một trong những vị trí thường gặp nhất của vảy nến, thậm chí có những bệnh nhân chỉ bị vảy nến da đầu mà không có ở vị trí khác. Thương tổn thường ở ranh giới giữa da đầu và vùng mặt, cổ hay sau tai, mức độ tổn thương từ rất nhẹ với vảy mịn, ít cho đến nặng với những mảng đóng mài dày, bao phủ khắp da đầu, ảnh hưởng nhiều đến tính thẩm mỹ và chất lượng cuộc sống của người bệnh [10, 30].

Đồng thời, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận 20% bệnh nhân vảy nến có thương tổn ở vùng nếp gấp như nách, bẹn, dưới vú... (biểu đồ 3.3). Tỷ lệ này là khá cao nếu so với Nguyễn Trọng Hà (3,1%) [15] và y văn (2 - 6%) [98]. Vảy nến nếp gấp là những thương tổn trên vùng da rất viêm, thường ít hay không tróc vảy so với thương tổn ở vị trí khác. Trên lâm sàng cần chẩn đoán phân biệt với viêm kẽ do nấm hay vi trùng.

#### **4.1.2.2. Phân mức độ bệnh**

Do nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên bệnh nhân vảy nến thể thông thường nên chỉ đánh giá các đặc điểm lâm sàng về cách phân bố thương tổn, phân loại mức độ nặng theo PASI,BSA,và DLQI.

**- Phân mức độ bệnh theo PASI:** Kết quả cho thấy PASI trung bình là  $19,39 \pm 8,83$ , trong đó nhóm PASI nặng chiếm tỷ lệ cao nhất (45,34%) (biểu đồ 3.4). Theo y văn, có khoảng 1/3 bệnh nhân vảy nến ở thể nặng [10, 30].

Trong tất cả các chỉ số lâm sàng thì PASI hiện đang được sử dụng rộng rãi nhất trong các nghiên cứu để đánh giá mức độ thương tổn da và được xem là “tiêu chuẩn vàng” trong các thử nghiệm lâm sàng [105, 106].

**- Phân mức độ bệnh theo BSA:** Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự tương đồng về các chỉ số lâm sàng đánh giá mức độ bệnh như kết quả BSA trung bình là  $28 \pm 15,99$ ,nhóm BSA nặng cũng chiếm tỷ lệ cao nhất (43%)(biểu đồ 3.5) tương tự như điểm số PASI.

Tuy PASI được nhiều tác giả sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng, nhưng thực tế việc đánh giá PASI khá phức tạp và mất nhiều thời gian. Đồng thời trên những bệnh nhân vảy nến có thương tổn mức độ nhẹ thì việc tính điểm PASI có thể ít nhạy hơn[106, 107]. Chính vì lý do này, nhiều tác giả đề nghị nên kết hợp thêm các chỉ số lâm sàng khác. Trong đó, thang điểm đánh giá thường được sử dụng đứng sau chỉ số PASI là BSA [44, 108]. PASI đánh giá mức độ bệnh dựa trên 3 tính chất ban đỏ, thâm nhiễm và vảy theo thang điểm 0 – 4, với 0 (không ảnh hưởng), 1 (nhẹ), 2 (trung bình), 3 (nặng), và 4 (rất nặng), còn chỉ số BSA lại dựa trên diện tích vùng da bệnh được đo bằng quy luật số 9, dùng mặt lòng bàn tay bệnh nhân tương ứng với 1% diện tích cơ thể. Tuy khác nhau về tính chất và đặc điểm khảo sát nhưng vẫn có sự tương quan giữa chỉ số PASI với BSA, và việc kết hợp sử dụng các chỉ số lâm sàng sẽ giúp việc đánh giá mức độ nặng của thương tổn và theo dõi quá trình điều trị cho bệnh nhân được tốt hơn [109, 110].

- **Phân mức độ bệnh theo DLQI:** Mặc dù các thang điểm PASI, BSA giúp các nhà nghiên cứu đánh giá được toàn trạng bệnh nhưng không phản ánh được mức độ ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Do đó, nhiều bảng câu hỏi khác nhau đã được phát triển nhằm đo lường tác động này. Trong số đó, bảng chỉ số chất lượng cuộc sống của bệnh Da Liễu (Dermatology Life Quality Index: DLQI) thường được sử dụng nhất. DLQI gồm 10 câu hỏi đánh giá ảnh hưởng của bệnh da mạn tính đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, bao gồm các câu hỏi liên quan đến triệu chứng và cảm giác, hoạt động hằng ngày, giải trí, làm việc, đi học, các mối quan hệ cá nhân và sự lo lắng đối với quá trình điều trị bệnh vảy nến. Việc hoàn thành bảng đánh giá DLQI khá đơn giản, thời gian đo lường của các câu hỏi trong 1 tuần, do đó bệnh nhân thường nhớ và trả lời chính xác. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số DLQI trung bình là  $11,87 \pm 4,94$ , trong đó nhóm DLQI ảnh hưởng lớn chiếm tỷ lệ cao nhất (58, 68%) (biểu đồ 3.6), tương đồng với nghiên cứu của Fandresena (DLQI trung bình là 13,8, nhóm DLQI ảnh hưởng lớn chiếm 50% các trường hợp) [47] và Nayak (DLQI trung bình là 13,01) [111]. Điều đó cho thấy bệnh vảy nến tác động đến chất lượng cuộc sống của người bệnh trầm trọng không kém các ảnh hưởng lên thể chất của họ. Thậm chí một số nghiên cứu còn cho thấy bệnh nhân vảy nến cảm thấy tinh thần tồi tệ, luôn căng thẳng về tình trạng bệnh, ảnh hưởng đến hoạt động hằng ngày nhiều hơn khi so sánh với các bệnh mạn tính khác như đái tháo đường, hen suyễn, viêm phế quản mạn, suy tim sung huyết...[112, 113].

#### **4.1.2.3. Các yếu tố liên quan với chỉ số PASI**

- **Liên quan giữa PASI với giới tính:** Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tại bảng 3.11 cho thấy không có mối liên quan giữa PASI với giới tính ( $p > 0,05$ ). Kết quả này cũng phù hợp với Nguyễn Trọng Hào [15] và Cakmur [48]. Tuy nhiên, David Hagg cho rằng phụ nữ có mức độ bệnh vảy nến nhẹ hơn nam giới, thông qua việc ghi nhận chỉ số PASI thấp hơn [114]. Sự khác

biệt này có thể do tiêu chuẩn chọn mẫu khác nhau trong các nghiên cứu, cũng như trên nam giới thường tồn tại những thói quen sinh hoạt không tốt như hút thuốc lá, uống rượu bia là các yếu tố thúc đẩy khởi phát và làm bệnh vảy nến nặng hơn.

- **Liên quan giữa PASI với nhóm tuổi:** Kết quả của chúng tôi cho thấy không có mối liên quan giữa PASI với nhóm tuổi (bảng 3.12) ( $p > 0,05$ ). Kết quả này cũng tương đồng với Cakmur [48]. Điều này có thể giải thích là do cơ chế bệnh sinh của vảy nến rất phức tạp, liên quan đến yếu tố di truyền, miễn dịch và môi trường, trong đó các nhóm tuổi chỉ khác nhau về yếu tố môi trường như áp lực công việc, lối sống...

- **Liên quan giữa PASI với thời gian bị bệnh:** Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận chỉ số PASI giữa nhóm có thời gian bệnh  $\leq 5$  năm và  $> 5$  năm khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) (bảng 3.13). Kết quả này tương đồng với Nguyễn Trọng Hào [15]. Trong khi Cakmur nhận thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm có thời gian bệnh  $\leq 15$  năm và  $> 15$  năm [48]. Chúng tôi giả thiết rằng thời gian bệnh càng lâu, bệnh nhân hiểu biết về tình trạng bệnh càng nhiều, cũng như nắm được tính chất mạn tính, tái phát của bệnh. Do đó sẽ kiểm soát tốt hơn các yếu tố thúc đẩy gây bệnh nặng hơn, đồng thời tuân thủ các kế hoạch điều trị tốt hơn.

- **Liên quan giữa PASI với BMI:** Kết quả của chúng tôi ghi nhận có mối liên quan giữa PASI và BMI ( $p < 0,05$ ) (bảng 3.14). Trong khi những mối liên quan giữa PASI và các yếu tố khác vẫn còn chưa thống nhất giữa các tác giả thì dường như có nhiều chứng cứ ủng hộ mối liên quan giữa tình trạng béo phì với mức độ nặng của bệnh. Đa số các tác giả ghi nhận BMI càng cao thì điểm số PASI càng lớn. Điều này có thể giải thích là do khi tăng cân sẽ có hiện tượng tăng các cytokine tiền viêm như IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ... liên quan đến tính miễn dịch trong sinh bệnh học vảy nến [115, 116].

- **Liên quan giữa PASI với tổn thương móng:** Nghiên cứu cho thấy chỉ số PASI ở nhóm bệnh nhân có tổn thương móng cao hơn nhóm bệnh nhân không có tổn thương móng, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  (bảng 3.15). Như vậy nhìn chung có mối tương giữa độ nặng của thương tổn da và độ nặng của thương tổn móng. Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu khác [48], [117], [118]. Tuy nhiên Rich lại không tìm thấy mối tương quan giữa PASI và NAPI [119]. Sự khác biệt này có thể giải thích do mặc dù bệnh vẩy nến ở móng tay thường liên quan đến mức độ nặng của thương tổn da, nhưng thực tế vẫn có một số bệnh nhân không có biểu hiện da hoặc có biểu hiện bệnh da nhẹ (PASI < 10) nhưng vẫn có thương tổn móng nghiêm trọng [117].

- **Liên quan giữa PASI với tổn thương da đầu:** Kết quả của chúng tôi cho thấy chỉ số PASI ở nhóm bệnh nhân có tổn thương da đầu cao hơn nhóm bệnh nhân không có tổn thương da đầu, có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) (bảng 3.16). Kết quả này tương đồng với tác giả Cakmur [48]. Điều này có thể giải thích do da đầu là vùng khó điều trị, tóc làm ảnh hưởng đến việc bôi thuốc và thẩm thấu thuốc vào các vùng da có thương tổn, cũng như các thuốc bôi có thể gây cảm giác nhờn rít, bết tóc, từ đó ảnh hưởng đến việc tuân thủ điều trị [120]. Thương tổn ở vị trí da đầu khó che giấu, lại đáp ứng kém với điều trị, có thể trở thành yếu tố stress làm nặng hơn tình trạng bệnh vẩy nến.

- **Liên quan giữa PASI với tổn thương nếp gấp:** Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận chỉ số PASI ở nhóm bệnh nhân có tổn thương nếp gấp cao hơn nhóm bệnh nhân không có tổn thương nếp gấp, có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) (bảng 3.17). Chúng tôi chưa tìm thấy kết quả nghiên cứu nào bàn luận đến mối liên quan này. Có thể do vai trò của yếu tố môi trường về sự xâm nhập của vi khuẩn, vi nấm làm kích hoạt các thương tổn vẩy nến nếp gấp vẫn còn chưa thống nhất giữa các tác giả [121], [122].

- **Liên quan giữa PASI và DLQI:** Kết quả nghiên cứu của chúng tôi còn cho thấy điểm số DLQI có sự tương quan thuận với mức độ nặng của

bệnh được tính theo chỉ số PASI ( $r = 0,65; p < 0,001$ ) (biểu đồ 3.7). Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy bệnh càng nặng, càng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [91, 111, 117, 123]. Do đó trong thực tế lâm sàng hằng ngày, các bác sĩ cần lưu ý quan tâm nhiều hơn đến nhóm bệnh nhân vảy nến trung bình và nặng vì ở các đối tượng này có vòng xoắn bệnh lý giữa yếu tố stress và tình trạng bệnh. Mức độ bệnh càng nặng làm bệnh nhân vảy nến càng căng thẳng. Nhiều bằng chứng cho thấy stress gây ra những đáp ứng bất thường về thần kinh nội tiết, có vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của vảy nến và là một trong những yếu tố gây khởi phát, làm bệnh nặng hơn và khó đáp ứng với điều trị hơn [95].

#### **4.1.2.4. Các yếu tố liên quan với chỉ số DLQI**

**- Liên quan giữa DLQI với tổn thương móng:** Kết quả của chúng tôi cho thấy điểm số DLQI ở những bệnh nhân vảy nến có tổn thương da đầu cao hơn ở những bệnh nhân không có tổn thương da đầu ( $p < 0,001$ ) (bảng 3.18). Trong đó vảy nến móng đặc biệt tác động rất lớn đến tâm lý của người bệnh, do khó có thể che giấu được thương tổn trong các hoạt động, sinh hoạt hằng ngày. Đồng thời các nghiên cứu còn cho thấy vảy nến móng là yếu tố độc lập ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân vảy nến [117, 124].

**- Liên quan giữa DLQI với tổn thương da đầu:** Kết quả của chúng tôi cho thấy điểm số DLQI ở những bệnh nhân vảy nến có tổn thương da đầu cao hơn ở những bệnh nhân không có tổn thương da đầu ( $p < 0,001$ ) (bảng 3.19). Do da đầu là vị trí bệnh nhân khó có thể che giấu được, nhất là khi các thương tổn vảy bong ra thành các mảng trắng rơi trên áo gây ảnh hưởng đến thẩm mỹ người bệnh. Bên cạnh đó, vảy nến da đầu còn liên quan đến tình trạng ngứa dữ dội, đây được xem là triệu chứng khó chịu nhất của bệnh vảy nến [125]. Ngoài ra, tình trạng này cũng có thể gây rụng tóc. Mặc dù đa số các trường hợp sẽ hồi phục khi điều trị thích hợp, nhưng hiện nay có nhiều chứng cứ cho

thấy có sự liên kết với tình trạng rụng tóc có sẹo do các đợt tái phát, diễn tiến mạn tính của bệnh vẩy nến[126].

**- Liên quan giữa DLQI với tổn thương nếp gấp:** Kết quả nghiên cứu cho thấy điểm số DLQI ở những bệnh nhân vẩy nến có tổn thương nếp gấp cao hơn ở những bệnh nhân không có tổn thương nếp gấp ( $p < 0,001$ ) (bảng 3.20). Kết quả này tương đồng với tác giả Cather, ghi nhận các bệnh nhân có thương tổn vùng nếp gấp và sinh dục bị ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống, đặc biệt là cảm giác ngứa, xấu hổ, hạn chế các sinh hoạt hằng ngày và giảm ham muốn tình dục [127]. Đây cũng là vấn đề các bác sĩ cần lưu ý trong việc thăm khám hằng ngày cho bệnh nhân vẩy nến.

## **4.2. Nồng độ hs-CRP và IL-17A huyết thanh của bệnh nhân vẩy nến thông thường trung bình-nặng trước và sau điều trị với Secukinumab**

### **4.2.1. Nồng độ hs-CRP và IL-17A huyết thanh của bệnh nhân vẩy nến thông thường trung bình-nặng trước điều trị với Secukinumab**

#### **4.2.1.1. Đặc điểm đối tượng 2 nhóm**

Chúng tôi tiến hành so sánh nồng độ hs-CRP và IL-17A trung bình trên 50 bệnh nhân vẩy nến thông thường trung bình-nặng trước điều trị Secukinumab với 50 người nhóm chứng. Không có sự khác biệt về tuổi và giới tính giữa 2 nhóm nghiên cứu. Kết quả này đảm bảo tiêu chuẩn tương đồng ít nhất về 2 biến số độc lập là tuổi và giới, từ đó có thể so sánh nồng độ hs-CRP và IL-17A giữa 2 nhóm nghiên cứu một cách khách quan (bảng 3.21).

#### **4.2.1.2. Kết quả định lượng nồng độ hs-CRP huyết thanh trước điều trị**

Hiện nay, vẩy nến không chỉ được biết như là một tình trạng viêm da nữa, mà được xem như một bệnh viêm có tính hệ thống [3]. Độ nặng của tình trạng viêm và thương tổn ở da chưa thể hiện hết được độ nặng của vẩy nến, mà còn dựa vào các chỉ số viêm hệ thống khác đi kèm.

Trong tất cả các chỉ số viêm, CRP được các tác giả đặc biệt chú ý. Do CRP không chỉ là một dấu ấn sinh học của tình trạng viêm mà còn là yếu tố



tham gia trực tiếp vào quá trình xơ vữa động mạch. Có 2 loại CRP có thể định lượng được trong máu, bao gồm protein phản ứng C chuẩn (Standard CRP) được sử dụng để đánh giá mức độ và tiến triển của một phản ứng viêm và protein phản ứng C siêu nhạy (high-sensitivity CRP/hs-CRP) được xem như chất chỉ điểm đối với tình trạng viêm mạch cấp độ thấp, là yếu tố chính gây nên tình trạng xuất hiện và đứt rách mảng xơ vữa mạch máu. Tại Hoa Kỳ, Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh và Hội Tim mạch khuyến nghị sử dụng hs-CRP để đánh giá nguy cơ mắc bệnh tim mạch [6, 66]. Kết quả hs-CRP được đánh giá như sau: nếu hs-CRP < 1 mg/L là nguy cơ thấp nhất, hs-CRP 1- 3 mg/L là nguy cơ trung bình, hs-CRP > 3 mg/L là nguy cơ cao nhất. Các nghiên cứu cho thấy khi nồng độ hs-CRP tăng cao, nguy cơ tim mạch tăng gấp 2 lần. Do đó việc định lượng hs-CRP có giá trị rất lớn trong dự báo nguy cơ tim mạch, nhất là ở những bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa [72, 128, 129]. Chính vì vậy hiện nay nhiều tác giả ủng hộ việc sử dụng hs-CRP như là xét nghiệm để đánh giá độ nặng và yếu tố nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân vảy nến.

**-Kết quả 2 nhóm:** Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ hs-CRP trung bình trên bệnh nhân vảy nến cao hơn nhóm chứng, có ý nghĩa thống kê ( $11,88 \pm 21,29$  mg/L so với  $0,82 \pm 0,37$  mg/L) (bảng 3.22). Kết quả này ủng hộ giả thuyết vảy nến là một bệnh viêm hệ thống, đặc trưng bởi những thay đổi của các dấu ấn viêm. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với một số các nghiên cứu của các tác giả trong nước [130] và nước ngoài [67],[68],[70],[97],[131],[132],[133],[134].

Nhìn chung nồng độ hs-CRP trung bình ở bệnh nhân vảy nến trong các nghiên cứu có độ biến thiên khác nhau, từ  $3,66 \pm 3,04$  mg/L đến  $6,82 \pm 8,56$  mg/L. Sự khác nhau này có thể là do dùng các thiết bị, máy móc khác nhau tại mỗi trung tâm xét nghiệm, cũng như cách chọn mẫu trong mỗi nghiên cứu cũng có phần khác nhau. Một số tác giả chọn tất cả các dạng bệnh vảy nến,

một số chỉ chọn bệnh vẩy nến thông thường giống như nghiên cứu của chúng tôi. Đồng thời các nghiên cứu được thực hiện ở những vùng địa lý khác nhau, chủng tộc khác nhau, có kiểu gen và yếu tố môi trường khác nhau, cũng như mức độ bệnh khác nhau [135]. Tuy nhiên, hầu hết các tác giả đều ghi nhận có sự gia tăng nồng độ hs-CRP đáng kể ở nhóm bệnh nhân vẩy nến so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ). Nồng độ hs-CRP cao giúp tiên lượng tỷ lệ mắc bệnh động mạch vành cao hơn trên bệnh nhân vẩy nến, cũng như hs-CRP được xem là chỉ số độc lập cho yếu tố nguy cơ tim mạch. Các nghiên cứu của Pepys [72] và Ridker [73] cho thấy có sự liên hệ giữa nồng độ CRP và bệnh lý tim mạch, tăng lipid máu, tăng huyết áp và đái tháo đường đề kháng insulin. Do đó, nhiều tác giả nhấn mạnh tầm quan trọng của việc sàng lọc, phát hiện sớm các bệnh đồng mắc, trong đó đặc biệt quan tâm đến việc làm giảm nguy cơ biến cố tim mạch nhờ máu cơ tim thông qua chỉ số hs-CRP, là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong cho bệnh nhân vẩy nến [97, 136, 137].

- **Các yếu tố liên quan đến nồng độ hs-CRP huyết thanh:** Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ hs-CRP không liên quan đến giới tính (bảng 3.23), nhóm tuổi (bảng 3.24), thời gian bệnh (bảng 3.27), tổn thương móng (bảng 3.28), da đầu (bảng 3.29) và nếp gấp (bảng 3.30) ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên chúng tôi nhận thấy có mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP với tình trạng béo phì (bảng 3.25) và chỉ số PASI (bảng 3.31) ( $p < 0,05$ ).

Riêng về mối liên quan giữa hs-CRP với tình trạng béo phì có sự tương đồng với nghiên cứu của Andreas Pinter [138]. Điều này có thể giải thích là do mô mỡ tiết ra các cytokine kích thích sản sinh hs-CRP trong gan, nhưng bản thân mô mỡ cũng có thể tự tiết ra hs-CRP và do đó làm tăng nồng độ hs-CRP trong máu [92, 93]. Theo Naoko Nishitani, hs-CRP  $> 1,0$  mg/l có thể là một chỉ số cho các nguy cơ liên quan đến béo phì ở nam giới [139]. Như vậy, chúng ta thấy rằng vấn đề giáo dục sức khỏe, kiểm soát cân nặng thông qua

chế độ dinh dưỡng và tập thể dục là rất cần thiết trên bệnh nhân vẩy nến, nhằm giảm nồng độ hs-CRP, giảm nguy cơ tim mạch và béo phì.

Ngoài ra kết quả của chúng tôi còn ghi nhận có sự tương quan thuận giữa nồng độ hs-CRP và chỉ số PASI, bệnh nhân vẩy nến mức độ càng nặng có nồng độ hs-CRP càng cao (biểu đồ 3.8). Nhìn chung, kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với các tác giả trong và ngoài nước, chứng tỏ có mối liên quan rõ giữa các dấu ấn viêm hs-CRP và mức độ nặng của bệnh vẩy nến [67],[68],[132],[130],[140],[141]. Điều này có thể giải thích là do các tế bào sừng của người bệnh bị kích hoạt tiết IL-1 và TNF- $\alpha$ , dẫn đến việc kích thích tế bào gan tăng sản xuất CRP vào hệ tuần hoàn [97]. Khi CRP vào máu, CRP được nhận diện bởi C1q và tiếp tục kích hoạt ào ạt con đường bổ thể cổ điển gắn với C3. Phức hợp kết dính này tấn công chuỗi bổ thể C5 – C9, gây ra sự phá hủy mô, dẫn đến phát triển các đặc điểm lâm sàng của thương tổn vẩy nến [132]. Vì vậy những bệnh nhân vẩy nến thông thường có thương tổn ít, mức độ nhẹ sẽ có nồng độ hs-CRP thấp hơn những người có thương tổn da nhiều, mức độ nặng. Bên cạnh đó, Roch-Pereira còn đề xuất lấy nồng độ hs-CRP > 0,69 mg/L như là một dấu hiệu không tốt của bệnh vẩy nến [142]. Hầu hết các tác giả kết luận rằng có thể dùng dấu ấn viêm hs-CRP để đánh giá mức độ nặng của bệnh, cũng như sử dụng để theo dõi hiệu quả điều trị [5, 134, 143].

#### ***4.2.1.3. Kết quả định lượng nồng độ IL-17A huyết thanh trước điều trị***

IL-17A không chỉ có vai trò trong việc tăng sinh và biệt hóa tế bào thượng bì, mà còn tham gia vào quá trình sản xuất, khuếch đại hệ thống viêm trong cơ thể thông qua việc giải phóng các peptide kháng khuẩn cùng các cytokine tiền viêm và chemokine. Và chính các yếu tố này sẽ kích hoạt đáp ứng miễn dịch qua con đường bạch cầu trung tính và tế bào Th17. Ngoài ra, IL-17A còn kết hợp và làm tăng hiệu quả của các chất trung gian gây viêm, tác động lên quá trình sản xuất metalloprotease, góp phần vào việc di chuyển

bạch cầu và tái tạo mô mới. Tuy nhiên, IL-17A không chỉ tác động khu trú tại tế bào thượng bì, mà còn tác động đến các tế bào khác như tế bào nội mô, nguyên bào sợi, tế bào sụn và tế bào hoạt dịch... Do đó, IL-17 A ngoài vai trò góp phần quan trọng trong sinh bệnh học vẩy nến, còn tác động tạo ra các bệnh lý đồng mắc khác như viêm khớp vẩy nến, bệnh lý tim mạch, xơ vữa động mạch. Hiện nay, các nghiên cứu cho thấy có con đường miễn dịch chung trong việc hình thành thương tổn vẩy nến và mảng xơ vữa [53-55]. Vì vậy, việc đánh giá nồng độ IL-17A trên bệnh nhân vẩy nến thông thường trước và sau điều trị thuốc sinh học Secukinumab sẽ giúp chúng ta có thêm dữ liệu trong việc kiểm soát và điều trị bệnh vẩy nến và kiểm soát các bệnh đồng mắc, trong đó có bệnh lý tim mạch.

Tuy nồng độ IL-17A trong thương tổn da cao hơn trong máu bệnh nhân nhiều lần, khi định lượng sẽ cho dữ liệu rõ ràng hơn nhưng đây là kỹ thuật thực hiện xâm lấn và phức tạp, do đó nhiều tác giả trên thế giới có xu hướng thường chọn phân tích mẫu máu vì dễ thực hiện hơn, các dữ liệu vẫn có độ chính xác và tin cậy cao [49].

**-Kết quả 2 nhóm:** Kết quả của chúng tôi cho thấy nồng độ IL-17A trong huyết thanh tăng ở bệnh nhân vẩy nến so với nhóm chứng khỏe mạnh, có ý nghĩa thống kê ( $43,48 \pm 99,56\text{pg/mL}$  so với  $3,91 \pm 1,72\text{pg/mL}$ ;  $p < 0,001$ ) (bảng 3.32). Điều này một lần nữa khẳng định vai trò của IL-17A trong sinh bệnh học vẩy nến. Thụ thể IL-17A hiện diện chủ yếu ở bề mặt tế bào sừng khắp thượng bì, và trên các tế bào lớp bì như tế bào tua gai, nguyên bào sợi, tế bào biểu mô, kích thích sự trình diện nhiều chemokine hấp dẫn tế bào  $\text{CCR6}^+$  đi vào da, gồm cả Th17 và tế bào tua gai, tạo nên một vòng xoắn duy trì tế bào viêm trong thương tổn. Các nghiên cứu gần đây còn cho thấy có sự tương đồng trong việc hình thành mảng thương tổn vẩy nến với mảng xơ vữa động mạch thông qua con đường miễn dịch chung là IL-17A [55].

Nhìn chung các nghiên cứu về nồng độ IL-17A trong huyết thanh bệnh nhân vẩy nến vẫn còn nhiều tranh cãi. Phù hợp với kết quả của chúng tôi có các tác giả Takahashi [57], Zaher [144], Oliviera [61], Bajaj [145], Pirowska [146] và P H Thục [59] ghi nhận nồng độ IL-17 trong huyết thanh của bệnh nhân vẩy nến tăng cao hơn so với nhóm chứng, có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, một số tác giả khác thấy rằng nồng độ IL-17 có tăng cao hơn trên bệnh nhân vẩy nến, nhưng không có ý nghĩa thống kê [62], [147],[148],[149],[150],[151]. Sự khác biệt về kết quả này có thể giải thích là do các nghiên cứu nhìn chung cỡ mẫu còn khá nhỏ ( $n = 21-50$ ), đồng thời tiêu chuẩn thu nhận mẫu cũng khác nhau giữa các tác giả. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ tiến hành trên bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ trung bình và nặng. Trong khi các tác giả khác thực hiện trên dân số nghiên cứu là bệnh nhân vẩy nến chung, không loại trừ viêm khớp vẩy nến hoặc không nói rõ các thể lâm sàng được đưa vào nghiên cứu.

Nghiên cứu của Choe so sánh nồng độ IL-17A trong hai nhóm bệnh nhân vẩy nến cho kết quả khá thú vị. Nhóm thứ nhất có tình trạng viêm bùng phát (EI: eruptive inflammatory) bao gồm những bệnh nhân lan rộng nhanh thương tổn vẩy nến giọt hoặc khởi phát/tái phát lại thương tổn mảng vẩy nến thông thường sớm <4 tuần. Nhóm thứ 2 có tình trạng bệnh mạn tính, ổn định (CS: chronic stable) bao gồm những bệnh nhân có thương tổn vẩy nến lớn, thời gian bệnh tái phát > 6 tháng, diễn biến lâm sàng ổn định >1 tháng. Kết quả cho thấy nồng độ IL-17A tăng cao hơn ở nhóm thứ nhất trên những bệnh nhân có tình trạng viêm bùng phát (EI). Tác giả cho rằng IL-17A là cytokin viêm có thể làm bệnh vẩy nến lan rộng nhanh và thời gian tái phát xảy ra sớm hơn [149]. Một số nghiên cứu khác trên những bệnh nhân vẩy nến khởi phát sớm cũng cho thấy có hiện tượng tăng sản xuất IFN- $\alpha$ , từ đó dẫn đến hàng loạt các chuỗi miễn dịch được hoạt hóa sản xuất IL-17 và dẫn đến biểu hiện bệnh vẩy nến trên lâm sàng [152, 153].

**- Các yếu tố liên quan đến nồng độ IL-17A huyết thanh:** Kết quả của chúng tôi ghi nhận không có mối liên quan giữa nồng độ IL-17A với giới tính (bảng 3.33), BMI (bảng 3.34), tổn thương móng (bảng 3.37), tổn thương da đầu (bảng 4.38) và chỉ số PASI (bảng 3.40) ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên chúng tôi nhận thấy có mối tương quan giữa nồng độ IL-17A với thời gian bệnh (bảng 3.36), và vị trí tổn thương nếp gấp (bảng 3.39) ( $p < 0,05$ ).

Như chúng ta đã biết, vẩy nến là một bệnh lý mạn tính nên thời gian bệnh có thể thay đổi rất lớn và kéo dài nhiều năm. Thời gian bệnh càng lâu, các rối loạn về miễn dịch càng gây ra những tác động và hậu quả nặng nề. Giả thiết này cũng giải thích cho kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ IL-17A huyết thanh ở nhóm bệnh nhân có thời gian bệnh  $> 5$  năm cao hơn nồng độ IL-17A huyết thanh ở nhóm bệnh nhân có thời gian bệnh  $\leq 5$  năm, có ý nghĩa thống kê ( $66,70 \pm 127,00$  so với  $11,40 \pm 3,29$ ;  $p < 0,05$ ) (bảng 3.36).

Bên cạnh đó, mặc dù kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ IL-17A huyết thanh tăng ở bệnh nhân vẩy nến so với nhóm chứng khỏe mạnh, có ý nghĩa thống kê nhưng chỉ ghi nhận mối tương quan kém giữa cytokine này với độ nặng của bệnh thông qua chỉ số PASI (biểu đồ 3.9). Các nghiên cứu về mối tương quan này hiện nay chưa nhiều và vẫn còn nhiều bàn cãi. Một số tác giả ghi nhận tương đồng với kết quả của chúng tôi [61, 62]. Ngược lại một số khác lại ghi nhận có mối tương quan tốt giữa nồng độ IL-17A với điểm số PASI [57], [150], [151]. Sự khác biệt này có thể giải thích với một số lý do như sau. Thứ nhất là do các nghiên cứu cỡ mẫu còn khá nhỏ, không có sự đồng nhất về tiêu chuẩn chọn mẫu và dân số nghiên cứu giữa các tác giả. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ tiến hành trên bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ trung bình và nặng. Trong khi các tác giả khác thực hiện trên dân số nghiên cứu là bệnh nhân vẩy nến chung, không loại trừ viêm khớp vẩy nến hoặc không nói rõ các thể lâm sàng được đưa vào nghiên cứu. Ví dụ như Takahashi tiến hành nghiên cứu trên cả bệnh nhân vẩy nến thông thường, vẩy

nên giọt, viêm khớp vẩy nến và đỏ da toàn thân vẩy nến [57]. Nhiều nghiên cứu chứng minh nồng độ IL-17A trong huyết thanh có thể tăng cao không chỉ ở các thể lâm sàng biểu hiện da, mà còn tăng cao trong viêm khớp vẩy nến, vẩy nến móng [62]. Trong khi đó, chỉ số PASI chỉ đánh giá mức độ nghiêm trọng của thương tổn da. Do đó, một số tác giả đề nghị để đánh giá mối tương quan giữa nồng độ IL-17A với chỉ số PASI khách quan và chính xác hơn, tiêu chuẩn chọn mẫu trên bệnh nhân vẩy nến thông thường chỉ có thương tổn da, không có thương tổn khớp và móng kèm theo [62]. Ngoài ra, nhiều tác giả thấy rằng PASI là thước đo lâm sàng được sử dụng phổ biến nhất trong các nghiên cứu nhưng việc đánh giá PASI thực tế trên lâm sàng có nhiều hạn chế, phức tạp, tốn nhiều thời gian, độ nhạy và độ chính xác không cao trong việc đánh giá toàn diện mức độ nghiêm trọng của bệnh, nhất là trên những nhóm bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ nhẹ [44],[154]. Ngoài ra, trong nghiên cứu của Choe cũng cho thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ IL-17A với chỉ số PASI trong nhóm bệnh nhân có tình trạng bệnh mạn tính, ổn định, chỉ số PASI càng lớn thì nồng độ IL-17 càng cao. Điều này không ghi nhận trong nhóm bệnh nhân có tình trạng viêm bùng phát. Từ kết quả này, tác giả đưa ra giả thiết rằng có thể chỉ số PASI không phù hợp để xác định mức độ nghiêm trọng của bệnh vẩy nến ở giai đoạn viêm bùng phát, nhất là trên bệnh nhân có nhiều thương tổn sần, mảng nhỏ. Mặt khác, khi bệnh ở giai đoạn bùng phát hoặc có thời gian tái phát bệnh nhanh < 6 tháng thì tình trạng viêm thường nghiêm trọng hơn ở trạng thái bệnh mạn tính, ổn định, việc đo lường bằng chỉ số PASI không thể phản ánh được toàn bộ mức độ viêm, các thành phần các cytokine viêm cũng như tốc độ lan nhanh của bệnh. Do đó Choe đề xuất để đánh giá toàn diện độ nặng của bệnh trên thực tế lâm sàng hoặc khi đặc biệt cần khảo sát hiệu quả điều trị của các loại thuốc mới, bên cạnh điểm số PASI, cần đánh giá thêm các thông số cận lâm sàng phản ánh

tình trạng và mức độ viêm như hs-CRP, các cytokine tiền viêm như IL-17A [149].

Ngoài ra, chúng tôi nhận thấy những bệnh nhân tổn thương nếp gấp có nồng độ IL-17A cao hơn những bệnh nhân không có tổn thương nếp gấp, có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) (bảng 3.39). Mặc dù không tìm thấy y văn mô tả mối liên quan này, nhưng chúng tôi giả thiết rằng do các thương tổn vùng nếp gấp thường có tình trạng viêm bùng phát, đặc biệt là khi bệnh nhân cào gãi hoặc tổn thương da do chà xát trong sinh hoạt hằng ngày, từ đó sẽ dẫn đến tăng cao hơn cytokine tiền viêm IL-17A.

#### **4.2.2. Nồng độ hs-CRP và IL-17A huyết thanh của bệnh nhân vẩy nến thông thường trung bình-nặng sau điều trị với Secukinumab**

Chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu so sánh sự thay đổi của chỉ số hs-CRP và IL-17A sau điều trị so với giá trị ban đầu trước điều trị trên 50 bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ trung bình đến nặng được điều trị với Secukinumab 300 mg được theo dõi trong 24 tuần. Nhóm nghiên cứu có tuổi trung bình là  $45,08 \pm 14,45$ , nam nhiều hơn nữ, điểm số PASI trung bình là  $22,35 \pm 8,92$ , trong đó có 48% bệnh nhân ở mức độ nặng, 52% bệnh nhân ở mức độ trung bình (bảng 3.46).

##### **4.2.2.1. Nồng độ hs-CRP huyết thanh sau điều trị với Secukinumab**

Các nghiên cứu cho thấy việc theo dõi sự biến đổi của hs-CRP trong quá trình điều trị với các thuốc toàn thân rất hữu ích trong việc kiểm soát thương tổn da cũng như tình trạng viêm hệ thống và nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân vẩy nến [5, 143].

Kết quả cho thấy nồng độ hs-CRP trung bình ở tuần thứ 12 là  $4,27 \pm 4,89$  mg/L và ở tuần thứ 24 là  $2,13 \pm 3,40$  mg/L so với ban đầu trước điều trị là  $11,88 \pm 21,29$  ( $p < 0,0001$ ) (bảng 3.41). Như vậy giá trị trung bình của hs-CRP sau 12 tuần giảm  $> 50\%$ , sau 24 tuần giảm  $> 75\%$  so với trước điều trị, có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,0001$ ). Kết quả tương tự cho cả hai nhóm bệnh nhân



vảy nến thông thường mức độ trung bình và mức độ nặng (bảng 3.43 và bảng 3.44). Đồng thời, nghiên cứu còn cho thấy sau 12 tuần điều trị, chỉ số hs-CRP vẫn còn tương quan với điểm số PASI, nghĩa là khi PASI giảm càng nhiều, hs-CRP cũng giảm theo càng nhiều. Tuy nhiên đến tuần thứ 24 thì chúng tôi không còn ghi nhận mối tương quan này nữa (bảng 3.45), có thể do thời điểm này cả chỉ số PASI và nồng độ hs-CRP đều giảm còn quá thấp.

Kết quả nghiên cứu này tương đồng với Hsuan Ning Wang ghi nhận nồng độ hs-CRP tại tuần 0 là 3,7 mg/L và đến tuần thứ 12 là 2,2 mg/L [155]. Đây là cũng là nghiên cứu thế giới thực (real-world study) đầu tiên trên thế giới công bố tác động của Secukinumab trên các thông số chuyển hóa của bệnh nhân vảy nến. Tuy nhiên đến tuần thứ 24, nồng độ hs-CRP trong nghiên cứu của Hsuan Ning Wang tăng nhẹ lên 2,5 mg/L khác với kết quả của chúng tôi là nồng độ này lại tiếp tục giảm. Điều này có thể giải thích là do đối tượng nghiên cứu khác nhau, chúng tôi chỉ chọn những bệnh nhân vảy nến thông thường không kèm viêm khớp vảy nến, trong khi đối tượng nghiên cứu của Hsuan Ning Wang là các bệnh nhân vảy nến chung. Và sự hiện diện đồng thời của viêm khớp vảy nến có thể làm nồng độ hs-CRP không giảm theo quá trình điều trị (thậm chí còn tăng nhưng ở mức độ không đáng kể và không liên quan đến lâm sàng) [87]. Bên cạnh đó, khi S. Gerdes tổng hợp dữ liệu từ 3 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng lớn gồm FIXTURE, ERASURE và SCULPTURE cho thấy nồng độ hs-CRP trước điều trị càng cao thì mức giảm xảy ra càng lớn sau điều trị [87]. Đồng thời, S. Gerdes còn ghi nhận hiệu quả giảm nồng độ hs-CRP sau điều trị giữa Secukinumab với thuốc sinh học ức chế TNF- $\alpha$  là Etanercept không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [87]. Tuy nhiên, S. Gerdes thấy rằng tình trạng thừa cân/béo phì có liên quan đến việc giảm nồng độ hs-CRP sau điều trị với Secukinumab. Bệnh nhân có chỉ số BMI càng cao thì sự giảm hs-CRP sau điều trị càng ít [87]. Do đó một lần nữa,

khi điều trị bệnh nhân vẩy nến, các bác sĩ cần quan tâm đến vấn đề giáo dục sức khỏe, kiểm soát cân nặng thông qua chế độ dinh dưỡng và tập thể dục.

Ngoài ra, kết quả nghiên cứu của chúng tôi còn cho thấy nồng độ hs-CRP trung bình ở các bệnh nhân vẩy nến sau 24 tuần điều trị với Secukinumab giảm còn  $3,24 \pm 4,61$  mg/L ở nhóm bệnh nhân mức độ nặng và  $1,11 \pm 0,97$  mg/L ở nhóm bệnh nhân mức độ trung bình (bảng 3.43 và bảng 3.44). Theo Paul M R, khi giảm được nồng độ CRP của người bệnh xuống  $< 2$  mg/L sẽ giảm được 1,4 lần nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch (tử vong do nhồi máu cơ tim hoặc bệnh mạch vành) [79]. Như vậy, chúng ta thấy rằng Secukinumab không chỉ giúp cải thiện về mặt lâm sàng, các thương tổn da vẩy nến, mà lợi ích nhận thêm được là cải thiện nồng độ hs-CRP, từ đó giảm được tình trạng viêm hệ thống, giúp giảm nguy cơ tim mạch và các bệnh đồng mắc đi kèm, góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống và kéo dài tuổi thọ cho bệnh nhân vẩy nến.

#### **4.2.2.2. Nồng độ IL-17A huyết thanh sau điều trị với Secukinumab**

Kết quả cho thấy so với ban đầu, nồng độ IL-17A giảm có ý nghĩa thống kê ở tuần thứ 12 và tuần thứ 24 sau tuần điều trị với Secukinumab (bảng 3.42) ( $43,48 \pm 99,56$  pg/ml giảm còn  $23,82 \pm 55,18$  pg/ml và  $6,05 \pm 6,44$  pg/ml tương ứng ở tuần thứ 12 và 24). Kết quả tương tự khi xét riêng hai nhóm bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ trung bình và nặng. Nồng độ IL-17A trên nhóm bệnh nhân vẩy nến trung bình giảm từ  $34,46 \pm 28,96$  pg/mL xuống  $20,00 \pm 19,31$  tại tuần 12 và  $6,96 \pm 7,31$  tại tuần 24 (bảng 3.43). Nồng độ IL-17A trên nhóm bệnh nhân vẩy nến nặng giảm từ  $53,24 \pm 141,48$  pg/mL xuống  $27,96 \pm 77,76$  tại tuần 12 và  $5,07 \pm 5,32$  tại tuần 24 (bảng 3.44). Riêng ở tuần thứ 12, có sự tương quan thuận giữa sự thay đổi nồng độ IL-17A và sự cải thiện điểm số PASI (bảng 3.45).

Hiện nay, IL-17A đã được chứng minh có vai trò quan trọng trong sinh bệnh học vẩy nến. Do đó khi điều trị với Secukinumab là một kháng thể đơn

dòng IgG1 hoàn toàn từ người có khả năng gắn chọn lọc và trung hoà IL-17A, kết quả không chỉ cải thiện tốt về lâm sàng mà theo giả thiết còn có thể làm thay đổi nồng độ IL-17A trong máu [156]. Bên cạnh đó, các dữ liệu nghiên cứu gần đây còn cho thấy vảy nến và mảng xơ vữa động mạch có chung cơ chế miễn dịch thông qua IL-17A [55]. Đồng thời, IL-17A còn làm tăng tình trạng viêm vòm động mạch chủ trong quá trình hình thành mảng xơ vữa [157]. Như vậy, một giả thiết khác được đưa ra thêm đó là các thuốc sinh học có khả năng làm giảm nồng độ IL-17A, có thể vừa giúp giảm thương tổn vảy nến, vừa giúp làm giảm nguy cơ hình thành mảng xơ vữa.

Có thể do Secukinumab là thuốc sinh học thế hệ thứ 3, hiện vẫn còn khá mới nên chúng tôi chỉ tìm thấy có một nghiên cứu đánh giá sự thay đổi của cytokine này trong huyết thanh sau điều trị với Secukinumab trên 34 bệnh nhân vảy nến. Tuy nhiên, kết quả của Akimichi Morita [86] khác với chúng tôi. Nồng độ IL-17A được ghi nhận tăng lên ở tuần thứ 2 và ở tuần thứ 16, trong khi hiệu quả về lâm sàng vẫn được cải thiện. Giải thích cho sự gia tăng nồng độ IL-17A trong huyết thanh này là do hiện tượng Secukinumab có khả năng gắn chọn lọc với các IL-17A có trong thương tổn da và sau đó đi vào hệ tuần hoàn. Các xét nghiệm hiện có không thể nào phân biệt được “IL-17A tự do” và phức hợp “IL-17A-Secukinumab” trong máu. Sự khác biệt với kết quả nghiên cứu của chúng tôi có thể do khác nhau về đối tượng nghiên cứu. Chúng tôi chỉ khảo sát trên bệnh nhân vảy nến thông thường, trong khi Akimichi Morita đánh giá bao gồm luôn cả bệnh nhân vảy nến thông thường có kèm viêm khớp vảy nến. Bên cạnh đó, điểm số PASI trung bình trước điều trị của chúng tôi cũng lớn hơn của Akimichi Morita ( $22,35 \pm 8,92$  so với  $15,05$ ). Ngoài ra, thời điểm thực hiện xét nghiệm của chúng tôi là sau điều trị Secukinumab 12 tuần và 24 tuần, trong khi Akimichi Morita thực hiện ở tuần thứ 2 và tuần thứ 16 sau điều trị với Secukinumab. Thời điểm thực hiện xét nghiệm khác nhau cũng có thể ảnh hưởng đến sự khác biệt về kết quả. Vì

vậy, cần thêm các nghiên cứu có số lượng mẫu lớn hơn trong tương lai để làm sáng tỏ vấn đề này.

### **4.3. Hiệu quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ trung bình-nặng bằng Secukinumab**

#### **4.3.1. Đặc điểm đối tượng**

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện đánh giá hiệu quả của Secukinumab 300 mg trên 50 bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ trung bình đến nặng theo dõi trong 24 tuần. Nhóm nghiên cứu có đặc điểm tuổi trung bình là  $45,08 \pm 14,45$ , nam nhiều hơn nữ (62% so với 38%), PASI trung bình là  $22,35 \pm 8,92$ , trong đó có 48% bệnh nhân ở mức độ nặng, 52% bệnh nhân ở mức độ trung bình (bảng 3.46).

#### **4.3.2. Kết quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ trung bình-nặng bằng Secukinumab**

##### **4.3.2.1. Kết quả trên lâm sàng**

Phác đồ sử dụng Secukinumab trong điều trị vẩy nến thông thường trung bình đến nặng là tiêm 300 mg mỗi tuần, từ tuần 0 đến tuần thứ 4 và sau đó duy trì mỗi 4 tuần. Nghĩa là, ở lần đánh giá vào tuần thứ 24, các bệnh nhân của chúng tôi đã được điều trị tổng cộng 10 lần, trong đó có 5 lần ở giai đoạn tấn công (mỗi tuần) và 5 lần ở giai đoạn duy trì (mỗi 4 tuần). Các nghiên cứu trước đây về những phương pháp điều trị vẩy nến như thuốc bôi, liệu pháp quang học, thuốc toàn thân cổ điển hay ngay cả những thuốc sinh học thế hệ thứ nhất (ví dụ như Infliximab, Etanercept...) thường sử dụng chỉ số PASI-50 hay PASI-75 để đánh giá. Từ khi thuốc sinh học thế hệ thứ hai ra đời, hiệu quả điều trị bệnh vẩy nến đã tăng cao đáng kể, theo đó mục tiêu điều trị cũng thay đổi hướng đến gần sạch và sạch hoàn toàn thương tổn. Chính vì vậy, không chỉ trong các thử nghiệm lâm sàng, các nhà nghiên cứu sử dụng chỉ số PASI-90, PASI-100 để đánh giá độ mạnh về hiệu quả của thuốc sinh học, mà trong một số hướng dẫn điều trị bệnh nhân vẩy nến thông thường ở các quốc

gia phát triển, chỉ số PASI-90, PASI-100 đã trở thành mục tiêu điều trị mới hiện nay [158].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy Secukinumab có sự cải thiện về lâm sàng khá sớm, từ tuần thứ 2 đã có 2% bệnh nhân đạt chỉ số PASI-50. Tại tuần thứ 3 có 74% bệnh nhân đạt PASI-50. Đến tuần thứ 4, tỷ lệ bệnh nhân đạt PASI-50, PASI-75, PASI-90 lần lượt là 100%, 82%, 22% và có 54% (27/50) bệnh nhân cải thiện mức độ tốt (PASI giảm  $\geq 75\%$ ), 30% cải thiện mức độ khá (PASI giảm 50-75%). Đến tuần thứ 8, tỷ lệ bệnh nhân đạt PASI-50, PASI-75, PASI-90, lần lượt là 100%, 100%, 90%, đặc biệt có 42% bệnh nhân đạt PASI-100, nghĩa là sạch hoàn toàn thương tổn. Đến tuần thứ 12, tỷ lệ bệnh nhân đạt PASI-50, PASI-75, PASI-90, PASI-100 lần lượt là 100%, 100%, 100%, 78%. Và ở tuần thứ 24 có 100% bệnh nhân đạt được PASI-100 và 100% bệnh nhân đạt cải thiện ở mức độ tốt (bảng 3.47, bảng 3.48 và biểu đồ 3.12). Điều này cho thấy Secukinumab rất hiệu quả trong điều trị bệnh vẩy nến thông thường, cho đáp ứng nhanh và cải thiện các thương tổn da rất tốt.

Nhìn chung kết quả này của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng lớn pha III là ERASURE [75], FIXTURE [75], CLEAR [76], SCULPTURE [77], FEATURE [78] và JUNCTURE [79]. Tất cả đều cho thấy hiệu quả và tính an toàn của Secukinumab trong điều trị bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ trung bình đến nặng, và đặc biệt là thuốc cho cải thiện lâm sàng rất nhanh. Như trong nghiên cứu ERASURE, chỉ sau 3 tuần điều trị, điểm số PASI trung bình của các bệnh nhân đã giảm đến 50% [75]. Tuy hiệu quả của Secukinumab đã được chứng minh qua các thử nghiệm lâm sàng, nhưng những thử nghiệm pha III này thu nhận bệnh nhân với tiêu chuẩn chọn lựa và loại trừ nghiêm ngặt nên không thể hoàn toàn phản ánh được thực tế lâm sàng. Chính vì vậy, sau khi Secukinumab được FDA Hoa Kỳ chấp thuận trong điều trị vẩy nến thông thường và sử dụng rộng rãi từ

năm 2015, thuốc tiếp tục được theo dõi và đánh giá ở khắp nơi trên thế giới. Khi so sánh với ba nghiên cứu thực tế (real-world study) được thực hiện tại Canada [82] và Ý [159], chúng tôi nhận thấy kết quả có nhiều tương đồng, Secukinumab cho đáp ứng cải thiện lâm sàng nhanh, bắt đầu từ tuần thứ 2 và rõ rệt từ tuần thứ 4. Đây cũng là ưu điểm mà các thuốc toàn thân cổ điển trước đây không thể đạt được. Đồng thời, khi so sánh với các thuốc sinh học thể hệ một và hai như Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Ustekinumab thì Secukinumab được xem là thuốc sinh học thể hệ thứ ba ghi nhận cho tỷ lệ bệnh nhân đạt chỉ số PASI-100 cao nhất [75, 76, 160].

#### ***4.3.1.2. Các yếu tố liên quan đến kết quả lâm sàng***

Khi phân tích chi tiết hơn, chúng tôi nhận thấy hiệu quả điều trị cao hơn so với các tác giả khác. Tại tuần thứ 12 số bệnh nhân đạt PASI-75 là 100% cao hơn so với 75,9-90,1% trong các nghiên cứu, tương tự cho PASI-90 đạt 100% cao hơn so với 54,2-72,8% và PASI-100 đạt 78% cao hơn so với 24,1-43,1%. Sự khác biệt này có thể được giải thích là do khác nhau về đối tượng nghiên cứu, trong đó có cả những bệnh nhân có bệnh đồng mắc nên đáp ứng sẽ kém hơn, khác nhau về kỹ thuật phân tích, và có thể liên quan đến tiền sử sử dụng thuốc sinh học và chỉ số BMI. Đối tượng nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng then chốt được chọn lựa rất nghiêm ngặt, bệnh nhân phải thất bại với các thuốc toàn thân cổ điển trước đó mới được thu nhận, điều này dẫn đến giả thiết trên các bệnh nhân này có tình trạng đáp ứng kém chung với các điều trị toàn thân. Bên cạnh đó, các dữ liệu cũng cho thấy hiệu quả điều trị sẽ đạt được cao hơn ở những bệnh nhân chưa từng sử dụng thuốc sinh học nào trước đó [160]. Ngoài ra trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số BMI trung bình là  $22,70 \pm 2,70$ , thấp hơn so với hai nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng then chốt FIXTURE là  $28,4 \pm 6,4$  và ERASURE là  $30,3 \pm 7,2$ [75]. Tuy Secukinumab là thuốc sinh học khi chỉ định điều trị không tính theo cân nặng bệnh nhân, đồng thời kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng không ghi nhận

tình trạng béo phì có mối liên quan đến hiệu quả điều trị đạt chỉ số PASI-90 của Secukinumab (bảng 3.58) nhưng trong 2 nghiên cứu FIXTURE, ERASURE vẫn ghi nhận những bệnh nhân có cân nặng cao, béo phì thì hiệu quả đáp ứng thuốc có giảm hơn so với những bệnh nhân có cân nặng trong giới hạn bình thường [161]. Bên cạnh đó, nhiều dữ liệu khác cũng cho thấy BMI có liên quan đến mức độ nặng của bệnh vẩy nến và tình trạng béo phì ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của Secukinumab[92, 93]. Theo ghi nhận của Megna, tại tuần thứ 24, các bệnh nhân béo phì được điều trị với Secukinumab có điểm số PASI trung bình cao hơn đáng kể so với bệnh nhân không béo phì[159]. Một nghiên cứu khác năm 2020 tại Đài Loan cũng cho thấy rằng các bệnh nhân đạt PASI-90 tại tuần thứ 24 có chỉ số BMI trung bình thấp hơn các bệnh nhân không đạt được chỉ số này [155]. Điều này có thể được giải thích do tình trạng béo phì ảnh hưởng đến quá trình viêm của cơ thể, từ đó sẽ ảnh hưởng đến độ nặng của bệnh vẩy nến cũng như ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chỉ tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng béo phì và điểm số PASI (bảng 3.14), không tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng này với nồng độ cytokine tiền viêm IL-17A (bảng 3.35) và kết quả đạt chỉ số PASI-90 sau điều trị (bảng 3.53). Như vậy mặc dù một số nghiên cứu nhận thấy có mối liên quan giữa yếu tố BMI cao với hiệu quả điều trị của Secukinumab nhưng các dữ liệu chưa thật sự nhiều và rõ ràng, vẫn cần thêm nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để làm sáng tỏ vấn đề này.

Bên cạnh chỉ số BMI, chúng tôi cũng khảo sát mối liên quan giữa một số yếu tố đến hiệu quả điều trị của Secukinumab. Do ưu điểm của thuốc sinh học hơn các thuốc toàn thân cổ điển là đạt PASI-90 sớm, vì vậy các nghiên cứu y văn khi tìm mối liên quan giữa kết quả điều trị lấy PASI-90 làm chuẩn, so sánh giữa những BN đạt PASI-90 và không đạt PASI-90. Do vậy, chúng tôi cũng lấy PASI-90 để đánh giá các mối liên quan đến hiệu quả điều trị. Kết quả cho thấy tuổi (bảng 3.50), giới (bảng 3.51), độ tuổi khởi phát (bảng 3.52),

tiền sử gia đình (bảng 3.54), tổn thương móng (bảng 3.55), da đầu (bảng 3.56), nếp gấp (bảng 3.57) không liên quan đến hiệu quả đạt được chỉ số PASI-90 tại tuần thứ 4. Kết quả tương tự cho điểm số PASI trước điều trị (bảng 3.58), chỉ số DLQI (bảng 3.59), nồng độ hs-CRP (bảng 3.60) và nồng độ IL-17A (bảng 3.61). Do Secukinumab cũng là thuốc sinh học còn khá mới nên hiện nay chúng tôi chỉ tìm thấy một nghiên cứu khảo sát mối liên quan giữa các yếu tố này với hiệu quả điều trị của Secukinumab. Theo Wang, nhóm những bệnh nhân đạt PASI-90 tại tuần thứ 24 có thời gian bệnh ngắn hơn, BMI thấp hơn, và nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm những bệnh nhân không đạt được PASI-90 tại thời điểm này [155]. Sự khác biệt này có thể giải thích là do khác nhau về đối tượng nghiên cứu, trong đó có cả những bệnh nhân viêm khớp vảy nến, có bệnh đồng mắc, đồng thời khác nhau về cả cách tiến hành nghiên cứu như trên những bệnh nhân <60 kg, tác giả điều trị với Secukinumab 150 mg. Mặc dù trên thế giới vẫn có một số ít báo cáo sử dụng liều Secukinumab 150mg, nhưng đa số các tác giả đều ủng hộ liều điều trị là Secukinumab 300 mg, không phân loại theo cân nặng. Vì đây là khuyến cáo của nhà sản xuất từ các thử nghiệm lâm sàng lớn pha III, cũng như dữ liệu từ các nghiên cứu so sánh cho thấy Secukinumab liều 300mg có lợi ích trong điều trị hơn so với Secukinumab liều 150mg, đặc biệt trong duy trì hiệu quả điều trị kéo dài và kiểm soát hiện tượng viêm toàn thân, kiểm soát các bệnh đồng mắc trên bệnh nhân vảy nến thông thường [75, 80].

### **4.3.3. Kết quả tác dụng không mong muốn**

#### **4.3.3.1. Trên lâm sàng**

Khi xét về các biến cố bất lợi trên lâm sàng, kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 5 bệnh nhân (10%) nhiễm trùng hô hấp trên và 1 bệnh nhân (2%) nhiễm Candida (bảng 3.62). Những biến cố bất lợi này tương đối nhẹ và thoáng qua. Khi so với các thử nghiệm lâm sàng then chốt là FIXTURE, ERASURE, FEATURE, JUNCTURE tác dụng phụ thường gặp



nhất là viêm hầu họng, đau đầu, và nhiễm trùng hô hấp trên nhưng với tỷ lệ khá thấp từ 1-6% [75],[78],[79]. Trong đó, nghiên cứu SCULPTURE mở rộng kéo dài trong 5 năm, kết quả ghi nhận không tăng tỷ lệ các biến cố bất lợi so với năm đầu tiên. Một tỷ lệ nhỏ các tác dụng phụ thường gặp bao gồm viêm mũi họng (<20%), đau lưng (<7%) và đau đầu (<7%), tương tự như các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha III trước đó. Trong các trường hợp nhiễm trùng, thường gặp nhất là nhiễm nấm Candida, tổng cộng có 9 trường hợp (< 2%) đã được báo cáo qua 5 năm theo dõi điều trị (7 trường hợp nấm âm hộ và 2 trường hợp nấm miệng), nhưng chỉ xảy ra ở 5 bệnh nhân. Không có báo cáo trường hợp nào nhiễm trùng cơ hội hoặc bệnh lao (mới phát hiện hoặc tái phát lao tiềm ẩn). Chỉ có 1 trường hợp duy nhất tử vong do bệnh lý tim mạch có từ trước và được đánh giá là không liên quan đến Secukinumab [162]. Bên cạnh đó, các nghiên cứu thực tế (real-world study) theo dõi bệnh nhân trong thời gian dài cũng cho thấy tỷ lệ về biến cố bất lợi thấp và phù hợp với những thử nghiệm lâm sàng pha III trước đó. Theo Momose thực hiện nghiên cứu trên 83 bệnh nhân vảy nến Nhật Bản điều trị với Secukinumab trong 52 tuần ghi nhận tỷ lệ nhiễm candida là 2,4%, không có trường hợp nào giảm bạch cầu hạt, bệnh viêm ruột hay bệnh lao (bao gồm cả lao mới phát hiện hoặc tái phát lao tiềm ẩn) [163]. Một nghiên cứu thực tế (real-world study) kéo dài nhất hiện nay được thực hiện tại Ý theo dõi trong 84 tuần, ghi nhận chỉ có 1,8% bệnh nhân bị áp xe quanh hậu môn, vảy nến khớp nặng hơn, phát ban da dạng chàm, nhiễm nấm candida và chỉ có 1 bệnh nhân trên tổng số 324 có nhiễm lao [159]. Như vậy nhìn chung kết quả của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu này, việc sử dụng Secukinumab về lâu dài vẫn an toàn với tỷ lệ các biến cố bất lợi thấp và hầu hết các dữ liệu đều cho thấy các biến cố thường xảy ra ở mức độ nhẹ, thoáng qua.

Như vậy, tại sao Secukinumab lại được xem như thuốc sinh học thế hệ thứ ba, có ưu điểm an toàn hơn so với các nhóm thuốc sinh học thứ nhất gồm

các nhóm thuốc ức chế TNF- $\alpha$ ? Nói về nguy cơ nhiễm trùng thì mối quan hệ với bệnh lý vẩy nến rất phức tạp. Bản thân bệnh nhân vẩy nến đã có nguy cơ nhiễm trùng và khi sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch, trong đó có các thuốc sinh học thì nguy cơ nhiễm trùng càng cao hơn. Điều này được thể hiện qua nhiều nghiên cứu. Ví dụ như nghiên cứu với lượng mẫu rất lớn tại Hà Lan trên 25.742 bệnh nhân vẩy nến so sánh với 128.710 người bình thường được theo dõi trong 6 năm. Kết quả cho thấy nguy cơ nhiễm trùng trên bệnh nhân vẩy nến cao gấp 1,58 lần người khỏe mạnh và đặc biệt với những bệnh nhân có điều trị thuốc toàn thân, trong đó bao gồm các tác nhân sinh học thì nguy cơ tăng lên 1,81 lần [164]. Một nghiên cứu khác tại Anh ghi nhận nguy cơ nhiễm trùng nặng, nhiễm trùng cơ hội, bệnh Zona trên 187.000 bệnh nhân vẩy nến mức độ nhẹ và 12.000 bệnh nhân vẩy nến mức độ nặng, thấy rằng nguy cơ nhiễm trùng tăng lên theo độ nặng của bệnh (ở mức độ nhẹ nguy cơ là 1,18, trong khi ở mức độ trung bình đến nặng nguy cơ này tăng lên đến 1,63) [165]. Tương tự một nghiên cứu khác tại Canada ghi nhận nguy cơ nhiễm trùng trên những bệnh nhân vẩy nến khớp cao gấp 1,6 lần so với những bệnh nhân vẩy nến thông thường và nguy cơ nhiễm trùng của những bệnh nhân vẩy nến thông thường cao khoảng 1,5 lần so với người bình thường. Đặc biệt nghiên cứu này còn ghi nhận những bệnh nhân có sử dụng thuốc sinh học sẽ có nguy cơ nhiễm trùng cao hơn so với những bệnh nhân không có sử dụng thuốc sinh học [166].

Vậy thì cơ chế nhiễm trùng khi bệnh nhân có sử dụng thuốc sinh học là như thế nào?

Khi biệt hóa tế bào T ngây thơ (Th0) có thể trở thành tế bào Th1, Th17 hoặc Th2 [8]:

- Nếu Th0 biệt hóa thành Th1 thì Th1 sẽ tiết ra các cytokine như là interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) và TNF- $\alpha$ . Hai cytokine này có vai trò trong miễn dịch tế bào chống lại các tác nhân nội bào như vi khuẩn, virus.

- Còn nếu Th0 biệt hóa thành Th17 sẽ tiết ra các interleukin như IL-17, IL-21, IL-22 có vai trò trong miễn dịch tế bào chống lại các tác nhân vi nấm và vi khuẩn ngoại bào.

- Còn nếu Th0 biệt hóa thành Th2 sẽ tiết ra các interleukin như IL-4, IL-5, IL-13 có vai trò trong miễn dịch dịch thể chống lại ký sinh trùng ngoại bào.

Do đó khi bệnh nhân sử dụng một loại thuốc sinh học tác động vào cytokine nào đó thì các khả năng gây ra nguy cơ nhiễm trùng có thể dự đoán như sau:

- Các thuốc sinh học ức chế TNF- $\alpha$  như Infliximab, Etanercept, Adalimumab có thể có nguy cơ nhiễm các tác nhân nội bào, ví dụ như lao.

- Các thuốc sinh học ức chế IL-23 như ustekinumab có khả năng ức chế Th17 và ức chế luôn các cytokine khác kèm theo làm mất đi miễn dịch tế bào chống lại vi nấm và vi khuẩn ngoại bào có thể có nguy cơ mắc vi nấm và vi khuẩn ngoại bào.

- Các thuốc sinh học ức chế IL-17 như Secukinumab thì có nguy cơ nhiễm vi nấm và vi khuẩn ngoại bào.

Chính vì vậy khi sử dụng thuốc sinh học ức chế IL-17A như Secukinumab ít có nguy cơ tái hoạt lao và nhiễm trùng nghiêm trọng, hay gặp viêm đường hô hấp trên hoặc nhiễm vi nấm ngoại bào Candida [8],[167]. Điều này cũng đã phản ánh rõ nét qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên 50 bệnh nhân vảy nến thông thường trung bình đến nặng điều trị với Secukinumab, theo dõi trong 24 tuần chỉ có 5 bệnh nhân (10%) nhiễm trùng hô hấp trên và 1 bệnh nhân (2%) nhiễm nấm Candida (bảng 3.65).

#### **4.3.3.2. Trên cận lâm sàng**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân vảy nến thông thường trung bình và nặng khi được chỉ định Secukinumab có xét nghiệm kiểm tra

thường quy bao gồm công thức máu, AST, ALT, ure, creatinin trước điều trị và tại tuần thứ 24 sau điều trị. Kết quả cho thấy các giá trị sinh hóa máu trung bình sau điều trị vẫn trong giới hạn bình thường và đa số không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với các giá trị sinh hóa máu trung bình trước điều trị (bảng 3.63). Kết quả này nhìn chung tương đồng với các thử nghiệm lâm sàng then chốt như FIXTURE, ERASURE, FEATURE, JUNCTURE[75],[78],[79]. Tuy nhiên, trong đó có chỉ số ure trung bình sau điều trị cao hơn ure trung bình trước điều trị ( $4,64 \pm 1,19$  mmol/L so với  $4,00 \pm 1,36$  mmol/L), tiểu cầu sau điều trị thấp hơn tiểu cầu trước điều trị ( $220,02 \pm 58,97$  K/uL so với  $246,8 \pm 64,83$  K/uL), có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) (bảng 3.68). Mặc dù 2 giá trị này sau điều trị đều có sự thay đổi nhưng vẫn nằm trong giới hạn bình thường, chúng tôi cũng không tìm thấy y văn ghi nhận vấn đề này. Vì vậy, chúng tôi giả thiết rằng sự thay đổi này là ngẫu nhiên do nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ, do đó cần các nghiên cứu lớn hơn để làm sáng tỏ thêm.

Nhìn chung Secukinumab là thuốc sinh học an toàn trong điều trị bệnh nhân vẩy nến thông thường trung bình và nặng, không làm thay đổi các xét nghiệm sinh hóa máu thường quy, cũng như có các tác dụng phụ trên lâm sàng thường nhẹ, thoáng qua. Đây là ưu điểm mà các thuốc toàn thân cổ điển trước đây có thể không đạt được.

#### **4.3.4. Theo dõi tái phát và hướng điều trị lâu dài**

Sau khi hoàn thành mục tiêu nghiên cứu trong 24 tuần, chúng tôi tiếp tục theo dõi đến thời điểm 24 tháng. Tại thời điểm xử lý số liệu chúng tôi ghi nhận có 50/50 bệnh nhân được điều trị đến tháng 12, không có ca nào tái phát, 100% các trường hợp đều có tình trạng bệnh không hoạt động. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng theo dõi được 35/50 bệnh nhân đến tháng thứ 18 và 27 bệnh nhân đến tháng thứ 24, kết quả cho thấy trên các bệnh nhân được theo dõi đến

mốc thời gian này cũng không có ca nào tái phát, 100% các trường hợp đều có tình trạng bệnh không hoạt động (bảng 3.64). Kết quả của chúng tôi tương đồng với nhiều nghiên cứu khác. Hiện nay nhiều chứng cứ cho thấy hiệu quả điều trị của Secukinumab vẫn duy trì kéo dài được đến năm thứ 5, năm thứ 7. Tỷ lệ PASI-75, PASI-90, và PASI-100 sau 52 tuần điều trị lần lượt là 76%, 58% và 76% [163]. Một nghiên cứu khác tại Ý theo dõi trong 84 tuần, ghi nhận điểm số PASI cải thiện 84,3% tại tuần thứ 24; duy trì mức cải thiện 89,5% tại tuần thứ 48; 93,4% tại tuần thứ 60; 97,4% tại tuần thứ 72 và 96,7% tại tuần thứ 84, và chỉ có 9,5% bệnh nhân ngưng điều trị trong thời gian theo dõi 84 tuần [159]. Điều này cho thấy tính ổn định về hiệu quả điều trị của Secukinumab trong việc kiểm soát lâu dài bệnh vẩy nến.

Tuy nhiên, một vấn đề hiện nay đang nhận được sự quan tâm rất lớn từ các nhà lâm sàng khi sử dụng thuốc sinh học ức chế IL-17A đó là tác động lâu dài của thuốc đến tình trạng béo phì và nguy cơ tim mạch. IL-17 đã được chứng minh là có vai trò ngăn chặn sự hình thành mỡ thông qua tác động tổng hợp của các yếu tố phiên mã khác nhau điều chỉnh sự biệt hóa của tế bào mỡ [168]. Thử nghiệm trên chuột cho thấy khi thiếu IL-17 sẽ gây ra tình trạng béo phì do chế độ ăn uống và tăng tốc độ tích tụ mô mỡ [169]. Một nghiên cứu khác gần đây ghi nhận khi lượng thức ăn đưa vào cơ thể tăng lên, sẽ dẫn đến tăng nồng độ IL-17 trong máu. Khi đó, IL-17 sẽ thúc đẩy sự gia tăng nhanh chóng biểu hiện tế bào thần kinh pro-opiomelanocortin (POMC) ở vùng dưới đồi và truyền tín hiệu giảm lượng thức ăn đưa vào [170]. Như vậy theo giả thiết, Secukinumab có thể ảnh hưởng đến trọng lượng cơ thể bằng cách phá vỡ đường truyền tín hiệu “giảm lượng thức ăn” của IL-17 ở vùng dưới đồi, và tác động vào quá trình sinh mỡ vùng ngoại vi. Nghiên cứu của Wang cũng cho thấy có tình trạng tăng cân ở bệnh nhân điều trị với Secukinumab sau 24 tuần [155]. Tuy nhiên một nghiên cứu đa trung tâm trên 862 bệnh nhân lại không

ghi nhận có sự thay đổi BMI hay tăng cân sau 24 tuần điều trị với các thuốc sinh học ức chế IL-17 [171]. Ngoài ra, Gerdes còn ghi nhận kết quả ngược lại, có tình trạng giảm cân trong 52 tuần theo dõi điều trị [87]. Như vậy, nhìn chung các kết quả vẫn chưa có sự thống nhất giữa các tác giả, vẫn cần thêm nhiều nghiên cứu để làm sáng tỏ thêm vấn đề này.

Còn về lợi ích lâu dài của Secukinumab trên nguy cơ tim mạch thông qua tác động trực tiếp ức chế IL-17A là một hướng nghiên cứu mới. Các dữ liệu nghiên cứu gần đây cho thấy vảy nến và mảng xơ vữa động mạch có chung cơ chế miễn dịch thông qua IL-17A [55]. Đồng thời, IL-17A còn gây tăng tình trạng viêm vòm động mạch chủ trong quá trình hình thành mảng xơ vữa [157]. Như vậy, từ các dữ liệu này, một giả thiết được đưa ra là các thuốc sinh học có khả năng làm giảm nồng độ IL-17A, có thể vừa giúp giảm thương tổn vảy nến ở da vừa giúp làm giảm nguy cơ hình thành mảng xơ vữa. Nghiên cứu thực nghiệm trên lâm sàng cho thấy sau 12 tháng điều trị với Secukinumab, bệnh nhân vảy nến có cải thiện chức năng mạch máu và cơ tim được khảo sát qua siêu âm tim [172]. Tuy nhiên, một dữ liệu khác cho thấy rằng nồng độ IL-17 trong huyết thanh thấp lại liên quan đến nguy cơ cao bị các biến cố tim mạch ở các bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp, nghĩa là tác giả cho rằng IL-17 có vai trò bảo vệ tim mạch ở những bệnh nhân có tiền sử các biến cố tim mạch [173]. Như vậy mặc dù có một số nghiên cứu nhận thấy lợi ích của việc điều trị Secukinumab lâu dài trên nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân vảy nến, nhưng các dữ liệu vẫn chưa có sự thống nhất và rõ ràng, vẫn cần thêm nhiều nghiên cứu theo dõi trong thời gian dài để làm sáng tỏ thêm khía cạnh này

Một vấn đề khác nữa cũng cần được quan tâm khi sử dụng thuốc sinh học điều trị kéo dài, đó chính là tính sinh kháng thể kháng thuốc. Tuy nhiên, không phải tất cả bệnh nhân đều xuất hiện kháng thể này và dẫn đến mất hiệu

quả điều trị. Một trong những yếu tố quyết định chính của khả năng sinh miễn dịch là cấu trúc phân tử của thuốc. Bản chất các thuốc sinh học là kháng thể đơn dòng gồm 2 loại: kháng thể đơn dòng ghép (Chimeric monoclonal antibody) và kháng thể đơn dòng nhân tính hóa (Humanized monoclonal antibody). Cả hai loại kháng thể này đều được tạo ra bằng cách dùng các kháng thể của chuột rồi cho tổ hợp lại với kháng thể người và mang khoảng 60-80% kháng thể của người. Nếu vùng biến đổi của kháng thể có 30-40% nguồn gốc của chuột còn vùng hằng định là của người thì đó là loại kháng thể đơn dòng ghép. Còn loại kháng thể chỉ có vùng quyết định kháng nguyên là của chuột, toàn bộ các phần khác của kháng thể đều là của người thì đó là loại kháng thể đơn dòng nhân tính hóa. Chính vì kháng thể đơn dòng ghép chứa nhiều nguồn gốc từ chuột hơn nên tính sinh miễn dịch kháng với kháng thể này cao hơn kháng thể đơn dòng nhân tính hóa. Các thuốc kháng thể đơn dòng ghép thường có hậu tố: -ximab, ví dụ như Infliximab. Các thuốc kháng thể đơn dòng nhân tính hóa thường có hậu tố: -umab, ví dụ như Secukinumab. Một số dữ liệu hiện nay cho thấy tỷ lệ kháng thuốc của các tác nhân sinh học điều trị vẩy nến hiện có tại Việt Nam như sau: Infliximab là 5,4% - 43,6%, Adalimumab là 6,5% - 45%, Ustekinumab là 3,8% - 6,0% và Secukinumab là 0,3% - 0,4% [174],[175],[176]. Nhìn chung, đa số các nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ tạo kháng thể kháng thuốc của Secukinumab rất thấp (<1%) ngay cả khi thuốc được sử dụng kéo dài trên 5 năm [176].

Như vậy, với các thuốc sinh học hiện nay, đặc biệt là Secukinumab đã chứng minh được hiệu quả điều trị cao, duy trì được việc kiểm soát bệnh lâu dài, an toàn, các biến cố bất lợi thường nhẹ, thoáng qua, tính sinh miễn dịch tạo kháng thể kháng thuốc rất thấp, là chọn lựa lý tưởng trong điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ trung bình đến nặng. Tuy nhiên, trên thực tế, không phải tất cả bệnh nhân vẩy nến đều tuân thủ điều trị tốt. Họ có thể

ngưng trị vì nhiều lý do như chi phí điều trị, có thai, phải trải qua cuộc phẫu thuật lớn do các bệnh lý khác...Do đó, các bác sĩ Da Liễu chúng ta phải có chiến lược điều trị cá nhân hóa từng trường hợp cụ thể với các tác nhân sinh học. Và một trong những vấn đề quan trọng nhất giúp bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt, đó là bác sĩ phải tư vấn về hiệu quả và sự an toàn của thuốc, về khả năng tái phát bệnh khi ngưng điều trị sinh học. Một nghiên cứu theo dõi trong 2 năm cho thấy khi bệnh nhân đã có đáp ứng với Secukinumab, nếu ngưng điều trị, đa số (84%) sẽ tái phát, thời gian tái phát trung bình là 28 tuần [177]. Đồng thời, chúng ta cũng cần xem xét các khuyến cáo về phương án sử dụng lại thuốc sinh học khi bệnh nhân ngưng điều trị. Các tác giả hiện nay khuyến cáo tiếp tục liều đang sử dụng nếu bệnh được kiểm soát và thời gian ngưng điều trị < 3-4 lần thời gian bán hủy của thuốc. Trong trường hợp cần điều trị lại liều tải (giai đoạn tấn công) nếu bệnh bùng phát và/hay thời gian ngưng điều trị > 3-4 lần thời gian bán hủy của thuốc [178]. Một số dữ liệu hiện nay cho thấy thời gian bán hủy của một số thuốc sinh học điều trị vẩy nến hiện có tại Việt Nam như sau: Infliximab là 10 ngày, Adalimumab là 14 ngày, Ustekinumab là 21 ngày và Secukinumab là 27 ngày [178].

Tuy nhiên, sau khi bệnh nhân ngưng sử dụng thuốc sinh học mà quay lại điều trị thì tỷ lệ đáp ứng khác nhau tùy vào thuốc sinh học, đối với Adalimumab thì có khoảng 75% BN sẽ đáp ứng lại [179], Ustekinumab thì có 86% [180] và Secukinumab có 94% BN đáp ứng lại [177]. Như vậy, chúng ta thấy rằng khi ngưng sử dụng thuốc sinh học quay lại điều trị không phải 100% bệnh nhân sẽ đạt đáp ứng lâm sàng. Cơ chế giải thích cho việc này được nhiều tác giả chấp thuận đó là các tác nhân sinh học có khả năng sinh những kháng thể trung hòa làm giảm bớt hoạt tính của thuốc khi chúng ta điều trị lại [177, 179, 180]. Tuy nhiên sự xuất hiện kháng thể kháng thuốc còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó cấu trúc phân tử của thuốc và sự tuân thủ



điều trị của bệnh nhân trước đó rất quan trọng. Chính vì vậy, bên cạnh việc tư vấn về hiệu quả điều trị, tác dụng phụ của thuốc, bác sĩ cần nhấn mạnh vai trò cần thiết của việc điều trị liên tục đúng phác đồ được khuyến cáo cũng như khả năng tái phát và mức độ đáp ứng thuốc khi phải điều trị lại để giúp bệnh nhân tuân thủ điều trị được tốt hơn.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 150 bệnh nhân VNNTT, chúng tôi rút ra kết luận sau:

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

#### 1.1. Một số yếu tố liên quan

- Bệnh hay gặp nhóm tuổi trên 50 chiếm 51,33%, nữ 52,67%, nhân viên văn phòng 30,68%, đại học trở lên 62%.

- Tiền sử gia đình gặp 20,0%, trong đó cha mẹ là chủ yếu 20/30 bệnh nhân. Stress gặp 44,0%, hút thuốc lá 22,67%, uống rượu bia 22,67%, nhiễm khuẩn 16,0%, thuốc gặp 8,67%.

- Thời gian bị bệnh 2-5 năm gặp 36,66%, hoạt động thể lực không đều 55,33% và béo phì chiếm 2,0%.

#### 1.2. Đặc điểm lâm sàng

- Ngoài tổn thương da phân bố đối xứng đến 90,0%, bệnh còn có tổn thương da đầu 85,33%, móng 89,33%, nếp gấp 20,0%.

- Mức độ bệnh theo PASI chủ yếu là mức nặng 45,34%, trung bình 37,33%, theo BSA (nặng 43,34%, trung bình 39,33%).

- Chất lượng cuộc sống (DQLI) bị ảnh hưởng lớn là chủ yếu 68,68%, ảnh hưởng trung bình 13,33% và không bị ảnh hưởng chỉ 1,33%.

### 2. Định lượng nồng độ hs-CRP và IL-17A huyết thanh trước và sau điều trị bằng Secukinumab

- *Trước điều trị:* Nồng độ hs-CRP ( $11,88 \pm 21,29$ ) và IL-17A ( $43,48 \pm 99,50$ ) đều cao hơn nhóm đối chứng (hs-CRP:  $0,8 \pm 0,37$ ; IL-17A:  $3,91 \pm 1,72$ ). Nồng độ hs-CRP huyết thanh có mối liên quan với béo phì và mức độ bệnh. Nồng độ IL-17A huyết thanh có liên quan với tổn thương nếp gấp và mức độ bệnh.

- *Sau điều trị:* Nồng độ hs-CRP và IL-17A đều giảm dần theo thời gian điều trị (hs-CRP: trước ( $11,88 \pm 21,29$ ), sau 12T:  $4,27 \pm 4,89$ , sau 24T:  $2,13 \pm 3,4$ ) và IL-17A: trước ĐT: ( $43,48 \pm 99,50$ , sau 12T:  $23,82 \pm 52,18$ , sau

24T:6,05±6,44). Có mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP, IL-17A với mức độ bệnh.

### **3. Hiệu quả điều trị bệnh VNTT mức độ trung bình-nặng bằng Secukinumab**

-Secukinumab có hiệu quả cao trong điều trị bệnh VNTT trung bình và nặng, thể hiện qua mức độ giảm chỉ số PASI: trước điều trị (22,35±8,92) sau 4 tuần (3,74±2,71), sau 8 tuần (0,71±1,14), sau 12 tuần (0,13±0,3), sau 16 tuần (0,08±0,29) và sau 24 tuần (bằng 0).

-Kết quả điều trị tăng dần theo thời gian: Bắt đầu có kết quả sau 2 tuần (2% khá, 72% vừa), rõ sau 4 tuần (82% tốt, 18% khá), sau 8 tuần (42% rất tốt, 58% tốt), sau 16 tuần (90% rất tốt, 10% tốt) và sau 24 tuần thì 100% sạch thương tổn.

- Tác dụng không mong muốn: nhiễm trùng hô hấp trên chiếm 10%, nhiễm nấm Candida 2% và không ảnh hưởng các chỉ số huyết học và chức năng gan, thận.

- Theo dõi tái phát: Sau 12 tháng điều trị, theo dõi được 50/50 (100%) bệnh nhân đều không có bệnh nhân nào tái phát (bệnh đều không hoạt động). Sau 18 tháng điều trị, theo dõi 35/50 (70%) bệnh nhân thì 100% bệnh nhân đều không tái phát và sau 24 tháng điều trị, theo dõi được 27/50 (54%) bệnh nhân thì 100% bệnh nhân đều cũng không tái phát.

**KIẾN NGHỊ**

1. Secukinumab điều trị bệnh VNTT mức độ trung bình và nặng kết quả rất tốt, ít tác dụng không mong muốn, dễ sử dụng nên được phổ cập điều trị khi có đủ điều kiện sử dụng, đặc biệt các bệnh nhân nặng.

2. Cần có nghiên cứu xác định liều tối ưu cho bệnh nhân. Đó là liều 4 nhất: liều thấp nhất, có hiệu quả nhất, an toàn nhất và kinh tế nhất.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Trần Nguyên Ánh Tú, Nguyễn Trọng Hòa, Đặng Văn Em. (2020). Yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân vảy nến thông thường đến khám tại Bệnh viện Da Liễu Thành phố Hồ Chí Minh, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 15, tr. 21 – 25.
2. Trần Nguyên Ánh Tú, Nguyễn Trọng Hòa, Đặng Văn Em. (2018). Nồng độ IL-17A và hs-CRP trên bệnh nhân vảy nến thông thường, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 13, tr. 88 – 91.
3. Trần Nguyên Ánh Tú, Nguyễn Trọng Hòa, Đặng Văn Em. (2020). Nghiên cứu sự thay đổi nồng độ IL-17A và hs-CRP huyết thanh của bệnh nhân vảy nến thông thường điều trị bằng Secukinumab, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 15, tr. 49 – 54.
4. Trần Nguyên Ánh Tú, Nguyễn Trọng Hòa, Đặng Văn Em. (2019). Tác dụng lâm sàng của Secukinumab trong điều trị vảy nến thông thường, *Tạp chí Da Liễu học Việt Nam*, 28, tr. 20 – 28.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Griffiths C E M, van der Walt J M, Ashcroft D M, et al. (2017). The global state of psoriasis disease epidemiology: a workshop report, *The British journal of dermatology*. 177(1):e4-e7.
2. Grozdev I, Korman N, and Tsankov N. (2014). Psoriasis as a systemic disease, *Clin Dermatol*. 32(3):343-50.
3. Ryan C and Kirby B. (2015). Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities, *Dermatol Clin*. 33(1):41-55.
4. Boehncke W H, Boehncke S, Tobin A M, et al. (2011). The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity, *Exp Dermatol*. 20(4):303-7.
5. Dowlatshahi E A, van der Voort E A, Arends L R, et al. (2013). Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis, *Br J Dermatol*. 169(2):266-82.
6. Gary L. Myers, Nader Rifai, Russell P. Tracy, et al. (2004). CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease, *Circulation*. 110:e545– e549.
7. Colombo G L, Altomare G F, Peris K, et al. (2008). Moderate and severe plaque psoriasis: cost-of-illness study in Italy, *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 4(2):559–568.
8. Lynde C W, Poulin Y, Vender R, et al. (2014). Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis, *J Am Acad Dermatol*. 71(1):141-50.
9. Fala L. (2016). Cosentyx (Secukinumab): First IL-17A Antagonist Receives FDA Approval for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis, *American health & drug benefits*. 9(Spec Feature):60-63.
10. Gudjonsson JE E J P I F s D. (2019). Psoriasis, *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 9(Mc Graw Hill Education):457 – 497.
11. Nestle F O, Kaplan D H, and Barker J. (2009). Psoriasis, *N Engl J Med*. 361(5):496-509.
12. Đặng Văn E. (2013). Sinh bệnh học và chiến lược điều trị bệnh vẩy nến, *Nhà xuất bản Y học*.
13. Chandran V and Raychaudhuri S P. (2010). Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis, *J Autoimmun*. 34(3):J314-21.

14. Parisi R, Symmons D P, Griffiths C E, et al. (2013). Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence,*J Invest Dermatol*. 133(2):377-85.
15. Hà N T. (2016). Nghiên cứu rối loạn lipid máu ở bệnh nhân vẩy nến và hiệu quả điều trị hỗ trợ của simvastatin trên bệnh nhân vẩy nến thông thường,*Luận án tiến sĩ y học chuyên ngành Da liễu. Trường Đại học Y Hà Nội*.
16. Hart P H, Gorman S, and Finlay-Jones J J. (2011). Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D?,*Nat Rev Immunol*. 11(9):584-96.
17. Icen M, Crowson C S, McEvoy M T, et al. (2009). Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study,*J Am Acad Dermatol*. 60(3):394-401.
18. Tollefson M M, Crowson C S, McEvoy M T, et al. (2010). Incidence of psoriasis in children: a population-based study,*J Am Acad Dermatol*. 62(6):979-87.
19. Chandra A, Lahiri A, Senapati S, et al. (2016). Increased Risk of Psoriasis due to combined effect of HLA-Cw6 and LCE3 risk alleles in Indian population,*Scientific reports*. 6:24059-24059.
20. Chen L and Tsai T F. (2018). HLA-Cw6 and psoriasis,*Br J Dermatol*. 178(4):854-862.
21. Mak R K H, Hundhausen C, and Nestle F O. (2009). Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis,*Actas dermo-sifiliograficas*. 100 Suppl 2(Suppl 2):2-13.
22. Bowcock A M and Krueger J G. (2005). Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis,*Nat Rev Immunol*. 5(9):699-711.
23. Manolio T A, Collins F S, Cox N J, et al. (2009). Finding the missing heritability of complex diseases,*Nature*. 461(7265):747-753.
24. Gudjonsson J E, Ding J, Johnston A, et al. (2010). Assessment of the psoriatic transcriptome in a large sample: additional regulated genes and comparisons with in vitro models,*The Journal of investigative dermatology*. 130(7):1829-1840.
25. Eedy D J, Burrows D, Bridges J M, et al. (1990). Clearance of severe psoriasis after allogenic bone marrow transplantation,*Bmj*. 300(6729):908.
26. Gardembas-Pain M, Ifrah N, Foussard C, et al. (1990). Psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation,*Arch Dermatol*. 126(11):1523.
27. Conrad C, Boyman O, Tonel G, et al. (2007). Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis,*Nat Med*. 13(7):836-42.

28. Nestle F O, Turka L A, and Nickoloff B J. (1994). Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines,*J Clin Invest.* 94(1):202-9.
29. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, et al. (2009). Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8,*J Exp Med.* 206(9):1983-94.
30. Van de Kerkhof PCM N F. (2018). Psoriasis,*Dermatology.* 4(8):138-160.
31. Schonthaler H B, Huggenberger R, Wculek S K, et al. (2009). Systemic anti-VEGF treatment strongly reduces skin inflammation in a mouse model of psoriasis,*Proc Natl Acad Sci U S A.* 106(50):21264-9.
32. Krueger J G and Bowcock A. (2005). Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis,*Annals of the rheumatic diseases.* 64 Suppl 2(Suppl 2):ii30-ii36.
33. Di Cesare A, Di Meglio P, and Nestle F O. (2009). The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis,*J Invest Dermatol.* 129(6):1339-50.
34. Phuong V T Đ. (2011). Nồng độ Interferon gamma trong huyết thanh bệnh nhân vẩy nến tại bệnh viện Da Liễu thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 1/2011 đến tháng 7/2011, *Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú.*
35. Chuyên N T H. (2010). Nồng độ yếu tố hoại tử bướu anpha trong huyết thanh của bệnh nhân vẩy nến tại bệnh viện Da Liễu thành phố Hồ Chí Minh, *Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú.*
36. Albanesi C, Scarponi C, Pallotta S, et al. (2009). Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment,*J Exp Med.* 206(1):249-58.
37. Basavaraj K H, Ashok N M, Rashmi R, et al. (2010). The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis,*Int J Dermatol.* 49(12):1351-61.
38. Johnston A, Gudjonsson J E, Sigmundsdottir H, et al. (2004). Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8(+) T cells,*Clin Exp Immunol.* 138(1):83-93.
39. Baker B S, Ovigne J M, Fischetti V A, et al. (2003). Selective response of dermal Th-1 cells to 20-50 kDa streptococcal cell-wall proteins in chronic plaque psoriasis,*Scand J Immunol.* 58(3):335-41.
40. Thorleifsdottir R H, Sigurdardottir S L, Sigurgeirsson B, et al. (2012). Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants,*J Immunol.* 188(10):5160-5.



41. Sagi L and Trau H. (2011). The Koebner phenomenon, *Clin Dermatol.* 29(2):231-6.
42. Herron M D, Hinckley M, Hoffman M S, et al. (2005). Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management, *Arch Dermatol.* 141(12):1527-34.
43. Em Đ V, Khang T H, and Quyết T Đ. (2017). Bệnh vẩy nến, *Giáo trình Da Liễu tập 1.* (Nhà xuất bản y học):117-132.
44. Spuls P I, Lecluse L L, Poulsen M L, et al. (2010). How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review, *J Invest Dermatol.* 130(4):933-43.
45. Garduno J, Bhosle M J, Balkrishnan R, et al. (2007). Measures used in specifying psoriasis lesion(s), global disease and quality of life: a systematic review, *J Dermatolog Treat.* 18(4):223-42.
46. Nguyễn Trọng Hào, Nguyễn Thanh Hùng, Phạm Đăng Trọng Tường, et al. (2019). Vẩy nến, *Hướng dẫn Chẩn đoán và Điều trị bệnh Da Liễu.* 5-22.
47. Sendrasoa F A, Razanakoto N H, Ratovonjanahary V, et al. (2020). Quality of Life in Patients with Psoriasis Seen in the Department of Dermatology, Antananarivo, Madagascar, *BioMed Research International.* 2020:9292163.
48. Çakmur H and Derviş E. (2015). The relationship between quality of life and the severity of psoriasis in Turkey, *Eur J Dermatol.* 25(2):169-76.
49. Brembilla N C, Senra L, and Boehncke W H. (2018). The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond, *Front Immunol.* 9:1682.
50. Soderstrom C, Berstein G, Zhang W, et al. (2017). Ultra-Sensitive Measurement of IL-17A and IL-17F in Psoriasis Patient Serum and Skin, *Aaps j.* 19(4):1218-1222.
51. de Oliveira P S S, Cardoso P R G, Lima E V d A, et al. (2015). IL-17A, IL-22, IL-6, and IL-21 Serum Levels in Plaque-Type Psoriasis in Brazilian Patients, *Mediators of inflammation.* 2015:819149-819149.
52. Simundic T, Jelakovic B, Dzumhur A, et al. (2017). Interleukin 17A and Toll-like Receptor 4 in Patients with Arterial Hypertension, *Kidney and Blood Pressure Research.* 42(1):99-108.
53. Doumas M, Katsiki N, and Papademetriou V. (2018). Psoriasis and Cardiovascular Disease: Two Sides of the Same Coin?, *Angiology.* 69(1):5-9.
54. Shahwan K T and Kimball A B. (2015). Psoriasis and Cardiovascular Disease, *Med Clin North Am.* 99(6):1227-42.

55. Lockshin B, Balagula Y, and Merola J F. (2018). Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis,*J Am Acad Dermatol.* 79(2):345-352.
56. Priscilla Stela Santana de Oliveira P R G C, Emerson Vasconcelos de Andrade Lima M C P, Angela Luzia Branco Pinto Duarte I d R P, et al. (2015). IL-17A, IL-22, IL-6, and IL-21 Serum Levels in Plaque-Type Psoriasis in Brazilian Patients,*Mediators of Inflammation.* 1-5.
57. Takahashi H, Tsuji H, Hashimoto Y, et al. (2010). Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis,*Clin Exp Dermatol.* 35(6):645-9.
58. Mansouri M, Mansouri P, Raze A A, et al. (2018). The potential role of Th17 lymphocytes in patients with psoriasis,*Anais Brasileiros de Dermatologia.* 93:63-66.
59. Thục P H. (2015). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và mối liên quan giữa nồng độ cytokine với kết quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường bằng methotrexate,*Luận án tiến sĩ y học chuyên ngành Da liễu. Trường Đại học Y Hà Nội.*
60. Lê Hữu Doanh and Thảo P T. (2016). Nồng độ IL-17A trong máu bệnh nhân vẩy nến thể đặc biệt và mối liên quan với mức độ bệnh,*Tạp chí nghiên cứu Y học.* 100 (2):72-77.
61. de Oliveira P S, Cardoso P R, Lima E V, et al. (2015). IL-17A, IL-22, IL-6, and IL-21 Serum Levels in Plaque-Type Psoriasis in Brazilian Patients,*Mediators Inflamm.* 2015:819149.
62. Kyriakou A, Patsatsi A, Vyzantiadis T A, et al. (2014). Serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-12/23p40, and IL-17 in plaque psoriasis and their correlation with disease severity,*J Immunol Res.* 2014:467541.
63. Salazar J, Martínez M S, Chávez-Castillo M, et al. (2014). C-Reactive Protein: An In-Depth Look into Structure, Function, and Regulation,*International Scholarly Research Notices.* 2014:653045.
64. Black S, Kushner I, and Samols D. (2004). C-reactive Protein,*J Biol Chem.* 279(47):48487-90.
65. Pearson T A, Mensah G A, Alexander R W, et al. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association,*Circulation.* 107(3):499-511.
66. Stone N J, Robinson J G, Lichtenstein A H, et al. (2014). 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults,*Circulation.* 129(25\_suppl\_2):S1-S45.

67. Agravatt A and Sirajwala H. (2013). A study of serum hsCRP level to assess severity in patients with psoriasis ( A study of 50 patients and 50 controls ),*International Journal of Biomedical and Advance Research.* 4:460.
68. Jagannath S, Meera, S., Jayaram, S., & Sahithya, C.S. (2014). Study of High Sensitive C Reactive Protein and Lipid Profile in Psoriasis,*International Journal of Clinical and Biomedical Research.* 1(1):1-6.
69. Gupta S, Garg P, Gupta N, et al. (2019). High sensitivity C-reactive protein, a predictor of cardiovascular mortality and morbidity, and psoriasis: a case control study,*International Journal of Research in Dermatology.*
70. Khan SA A S, Baral N, Lamsal M.. Psoriasis (Auckl). 2018;8:59-63. (2018). Evaluation of ADA activity as a potential marker of disease severity in psoriasis patients,*Psoriasis: Targets and Therapy.* 8:59–63.
71. Aditya A Joshi, Joseph B Lerman, Tsion M Aberra, et al. (2016). GlycA Is a Novel Biomarker of Inflammation and Subclinical Cardiovascular Disease in Psoriasis,*Circulation Research.*1242-1253.
72. Pepys M B and Hirschfield G M. (2003). C-reactive protein: a critical update,*J Clin Invest.* 111(12):1805-12.
73. Ridker P M. (2009). C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease,*Clin Chem.* 55(2):209-15.
74. Norvatis. (2016). Thông tin kê toa Fraizeron,*Bộ y tế Việt Nam.*
75. Langley R G, Elewski B E, Lebwohl M, et al. (2014). Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials,*New England Journal of Medicine.* 371(4):326-338.
76. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al. (2015). Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial,*J Am Acad Dermatol.* 73(3):400-9.
77. Mrowietz U, Leonardi C L, Girolomoni G, et al. (2015). Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE),*J Am Acad Dermatol.* 73(1):27-36.e1.
78. Blauvelt A, Prinz J C, Gottlieb A B, et al. (2015). Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE),*Br J Dermatol.* 172(2):484-93.

79. Paul C, Lacour J P, Tedremets L, et al. (2015). Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE), *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 29(6):1082-90.
80. Yang E J, Beck K M, and Liao W. (2018). Secukinumab in the treatment of psoriasis: patient selection and perspectives, *Psoriasis (Auckl)*. 8:75-82.
81. Ohtsuki M, Morita A, Abe M, et al. (2014). Secukinumab efficacy and safety in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis from ERASURE, a randomized, placebo-controlled, phase 3 study, *J Dermatol*. 41(12):1039-46.
82. Georgakopoulos J R, Ighani A, Zhou L L, et al. (2018). Efficacy and safety of secukinumab in treating moderate to severe plaque psoriasis in two real-world Canadian dermatology clinics: a multicenter retrospective study, *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 32(1):e32-e34.
83. Magnano M, Loi C, Patrizi A, et al. (2018). Secukinumab in multi-failure psoriatic patients: the last hope?, *J Dermatolog Treat*. 29(6):583-585.
84. Schwensen J F, Clemmensen A, Sand C, et al. (2017). Effectiveness and safety of secukinumab in 69 patients with moderate to severe plaque psoriasis: A retrospective multicenter study, *Dermatol Ther*. 30(6).
85. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, et al. (2016). Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology, *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 30 Suppl 2:1-18.
86. Morita A, Tani Y, Matsumoto K, et al. (2020). Assessment of serum biomarkers in patients with plaque psoriasis on secukinumab, *The Journal of Dermatology*. 47(5):452-457.
87. Gerdes S, Pinter A, Papavassilis C, et al. (2020). Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients, *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 34(3):533-541.
88. Gottlieb A, Sigurgeirsson B, Blauvelt A, et al. (2014). AB0738 Secukinumab Reduces HsCRP Levels in Subjects with Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis and Concomitant Psoriatic Arthritis: A Sub-Analysis from the Phase 3 Erasure Study, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 73(Suppl 2):1047-1048.
89. gia V d d q. (2019). Cách phân loại và đánh giá tình trạng dinh dưỡng, *Bộ y tế Việt Nam*.

90. Trương Lê Anh Tuấn and Diệp L N. (2012). Mối liên quan giữa bệnh vẩy nến và hội chứng chuyển hóa, *Y học TP. Hồ Chí Minh*. 16 (1): 268-274.
91. Trương Thị Mộng Thường and Diệp L N. (2011). Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân vẩy nến điều trị tại Bệnh viện Da Liễu TP Hồ Chí Minh từ 01/09/2010 đến 30/04/2011, *Luận văn thạc sĩ, ĐH Y Dược TP Hồ Chí Minh*.
92. Gómez-Hernández A, Beneit N, Díaz-Castroverde S, et al. (2016). Differential Role of Adipose Tissues in Obesity and Related Metabolic and Vascular Complications, *International journal of endocrinology*. 2016:1216783-1216783.
93. Berg A H and Scherer P E. (2005). Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease, *Circ Res*. 96(9):939-49.
94. Ito T, Takahashi H, Kawada A, et al. (2018). Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research, *J Dermatol*. 45(3):293-301.
95. Huerta C, Rivero E, and Rodríguez L A. (2007). Incidence and risk factors for psoriasis in the general population, *Arch Dermatol*. 143(12):1559-65.
96. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, et al. (2005). Relationship Between Smoking and the Clinical Severity of Psoriasis, *Archives of Dermatology*. 141(12):1580-1584.
97. Rawipan Uaratanawong S U, Chakkrapong Chunhasewee, Prapawan Chawvavanich. (2016). High Sensitivity C-Reactive Protein Level and Psoriasis Severity in Thai Patients, *J Med Assoc Thai* 99 No. 9.
98. Wozel G. (2008). Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas, *Clin Dermatol*. 26(5):448-59.
99. Schons K R, Beber A A, Beck Mde O, et al. (2015). Nail involvement in adult patients with plaque-type psoriasis: prevalence and clinical features, *An Bras Dermatol*. 90(3):314-9.
100. Augustin M, Reich K, Blome C, et al. (2010). Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease, *Br J Dermatol*. 163(3):580-5.
101. Ferrándiz C, Pujol R M, García-Patos V, et al. (2002). Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain, *J Am Acad Dermatol*. 46(6):867-73.
102. Klaassen K M, Dulak M G, van de Kerkhof P C, et al. (2014). The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: a systematic review, *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 28(5):533-41.
103. McGonagle D, Tan A L, and Benjamin M. (2009). The nail as a musculoskeletal appendage--implications for an improved

- understanding of the link between psoriasis and arthritis,*Dermatology*. 218(2):97-102.
104. McGonagle D, Benjamin M, and Tan A L. (2009). The pathogenesis of psoriatic arthritis and associated nail disease: not autoimmune after all?,*Curr Opin Rheumatol*. 21(4):340-7.
  105. Schmitt J and Wozel G. (2005). The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis,*Dermatology*. 210(3):194-9.
  106. Armstrong A W, Parsi K, Schupp C W, et al. (2013). Standardizing training for psoriasis measures: effectiveness of an online training video on Psoriasis Area and Severity Index assessment by physician and patient raters,*JAMA Dermatol*. 149(5):577-82.
  107. Youn S W, Choi C W, Kim B R, et al. (2015). Reduction of Inter-Rater and Intra-Rater Variability in Psoriasis Area and Severity Index Assessment by Photographic Training,*Annals of dermatology*. 27(5):557-562.
  108. Langley R G, Feldman S R, Nyirady J, et al. (2015). The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials,*J Dermatolog Treat*. 26(1):23-31.
  109. Chinn S and Zeichner J A. (2007). The Direct Correlation between Total Body Surface Area Involvement and PASI Scores in Judging Psoriasis Severity,*Psoriasis Forum*. 13a(2):13-15.
  110. Lane S, Lozano-Ortega G, Wilson J, et al. (2016). Assessing Severity In Psoriasis: Correlation Of Different Measures (Pasi, Bsa, And Iga) In A Canadian Real-World Setting,*Value in Health*. 19(3):A122.
  111. Nayak P, Girisha B, and Noronha T. (2018). Correlation between disease severity, family income, and quality of life in psoriasis: A study from South India,*Indian Dermatology Online Journal*. 9(3):165-169.
  112. Finlay A Y and Coles E C. (1995). The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients,*Br J Dermatol*. 132(2):236-44.
  113. Rapp S R, Feldman S R, Exum M L, et al. (1999). Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases,*J Am Acad Dermatol*. 41(3 Pt 1):401-7.
  114. Hägg D, Sundström A, Eriksson M, et al. (2017). Severity of Psoriasis Differs Between Men and Women: A Study of the Clinical Outcome Measure Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in 5438 Swedish Register Patients,*American journal of clinical dermatology*. 18(4):583-590.

115. Armstrong A W, Harskamp C T, and Armstrong E J. (2012). The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies,*Nutr Diabetes*. 2(12):e54.
116. Fleming P, Kraft J, Gulliver W P, et al. (2015). The Relationship of Obesity With the Severity of Psoriasis: A Systematic Review,*J Cutan Med Surg*. 19(5):450-6.
117. Prevezas C, Katoulis A C, Papadavid E, et al. (2019). Short-Term Correlation of the Psoriasis Area Severity Index, the Nail Psoriasis Area Severity Index, and the Dermatology Life Quality Index, before and after Treatment, in Patients with Skin and Nail Psoriasis,*Skin appendage disorders*. 5(6):344-349.
118. Hallaji Z, Babaeijandaghi F, Akbarzadeh M, et al. (2012). A significant association exists between the severity of nail and skin involvement in psoriasis,*J Am Acad Dermatol*. 66(1):e12-3.
119. Rich P, Griffiths C E M, Reich K, et al. (2008). Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year,*Journal of the American Academy of Dermatology*. 58(2):224-231.
120. Blakely K and Gooderham M. (2016). Management of scalp psoriasis: current perspectives,*Psoriasis (Auckland, N.Z.)*. 6:33-40.
121. Omland S H and Gniadecki R. (2015). Psoriasis inversa: A separate identity or a variant of psoriasis vulgaris?,*Clin Dermatol*. 33(4):456-61.
122. Wilmer E N and Hatch R L. (2013). Resistant "candidal intertrigo": could inverse psoriasis be the true culprit?,*J Am Board Fam Med*. 26(2):211-4.
123. Herédi E, Rencz F, Balogh O, et al. (2014). Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary,*Eur J Health Econ*. 15 Suppl 1:S111-9.
124. Baran R. (2010). The burden of nail psoriasis: an introduction,*Dermatology*. 221 Suppl 1:1-5.
125. Lebwohl M G, Bachelez H, Barker J, et al. (2014). Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey,*J Am Acad Dermatol*. 70(5):871-81.e1-30.
126. George S M C, Taylor M R, and Farrant P B J. (2015). Psoriatic alopecia,*Clinical and Experimental Dermatology*. 40(7):717-721.
127. Cather J C, Ryan C, Meeuwis K, et al. (2017). Patients' Perspectives on the Impact of Genital Psoriasis: A Qualitative Study,*Dermatol Ther (Heidelb)*. 7(4):447-461.

128. Takahashi H, Iinuma S, Honma M, et al. (2014). Increased serum C-reactive protein level in Japanese patients of psoriasis with cardio- and cerebrovascular disease, *J Dermatol*. 41(11):981-5.
129. Yeh E T and Palusinski R P. (2003). C-reactive protein: the pawn has been promoted to queen, *Curr Atheroscler Rep*. 5(2):101-5.
130. Nguyễn Thị Thùy Dung and Ánh T N. (2017). Xác định nồng độ hs-CRP huyết thanh trên bệnh nhân vẩy nến mảng tại Bệnh viện Da Liễu Thành phố Hồ Chí Minh, *Luận văn Chuyên khoa 2 chuyên ngành Da liễu. Trường Đại học Khoa Phạm Ngọc Thạch*.
131. Yiu K H, Yeung C K, Chan H T, et al. (2011). Increased arterial stiffness in patients with psoriasis is associated with active systemic inflammation, *Br J Dermatol*. 164(3):514-20.
132. B. Lakshmi Keerthana T A K. (2016). Serum biomarkers for diagnosis and assessment of severity in psoriasis, *International Journal of Biomedical and Advance Research*. 7(1):17-21.
133. Santilli S, Kast D R, Grozdev I, et al. (2016). Visualization of atherosclerosis as detected by coronary artery calcium and carotid intima-media thickness reveals significant atherosclerosis in a cross-sectional study of psoriasis patients in a tertiary care center, *Journal of translational medicine*. 14(1):217-217.
134. Vachatova S, Andrys C, Krejsek J, et al. (2016). Metabolic Syndrome and Selective Inflammatory Markers in Psoriatic Patients, *Journal of Immunology Research*. 2016:5380792.
135. Shen J and Ordovas J M. (2009). Impact of genetic and environmental factors on hsCRP concentrations and response to therapeutic agents, *Clin Chem*. 55(2):256-64.
136. Kimball A B, Gladman D, Gelfand J M, et al. (2008). National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening, *J Am Acad Dermatol*. 58(6):1031-42.
137. Richard M A, Barnette T, Horreau C, et al. (2013). Psoriasis, cardiovascular events, cancer risk and alcohol use: evidence-based recommendations based on systematic review and expert opinion, *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 27 Suppl 3:2-11.
138. Andreas Pinter S G, Philipp Barteczek. (2019). High-sensitivity C-reactive protein levels in a pooled plaque psoriasis study population, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 81(4):AB72.
139. Nishitani N and Sakakibara H. (2013). Association between body mass index and high-sensitivity C-reactive protein in male Japanese, *Obes Res Clin Pract*. 7(4):e297-300.



140. Uysal S, Yılmaz F M, Karatoprak K, et al. (2014). The levels of serum pentraxin3, CRP, fetuin-A, and insulin in patients with psoriasis,*Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 18(22):3453-8.
141. Murari K. (2017). Serum C-reactive Protein in Psoriasis Vulgaris: A Case-control Study in a Tertiary Care Hospital from Southern India,*International Journal of Biochemistry Research and Review.* 17:1-5.
142. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, et al. (2004). The inflammatory response in mild and in severe psoriasis,*Br J Dermatol.* 150(5):917-28.
143. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. (2010). Psoriasis therapy and cardiovascular risk factors: a 12-week follow-up study,*Am J Clin Dermatol.* 11(6):423-32.
144. El-Moaty Zaher H A, El-Komy M H M, Hegazy R A, et al. (2013). Assessment of interleukin-17 and vitamin D serum levels in psoriatic patients,*J Am Acad Dermatol.* 69(5):840-842.
145. Bajaj S, Gautam R K, Khurana A, et al. (2017). Effect of narrow band ultraviolet B phototherapy on T helper 17 cell specific cytokines (interleukins-17, 22 and 23) in psoriasis vulgaris,*J Dermatolog Treat.* 28(1):14-17.
146. Pirowska M, Obtulowicz A, Lipko-Godlewska S, et al. (2018). The level of proinflammatory cytokines: interleukins 12, 23, 17 and tumor necrosis factor  $\alpha$  in patients with metabolic syndrome accompanying severe psoriasis and psoriatic arthritis,*Postepy dermatologii i alergologii.* 35(4):360-366.
147. Arican O, Aral M, Sasmaz S, et al. (2005). Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity,*Mediators Inflamm.* 2005(5):273-9.
148. Yilmaz S B, Cicek N, Coskun M, et al. (2012). Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis,*Arch Dermatol Res.* 304(6):465-9.
149. Choe Y B, Hwang Y J, Hahn H J, et al. (2012). A comparison of serum inflammatory cytokines according to phenotype in patients with psoriasis,*British Journal of Dermatology.* 167(4):762-767.
150. Michalak-Stoma A, Bartosińska J, Kowal M, et al. (2013). Serum levels of selected Th17 and Th22 cytokines in psoriatic patients,*Dis Markers.* 35(6):625-31.
151. Michalak-Stoma A, Bartosińska J, Kowal M, et al. (2020). IL-17A in the Psoriatic Patients' Serum and Plaque Scales as Potential Marker of

- the Diseases Severity and Obesity,*Mediators of Inflammation*. 2020:7420823.
152. Nestle F O, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. (2005). Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production,*J Exp Med*. 202(1):135-43.
  153. Nickoloff B J, Qin J Z, and Nestle F O. (2007). Immunopathogenesis of psoriasis,*Clin Rev Allergy Immunol*. 33(1-2):45-56.
  154. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, et al. (2010). What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature,*J Eur Acad Dermatol Venereol*. 24 Suppl 2:10-6.
  155. Wang H N and Huang Y H. (2020). Changes in metabolic parameters in psoriatic patients treated with secukinumab,*Ther Adv Chronic Dis*. 11:2040622320944777.
  156. Reich K, Papp K A, Matheson R T, et al. (2015). Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis,*Exp Dermatol*. 24(7):529-35.
  157. Butcher M J, Gjurich B N, Phillips T, et al. (2012). The IL-17A/IL-17RA axis plays a proatherogenic role via the regulation of aortic myeloid cell recruitment,*Circ Res*. 110(5):675-87.
  158. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, et al. (2017). Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis,*J Eur Acad Dermatol Venereol*. 31(5):774-790.
  159. Megna M, Di Costanzo L, Argenziano G, et al. (2019). Effectiveness and safety of secukinumab in Italian patients with psoriasis: an 84 week, multicenter, retrospective real-world study,*Expert Opin Biol Ther*. 19(8):855-861.
  160. Egeberg A, Ottosen M B, Gniadecki R, et al. (2018). Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis,*Br J Dermatol*. 178(2):509-519.
  161. Tiberio R, Graziola F, Miglino B, et al. (2019). Secukinumab for Psoriasis in Obese Patients: Minireview and Clinical Experience,*Case Rep Dermatol*. 11(Suppl 1):29-36.
  162. Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, et al. (2018). Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study),*J Eur Acad Dermatol Venereol*. 32(9):1507-1514.
  163. Momose M, Asahina A, Umezawa Y, et al. (2018). Long-term clinical efficacy and safety of secukinumab for Japanese patients with psoriasis: A single-center experience,*J Dermatol*. 45(3):318-321.

164. Wakkee M, de Vries E, van den Haak P, et al. (2011). Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: a population-based cohort,*J Am Acad Dermatol*. 65(6):1135-44.
165. Takeshita J, Shin D B, Ogdie A, et al. (2018). Risk of Serious Infection, Opportunistic Infection, and Herpes Zoster among Patients with Psoriasis in the United Kingdom,*J Invest Dermatol*. 138(8):1726-1735.
166. Haddad A, Li S, Thavaneswaran A, et al. (2016). The Incidence and Predictors of Infection in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Longitudinal Observational Cohorts,*J Rheumatol*. 43(2):362-6.
167. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al. (2011). Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity,*Science*. 332(6025):65-8.
168. Ahmed M and Gaffen S L. (2013). IL-17 inhibits adipogenesis in part via C/EBP $\alpha$ , PPAR $\gamma$  and Krüppel-like factors,*Cytokine*. 61(3):898-905.
169. Zúñiga L A, Shen W J, Joyce-Shaikh B, et al. (2010). IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity,*J Immunol*. 185(11):6947-59.
170. Nogueira G, Solon C, Carraro R S, et al. (2020). Interleukin-17 acts in the hypothalamus reducing food intake,*Brain Behav Immun*. 87:272-285.
171. Wu M Y, Yu C L, Yang S J, et al. (2020). Change in body weight and body mass index in psoriasis patients receiving biologics: A systematic review and network meta-analysis,*J Am Acad Dermatol*. 82(1):101-109.
172. Makavos G, Ikonomidis I, Andreadou I, et al. (2020). Effects of Interleukin 17A Inhibition on Myocardial Deformation and Vascular Function in Psoriasis,*Can J Cardiol*. 36(1):100-111.
173. Simon T, Taleb S, Danchin N, et al. (2013). Circulating levels of interleukin-17 and cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction,*Eur Heart J*. 34(8):570-7.
174. Liao M M and Oon H H. (2019). Therapeutic drug monitoring of biologics in psoriasis,*Biologics*. 13:127-132.
175. Hsu L and Armstrong A W. (2013). Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response,*Expert Rev Clin Immunol*. 9(10):949-58.
176. Reich K, Blauvelt A, Armstrong A, et al. (2019). Secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, exhibits low immunogenicity in psoriasis patients treated up to 5 years,*J Eur Acad Dermatol Venereol*. 33(9):1733-1741.

177. Blauvelt A, Reich K, Warren R B, et al. (2017). Secukinumab re-initiation achieves regain of high response levels in patients who interrupt treatment for moderate to severe plaque psoriasis,*Br J Dermatol.* 177(3):879-881.
178. Menter A, Strober B E, Kaplan D H, et al. (2019). Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics,*J Am Acad Dermatol.* 80(4):1029-1072.
179. Gordon K B, Gottlieb A B, Langely R G, et al. (2015). Adalimumab retreatment successfully restores clinical response and health-related quality of life in patients with moderate to severe psoriasis who undergo therapy interruption,*J Eur Acad Dermatol Venereol.* 29(4):767-76.
180. Leonardi C L, Kimball A B, Papp K A, et al. (2008). Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1),*Lancet.* 371(9625):1665-74.

## HÌNH ẢNH MINH HỌA

Lê Thị N, 1970, vẩy nến thông thường mức độ nặng, điều trị bằng  
Secukinumab 300 mg



Trước điều trị

Sau 4 tuần điều trị

Sau 24 tuần điều trị



Trước điều trị

Sau 4 tuần điều trị

Sau 24 tuần điều trị

## HÌNH ẢNH MINH HỌA

Phan Trung K, 1999, vẩy nến thông thường mức độ trung bình, điều trị bằng Secukinumab 300 mg



Trước điều trị

Sau 4 tuần điều trị

Sau 24 tuần điều trị



Trước điều trị

Sau 4 tuần điều trị

Sau 24 tuần điều trị

## HÌNH ẢNH MINH HỌA

Trần Thị H, 1966, vảy nến thông thường mức độ nặng, điều trị bằng  
Secukinumab 300 mg



Trước điều trị

Sau 4 tuần điều trị

Sau 24 tuần điều trị



Trước điều trị

Sau 4 tuần điều trị

Sau 24 tuần điều trị