

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**ĐINH HỮU NGHỊ**

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ  
VÀ SỰ THAY ĐỔI MỘT SỐ YẾU TỐ MIỄN DỊCH  
TRÊN BỆNH NHÂN VẢY NÉN THÔNG THƯỜNG  
ĐƯỢC CHIẾU TIA CỰC TÍM DẢI HẸP**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2021**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐINH HỮU NGHỊ

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ  
VÀ SỰ THAY ĐỔI MỘT SỐ YẾU TỐ MIỄN DỊCH  
TRÊN BỆNH NHÂN VẢY NẸN THÔNG THƯỜNG  
ĐƯỢC CHIẾU TIA CỰC TÍM DẢI HẸP**

**Chuyên ngành: Da liễu**

**Mã số: 62720152**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

*Người hướng dẫn khoa học:*

**PGS.TS. Nguyễn Văn Thường**

**HÀ NỘI - 2021**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Đinh Hữu Nghị** nghiên cứu sinh khóa 33 Trường Đại học Y Hà Nội, 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 Thầy Nguyễn Văn Thường – Trưởng bộ môn Da liễu trường Đại học Y Hà Nội, Giám đốc Bệnh viện Da liễu Trung ương.
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 18 tháng 6 năm 2021*

**Người viết cam đoan**

*(ký và ghi rõ họ tên)*

**ĐINH HỮU NGHỊ**

## DANH MỤC VIẾT TẮT

Từ viết tắt	Phiên giải tiếng Anh	Phiên giải tiếng Việt
APC	Antigen presenting cell	Tế bào trình diện kháng nguyên
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	
BN		Bệnh nhân
BB-UVB	Broad band-ultraviolet B	Tia cực tím B dải rộng
CD	Cluster of differentiation	Cụm biệt hóa
CLA	Cutaneous - Lymphocyte associated antigen	Kháng nguyên liên kết tế bào lympho da
COX2	Cyclooxygenase 2	
CTL	Cytotoxic T lymphocyte	Tế bào lympho T độc
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs	Các thuốc chống thấp khớp thay đổi bệnh
DNA	Desoxyribonucleic acid	
DLQI	Dermatology Life Quality Index	Chỉ số chất lượng cuộc sống theo Da liễu
DOPA	Dihydroxyphenylalanin	
EDTA	Ethylen Diamin Tetracetate	
ELISA	Enzyme linked immunoadsorbent assay	Kỹ thuật miễn dịch hấp phụ gắn enzym
HATĐ		Huyết áp tối đa
HATT		Huyết áp tối thiểu
HE	Hematoxylin eosin	
HLA	Human lymphocytic antigen	Kháng nguyên bạch cầu người

ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1	Phân tử kết dính tế bào – 1
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$	
Ig	Immunoglobulin	Globulin miễn dịch
IL	Interleukin	
KN - KT		Kháng nguyên - kháng thể
LFA-1,3	Lymphocyte function associated antigen	Kháng nguyên liên kết chức năng tế bào lympho
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1	Protein hóa hướng động bạch cầu mono-1
MED	Minimal erythema dose	Liều đỏ da tối thiểu
MHC	Major histocompatibility complex	Phức hợp hoà hợp mô chủ yếu
MTX	Methotrexate	
mRNA	Messenger ribonucleic acid	RNA thông tin
NB-UVB	Narrow band ultraviolet B	Tia cực tím B dải hẹp
NK cell	Natural killer cell	Tế bào diệt tự nhiên
PAS	Periodique acid schiff	
PASI	Psoriasis area severity index	Chỉ số mức độ nặng vảy nến
PUVA	Psoralen ultraviolet A	
TCR	T cell receptor	Thụ thể tế bào T
Th	T helper	T hỗ trợ
TGF- $\alpha$	Transforming growth factor-alpha	Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng alpha
TNF- $\alpha,\beta$	Tumor necrosis factor- $\alpha,\beta$	Yếu tố hoại tử u
Ts/Tc	T suppressor/ T cytotoxic	T ức chế/ T gây độc
UV	Ultraviolet	Tia cực tím

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN.....</b>	<b>3</b>
1.1. Bệnh vẩy nến thông thường.....	3
1.1.1. Lịch sử bệnh.....	3
1.1.2. Tình hình bệnh vẩy nến .....	3
1.1.3. Cơ chế bệnh sinh của vẩy nến thông thường.....	3
1.1.4. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân vẩy nến thể thông thường .....	7
1.1.5. Đặc điểm mô bệnh học .....	11
1.1.6. Tiến triển của bệnh .....	11
1.2. Vai trò của các cytokine trong bệnh vẩy nến thể thông thường .....	12
1.2.1. IL-17 .....	14
1.2.2. IL-23 .....	18
1.2.3. TNF- $\alpha$ .....	21
1.3. Điều trị bệnh vẩy nến.....	23
1.3.1. Chiến lược điều trị bệnh vẩy nến.....	23
1.3.2. Đánh giá hiệu quả điều trị.....	23
1.3.3. Các phương pháp điều trị bệnh vẩy nến .....	24
1.3.4. Điều trị bệnh vẩy nến bằng tia cực tím.....	24
<b>CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>35</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	35
2.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán .....	35
2.1.2. Lựa chọn bệnh nhân.....	35
2.2. Địa điểm, thời gian nghiên cứu.....	36
2.2.1. Địa điểm thực hiện.....	36
2.2.2. Thời gian nghiên cứu .....	36

2.3. Phương pháp nghiên cứu .....	36
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu .....	36
2.3.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu .....	36
2.3.3. Các bước tiến hành .....	38
2.3.4. Các biến số, chỉ số dùng trong nghiên cứu.....	44
2.3.5. Vật liệu và các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu .....	47
2.4. Xử lý số liệu.....	56
2.5. Sai số và biện pháp khắc phục: .....	56
2.6. Đạo đức trong nghiên cứu.....	57
<b>CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>59</b>
3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu.....	59
3.1.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.....	59
3.1.2. Đặc điểm tiền sử bệnh nhân.....	61
3.1.3. Các yếu tố khởi phát bệnh .....	63
3.1.4. Đặc điểm lâm sàng nhóm nghiên cứu.....	64
3.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân trước điều trị.....	66
3.1.6. Đặc điểm liên quan đến hội chứng rối loạn chuyển hoá .....	67
3.2. Kết quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng được chiếu tia cực tím dải hẹp .....	68
3.2.1. Kết quả điều trị lâm sàng .....	68
3.2.2. Kết quả cận lâm sàng .....	86
3.3. Thay đổi nồng độ IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$ trong huyết thanh trước và sau điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng được chiếu tia cực tím dải hẹp.....	88
3.3.1. Một số đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu cytokine .....	88
3.3.2. Nồng độ các cytokine trước điều trị và một số yếu tố liên quan....	90
3.3.3. Thay đổi nồng độ cytokine trước điều trị và khi đạt PASI 75.....	98
3.3.4. Sự thay đổi nồng độ cytokine trước điều trị và khi đạt PASI 75 theo đặc điểm bệnh nhân .....	99

3.3.5. Ảnh hưởng của hội chứng chuyển hóa đến sự thay đổi nồng độ các cytokine .....	102
<b>CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....</b>	<b>105</b>
4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu.....	105
4.1.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.....	105
4.1.2. Đặc điểm tiền sử bệnh nhân.....	106
4.1.3. Các yếu tố khởi phát bệnh .....	108
4.1.4. Đặc điểm lâm sàng nhóm nghiên cứu.....	109
4.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân trước điều trị.....	110
4.1.6. Đặc điểm liên quan đến hội chứng rối loạn chuyển hóa .....	110
4.2. Kết quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng được chiếu tia cực tím dải hẹp .....	111
4.2.1. Kết quả điều trị lâm sàng .....	111
4.2.2. Kết quả cận lâm sàng .....	130
4.3. Thay đổi nồng độ IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$ trong huyết thanh trước và sau điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng được chiếu tia cực tím dải hẹp.....	132
4.3.1. Một số đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu cytokine .....	132
4.3.2. Nồng độ các cytokine trước điều trị và một số yếu tố liên quan..	133
4.3.3. Thay đổi nồng độ cytokine trước điều trị và khi đạt PASI 75.....	139
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>148</b>
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>150</b>
<b>CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	



## DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1.	Phân loại mức độ đỏ da và cách xử trí.....	41
Bảng 2.2.	Đánh giá kết quả điều trị theo chỉ số PASI.....	49
Bảng 2.3.	Bảng điểm đánh giá chất lượng cuộc sống.....	50
Bảng 3.1.	Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.....	59
Bảng 3.2.	Tiền sử điều trị vảy nến trước khi tham gia nghiên cứu.....	62
Bảng 3.3.	Các yếu tố khởi phát bệnh .....	63
Bảng 3.4.	Mức độ bệnh theo PASI của nhóm nghiên cứu.....	64
Bảng 3.5.	Đặc điểm triệu chứng cơ năng.....	65
Bảng 3.6.	Điểm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân trước điều trị .....	65
Bảng 3.7.	Đặc điểm công thức máu trước điều trị .....	66
Bảng 3.8.	Đặc điểm một số chỉ số sinh hoá máu trước điều trị .....	66
Bảng 3.9.	Hội chứng rối loạn chuyển hóa.....	67
Bảng 3.10.	Chỉ số khối của các đối tượng nghiên cứu.....	67
Bảng 3.11.	Kết quả điều trị theo mục tiêu PASI 75.....	68
Bảng 3.12.	Kết quả điều trị theo mục tiêu chỉ số chất lượng cuộc sống.....	68
Bảng 3.13.	Kết quả giảm chỉ số PASI trung bình .....	69
Bảng 3.14.	Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân đạt và không đạt PASI 75 ....	71
Bảng 3.15.	Tiền sử của nhóm bệnh nhân đạt và không đạt PASI 75.....	72
Bảng 3.16.	Thay đổi về các triệu chứng cơ năng của bệnh nhân đạt và không đạt PASI 75 .....	73
Bảng 3.17.	Thay đổi về triệu chứng ngứa của bệnh nhân ở nhóm đạt và không đạt PASI 75 .....	74
Bảng 3.18.	Thay đổi tổn thương lâm sàng khác của nhóm bệnh nhân đạt và không đạt PASI 75 .....	75
Bảng 3.19.	Liều chiếu ban đầu, tổng liều chiếu và số lần chiếu.....	76

Bảng 3.20.	Số lần chiếu trung bình của nhóm đạt PASI 75 theo mức độ bệnh trước điều trị.....	77
Bảng 3.21.	Điểm chất lượng cuộc sống của nhóm đạt và không đạt PASI 75 trước và sau khi điều trị .....	77
Bảng 3.22.	Kết quả điều trị dựa trên mục tiêu chất lượng cuộc sống của nhóm đạt và không đạt PASI 75 .....	78
Bảng 3.23.	So sánh điểm chất lượng cuộc sống trung bình trước và sau điều trị theo mức độ bệnh .....	78
Bảng 3.24.	Tỉ lệ đạt PASI 75 theo giới .....	79
Bảng 3.25.	Tỉ lệ đạt PASI 75 theo nhóm tuổi .....	79
Bảng 3.26.	Tỉ lệ đạt PASI 75 theo tuổi khởi phát bệnh .....	80
Bảng 3.27.	Tỉ lệ đạt PASI 75 theo thời gian mắc bệnh.....	81
Bảng 3.28.	Tỉ lệ đạt PASI 75 theo liều chiếu ban đầu .....	81
Bảng 3.29.	Tỉ lệ đạt PASI 75 theo tiền sử gia đình vảy nến.....	82
Bảng 3.30.	Hiệu quả điều trị theo tiền sử dùng thuốc toàn thân.....	82
Bảng 3.31.	Tỉ lệ đạt PASI 75 theo mức độ bệnh trước điều trị.....	83
Bảng 3.32.	Ảnh hưởng các chỉ số của hội chứng rối loạn chuyển hoá đến hiệu quả điều trị .....	84
Bảng 3.33.	Các tác dụng phụ trong nhóm bệnh nhân đạt và không đạt hiệu quả điều trị .....	85
Bảng 3.34.	Đặc điểm xét nghiệm của nhóm bệnh nhân đạt PASI 75 trước và sau điều trị.....	86
Bảng 3.35.	Đặc điểm xét nghiệm của nhóm bệnh nhân không đạt PASI 75 trước và sau điều trị .....	87
Bảng 3.36.	Đặc điểm tuổi giới của nhóm nghiên cứu cytokine.....	88
Bảng 3.37.	Một số đặc điểm khác của nhóm nghiên cứu cytokine.....	89
Bảng 3.38.	Nồng độ các cytokine trước điều trị .....	90

Bảng 3.39.	Mối tương quan giữa nồng độ cytokine và PASI.....	90
Bảng 3.40.	Sự liên quan giữa nồng độ cytokine trước điều trị và mức độ bệnh....	92
Bảng 3.41.	Sự liên quan giữa nồng độ cytokine trước điều trị và giới tính .....	93
Bảng 3.42.	Liên quan giữa nồng độ cytokine trước điều trị và tuổi khởi phát...	93
Bảng 3.43.	Liên quan giữa nồng độ cytokine trước điều trị và nhóm trên dưới 33 tuổi.....	94
Bảng 3.44.	Sự liên quan giữa nồng độ cytokine trước điều trị và thời gian bị bệnh.....	94
Bảng 3.45.	Sự liên quan giữa nồng độ cytokine trước điều trị và tiền sử dùng thuốc toàn thân.....	95
Bảng 3.46.	Sự liên quan giữa nồng độ cytokine trước điều trị và tiền sử gia đình vảy nến.....	95
Bảng 3.47.	Mối tương quan giữa các chỉ số cytokine.....	96
Bảng 3.48.	Sự thay đổi nồng độ cytokine trước điều trị và khi đạt PASI 75.....	98
Bảng 3.49.	Sự thay đổi nồng độ IL-17 trước điều trị và khi đạt PASI 75 theo đặc điểm bệnh nhân .....	99
Bảng 3.50.	Sự thay đổi nồng độ IL-23 trước điều trị và khi đạt PASI 75 theo đặc điểm bệnh nhân .....	100
Bảng 3.51.	Sự thay đổi nồng độ TNF- $\alpha$ trước điều trị và khi đạt PASI 75 theo đặc điểm bệnh nhân .....	101
Bảng 3.52.	Ảnh hưởng của hội chứng chuyển hóa đến sự thay đổi nồng độ IL-17 trước điều trị và khi đạt PASI 75.....	102
Bảng 3.53.	Ảnh hưởng của hội chứng chuyển hóa đến sự thay đổi nồng độ IL-23 trước điều trị và khi đạt PASI 75.....	103
Bảng 3.54.	Ảnh hưởng của hội chứng chuyển hóa đến sự thay đổi nồng độ TNF- $\alpha$ trước điều trị và khi đạt PASI 75.....	104

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố theo giới tính.....	59
Biểu đồ 3.2.	Tuổi khởi phát bệnh.....	60
Biểu đồ 3.3.	Thời gian mắc bệnh .....	60
Biểu đồ 3.4.	Tiền sử bệnh trước điều trị.....	61
Biểu đồ 3.5.	Tổn thương khác của nhóm nghiên cứu .....	64
Biểu đồ 3.6.	Tỉ lệ đạt PASI 75 qua các lần chiếu.....	70
Biểu đồ 3.7.	Tỉ lệ đạt PASI 75 theo nhóm tuổi .....	80
Biểu đồ 3.8:	Mối tương quan giữa nồng độ IL-17 và điểm PASI.....	91
Biểu đồ 3.9:	Mối tương quan giữa nồng độ IL-23 và điểm PASI.....	91
Biểu đồ 3.10:	Mối tương quan giữa nồng độ TNF- $\alpha$ và điểm PASI.....	92
Biểu đồ 3.11:	Mối tương quan giữa nồng độ IL-17 và TNF- $\alpha$ .....	96
Biểu đồ 3.12:	Mối tương quan giữa nồng độ IL-17 và IL-23 .....	97
Biểu đồ 3.13:	Mối tương quan giữa nồng độ IL-23 và TNF- $\alpha$ .....	97

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Cơ chế bệnh sinh của bệnh vẩy nến theo Lynde CW và cộng sự.....	16
Hình 1.2:	Con đường dẫn truyền tín hiệu của IL-23 và IL-17.....	20
Hình 2.1:	Bệnh nhân trước và sau 24 giờ sau đo liều MED bằng máy Medisun Gigatest 1 UVB 311nm.. .....	39
Hình 2.2:	Kính bảo vệ mắt khi chiếu NB-UVB.....	40
Hình 2.3:	Máy Medisun Gigatest 1 UVB-311 được sử dụng đo liều MED trong nghiên cứu .....	47
Hình 2.4:	Sử dụng Máy Medisun Gigatest 1 UVB-311 đo liều MED .....	48
Hình 2.5:	Buồng chiếu tia UVB Medisun <sup>®</sup> 2800 Innovation được sử dụng chiếu UVB 311nm trong nghiên cứu.....	48
Hình 2.6:	Dàn máy ELISA BIOTEK dùng trong nghiên cứu .....	51
Hình 2.7:	Bộ KIT làm ELISA trong nghiên cứu .....	51

## **DANH MỤC SƠ ĐỒ**

Sơ đồ 1.1: Con đường tham gia của các IL-12, IL-23 và IL-17 .....	19
Sơ đồ 2.1: Quy trình nghiên cứu .....	43
Sơ đồ 2.2: Nguyên lý kỹ thuật ELISA .....	55
Sơ đồ 2.3: Quá trình thu nhận bệnh nhân theo các mục tiêu nghiên cứu.....	58

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh vẩy nến là một bệnh da mạn tính, tiến triển thất thường, ảnh hưởng nhiều đến thẩm mỹ cũng như chất lượng cuộc sống của người bệnh. Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, cả hai giới, ở khắp các châu lục, chiếm tỉ lệ 2-3% dân số tùy theo các quốc gia, chủng tộc [1], [2]. Tổn thương cơ bản của bệnh vẩy nến là các dát đỏ, ranh giới rõ với vùng da lành, trên có nhiều vẩy trắng dễ bong, tổn thương hay khu trú ở các vùng tỳ đè, thường có tính chất đối xứng [3]. Bệnh vẩy nến có nhiều thể lâm sàng nhưng vẩy nến thể thông thường là hay gặp nhất, chiếm 80-90% [4], [5]. Bệnh tuy ít gây nguy hiểm cho cuộc sống nhưng ảnh hưởng rất nhiều đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân, là gánh nặng y tế cho gia đình và xã hội. Những trường hợp bệnh nặng có thể gây suy giảm sức lao động, gây tàn phế, thậm chí tử vong [6].

Đến nay, nguyên nhân chính xác khởi phát bệnh vẩy nến vẫn chưa rõ ràng. Tuy nhiên, đa số các tác giả đã thống nhất bệnh vẩy nến là một bệnh rối loạn miễn dịch có yếu tố di truyền [7], [8]. Những đợt khởi phát, tái phát bệnh liên quan đến nhiều yếu tố như stress, nhiễm khuẩn khu trú, chấn thương da, một số thuốc, thức ăn, thời tiết khí hậu... [8], [9]. Ngày nay, các nghiên cứu tập trung vào vai trò của các cytokine trong cơ chế bệnh sinh bệnh vẩy nến, đặc biệt là IL-17, IL-23 và TNF- $\alpha$ . Chính các cytokine này đóng vai trò duy trì và tạo nên hai đặc điểm quan trọng của bệnh vẩy nến đó là tăng sản các tế bào thượng bì và viêm.

Hiện tại, vẫn chưa có phương pháp nào điều trị khỏi hoàn toàn vẩy nến. Tuy vậy việc điều trị giúp làm hạn chế tổn thương, duy trì thời gian ổn định bệnh và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Các phương pháp điều trị chủ yếu hiện nay được phân làm bốn nhóm: các thuốc bôi (salicylic, thuốc khử oxy, calcipotriol, vitamin A acid, corticoid dạng bôi...), các thuốc dùng đường toàn thân (methotrexate, ciclosporine, retinoid...), điều trị bằng

ánh sáng (quang trị liệu UVB và quang hóa trị liệu PUVA...), và các thuốc/chế phẩm sinh học (alefacept, efalizumab, infliximab...) [10], [11]. Việc sử dụng thuốc bôi, thuốc toàn thân hay chế phẩm sinh học đã được chứng minh và có hiệu quả trong điều trị vẩy nến, tuy nhiên chúng cũng có nhiều tác dụng phụ khi dùng kéo dài hoặc chi phí tốn kém.

Điều trị vẩy nến thông thường thể vừa và nặng bằng tia cực tím dải hẹp (Narrow band UVB: NB-UVB) là một phương pháp hiện đại, có hiệu quả trong kiểm soát bệnh vẩy nến [12]. Tuy có thể gặp phải một số tác dụng phụ như bỏng nắng, tăng sắc tố, đỏ da hay nguy cơ ung thư da về sau..., nhưng NB-UVB vẫn là một phương pháp điều trị vẩy nến hiệu quả, giúp cho việc kiểm soát tình trạng bệnh được dễ dàng hơn.

Ở Việt Nam, NB-UVB đã bắt đầu được áp dụng trong điều trị vẩy nến nhưng còn thiếu các nghiên cứu để đánh giá hiệu quả cũng như đánh giá sự thay đổi của một số yếu tố miễn dịch như IL-17, IL-23 và TNF- $\alpha$  trong máu của bệnh nhân sau khi được điều trị bằng NB-UVB. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài: **“Đánh giá kết quả điều trị và sự thay đổi một số yếu tố miễn dịch trên bệnh nhân vẩy nến thông thường được chiếu tia cực tím dải hẹp”** với hai mục tiêu sau:

- 1) *Đánh giá kết quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng được chiếu tia cực tím dải hẹp (UVB 311nm) tại Bệnh viện Da liễu Trung ương.*
- 2) *Khảo sát sự thay đổi nồng độ của IL-17, IL-23 và TNF- $\alpha$  trong huyết thanh trước và sau điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng được chiếu tia cực tím dải hẹp (UVB 311nm).*



# CHƯƠNG 1

## TỔNG QUAN

### 1.1. Bệnh vẩy nến thông thường

#### 1.1.1. Lịch sử bệnh

Bệnh vẩy nến đã được biết đến từ lâu. Hippocrates (460-375) trước công nguyên) miêu tả bệnh vẩy nến như là tình trạng da có vẩy và đặt tên là “Lopoi”. Galen (133-140 sau công nguyên) là người đầu tiên dùng thuật ngữ *psoriasis* (xuất phát từ *psora* trong tiếng Hy Lạp là ngứa) [13]. Cuối thế kỷ 18, bệnh vẩy nến và bệnh phong được cho là một nhóm. Đến thế kỷ 19, Willan mô tả những nét đặc trưng của bệnh và bệnh vẩy nến được tách khỏi bệnh phong vào năm 1841 bởi Hebra. Ở Việt Nam, giáo sư Đặng Vũ Hỷ là người đầu tiên gọi tên bệnh là vẩy nến [4],[13], [14].

#### 1.1.2. Tình hình bệnh vẩy nến

Vẩy nến là một trong số những bệnh da thường gặp nhất, chiếm 2 đến 3% dân số thế giới [4], [13], [14]. Tỷ lệ mắc bệnh cao nhất của các nước châu Âu là Đan Mạch (2,9%), ở Mỹ dao động từ 2,2% đến 2,6% và thấp nhất ở châu Á là 0,4% [4], [14]. Ở Việt Nam, theo Nguyễn Xuân Hiền và cộng sự, vẩy nến chiếm 6,44% bệnh nhân da liễu ở Viện Quân y 108 [13]. Nghiên cứu của Trần Văn Tiến tại Viện Da liễu Trung ương có 134 bệnh nhân vẩy nến nằm điều trị trong thời gian từ tháng 3/1999 đến 8/2000, chiếm tỷ lệ 12,04% trong số bệnh nhân điều trị nội trú [15].

Tỷ lệ mắc bệnh của hai giới nam và nữ là tương đương nhau [14].

Bệnh vẩy nến có thể xuất hiện ở bất kỳ lứa tuổi nào [14].

#### 1.1.3. Cơ chế bệnh sinh của vẩy nến thông thường

Ngày nay, người ta nhận thấy rằng vẩy nến là một bệnh lý mạn tính. Mặc dù cơ chế bệnh sinh chưa thật sự rõ ràng nhưng tổn thương vẩy nến được hình thành là do sự kết hợp của yếu tố gen, môi trường và yếu tố miễn dịch.

### 1.1.3.1. Yếu tố di truyền

#### ***Yếu tố gen***

Gen trong bệnh vẩy nến đã được biết đến gần 100 năm nay. Sau nhiều năm, dựa vào các nghiên cứu rộng rãi trên quần thể, nghiên cứu phá hệ, nhiều tác giả ủng hộ cho giả thuyết vẩy nến là bệnh liên quan đến nhiều gen. Gần đây, nhiều nghiên cứu tập trung vào việc tìm gen đặc hiệu cho bệnh, có một số vị trí gọi là vị trí nhạy cảm với bệnh vẩy nến PSORS đã được khẳng định gồm PSORS1, PSORS2, PSORS3, PSORS4, PSORS5, PSORS6, PSORS7, PSORS8, PSORS9 [16].

Người ta ước tính rằng nguy cơ bị bệnh vẩy nến ở con cái là 41% nếu cả bố và mẹ đều bị bệnh, 14% nếu chỉ bố hoặc mẹ bị bệnh, 6% nếu có một người anh chị/em ruột bị bệnh và 2% nếu không có bố, mẹ, anh, chị, em ruột bị bệnh [16].

Tỉ lệ mắc bệnh vẩy nến ở các cặp sinh đôi cùng trứng khác nhau từ 35-73% tùy thuộc từng nghiên cứu nhưng đều < 100%. Điều này chứng tỏ vai trò của yếu tố môi trường trong khởi phát bệnh. Hiệu quả của phương pháp điều trị vẩy nến bằng tia UV cũng gợi ý rằng tia UV có thể là một yếu tố chính trong môi trường tương tác với gen gây ra bệnh vẩy nến [14].

#### ***Kháng nguyên bạch cầu người (HLA-Human leucocyte antigen)***

Như chúng ta đã biết, PSORS1 nằm trên đoạn gen mã hoá HLA là một yếu tố ảnh hưởng mạnh mẽ trong bệnh vẩy nến. HLA có nhiều alen liên quan với bệnh vẩy nến như HLA-Cw6, HLA-B13, HLA-B37, HLA-B46, HLA-B57, HLA-Cw1, HLA-DR7, HLA-DQ9. Trong đó HLA-Cw6 được chứng minh là yếu tố nguy cơ cao nhất đối với bệnh vẩy nến ở người da trắng. Người có HLA-Cw6 mắc bệnh vẩy nến tăng gấp 9-15 lần người bình thường. Nhưng HLA-Cw6 có sự liên quan khác nhau ở các thể vẩy nến tỳp I và tỳp II: ở nhóm khởi phát sớm thì 85% có HLA-Cw6, nhưng ở nhóm khởi phát muộn thì tỉ lệ này chỉ có 15% [14],[16].

### ***Tiền sử gia đình trong bệnh vẩy nến***

Tiền sử gia đình trong bệnh vẩy nến đã được nhiều nhà khoa học quan tâm và coi như là một yếu tố nguy cơ. Tính chất gia đình của bệnh vẩy nến đã được biết từ lâu và tiền sử gia đình được biết khoảng 30% các trường hợp [6]. Theo một nghiên cứu lớn ở Đức, nếu cả cha và mẹ cùng mắc bệnh vẩy nến, nguy cơ cho đứa bé là 41%; trong khi chỉ có 1 cha hoặc mẹ bị vẩy nến, nguy cơ cho đứa bé là 14%; nguy cơ này là 6% nếu chỉ có 1 anh, chị hoặc em ruột mắc bệnh [17].

### ***Tuổi khởi phát và tít vẩy nến***

Bệnh vẩy nến có thể bắt đầu ở mọi lứa tuổi nhưng ít gặp dưới 10 tuổi, hay gặp nhất là 15-30 tuổi [4]. Christophers dựa vào sự có mặt của HLA-Cw6, HLA-DR7, tuổi khởi phát bệnh, tiền sử gia đình để phân ra 2 tít vẩy nến [18].

Tuổi khởi phát vẩy nến ở cả nam và nữ nếu trước 40 tuổi gọi là khởi phát sớm, có cơ địa di truyền, gọi là vẩy nến tít I. Nếu khởi phát bệnh sau 40 tuổi gọi là khởi phát muộn, không có cơ địa di truyền, không liên quan với HLA, gọi là vẩy nến tít II [4],[9]. Khởi phát bệnh sau 40 tuổi, có lẽ trong quá trình sống, dưới tác động của nhiều yếu tố môi trường gây đột biến gen nên không có di truyền [9].

Qua một số nghiên cứu, người ta thấy rằng vẩy nến tít I có ngưỡng khởi phát bệnh thấp và được khởi phát một cách dễ dàng bởi các yếu tố môi trường hơn là vẩy nến tít II và như vậy ngoài tiền sử gia đình thì tuổi khởi phát là một nguy cơ quan trọng đối với bệnh vẩy nến [6]. Theo Mroweitz (2009), một nửa bệnh nhân vẩy nến có biểu hiện triệu chứng đầu tiên trước 21 tuổi, bệnh tiến triển trong nhiều năm, điều trị trong thời gian dài là cần thiết, đặc biệt khi bệnh nặng, tiến triển mạn tính [9].

Như vậy, đa số các tác giả đều thống nhất vẩy nến là bệnh có cơ địa di truyền (genetic disease).

### 1.1.3.2. Yếu tố làm vượng bệnh

Vảy nến được coi là bệnh do sự tương tác giữa yếu tố gen, miễn dịch và môi trường. Nhiều yếu tố khởi động bệnh đã được các nhà nghiên cứu đề cập như căng thẳng thần kinh (stress), nhiễm khuẩn, chấn thương, khí hậu thời tiết, thuốc, thức ăn...

Các yếu tố stress đã được khẳng định có liên quan đến sự phát bệnh và vượng bệnh, bao gồm các stress tâm lực, stress tâm trí và stress xúc cảm. Tỷ lệ gặp stress ở các bệnh nhân vảy nến từ 35-70% theo từng tác giả.

Các ổ nhiễm khuẩn khu trú, nhất là các nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, đặc biệt do liên cầu nhóm A tan huyết  $\beta$  có thể làm khởi phát vảy nến thể giọt hoặc làm nặng bệnh vảy nến đã có sẵn. Thương tổn vảy nến có thể xuất hiện tại những nơi có chấn thương thương bì (hiện tượng Koebner): vết mổ, vết bỏng, vết cào gãi chà xát.

Theo Nograles và cộng sự, tiến triển của bệnh vảy nến có liên quan rõ tới mùa, thời tiết khí hậu. Phần lớn bệnh nặng về mùa đông, nhẹ về mùa hè (thể mùa đông); nhưng cũng có những trường hợp ngược lại (thể mùa hè) [19].

Một số thuốc có thể khởi phát hoặc làm trầm trọng hơn bệnh vảy nến: các thuốc chẹn  $\beta$ , lithium, thuốc chống sốt rét, thuốc chống viêm không steroid... Ngừng đột ngột thuốc corticoid toàn thân cũng làm bệnh xuất hiện hoặc chuyển sang thể nặng, do đó khuyến cáo không dùng corticoid toàn thân cho tất cả các thể của bệnh vảy nến.

Vai trò của thức ăn: Gần đây đã chứng minh có sự liên quan giữa bệnh vảy nến và mức độ tiêu thụ rượu, hút thuốc lá. Nhiều tác giả khuyên bệnh nhân vảy nến nên ăn nhiều dầu cá, hoa quả, giảm đường, mỡ, muối.

### 1.1.3.3. Yếu tố miễn dịch

Vai trò của một số yếu tố miễn dịch đang ngày càng được làm sáng tỏ trong cơ chế bệnh sinh của vảy nến. Sự hình thành tổn thương vảy nến được giải thích trong các giai đoạn sau: Đầu tiên là sự hoạt hóa của tế bào trình diện

kháng nguyên (APC-Antigen presenting cell) mà ở da là tế bào Langerhans. Sau đó có sự tương tác giữa tế bào trình diện kháng nguyên với tế bào lympho T ở da, các tế bào lympho T được hoạt hóa và di chuyển vào vùng hạch lân cận. Các tế bào lympho hướng da sẽ di chuyển lại mô da. Tế bào lympho T-CD4 và T-CD8 được tái hoạt tại trung bì da và sản xuất các chất hóa học trung gian tế bào như IL-2, IL-17, IL-6, IL-22, TNF- $\alpha$ ... Các chất này sẽ kích thích tăng sinh tế bào thượng bì và hình thành tổn thương vảy nến.

Hiện nay, người ta đề cập đến ba con đường chính trong cơ chế miễn dịch của vảy nến đó là: con đường hoạt hóa Th1, Th17 và Th22. Trong đó, gần đây người ta cho rằng Th17 và các sản phẩm của nó đóng vai trò chủ đạo trong cơ chế bệnh sinh của vảy nến [19], [20], [21].

#### ***1.1.4. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân vảy nến thể thông thường***

##### ***1.1.4.1. Đặc điểm tổn thương da và phân loại vảy nến thể thông thường***

Vảy nến thể thông thường là thể hay gặp nhất, chiếm khoảng 90% các bệnh nhân vảy nến. Biểu hiện tổn thương da của thể này là:

- Tổn thương cơ bản là các dát đỏ: mới đầu xuất hiện dát đỏ, màu đỏ tươi, xung huyết, ấn kính mất màu, giới hạn rõ với vùng da lành, kích thước, số lượng thay đổi, có thể là chấm đỏ hoặc mảng da đỏ. Trên nền da đỏ dần dần xuất hiện vảy da trắng, dày, dễ bong, bong liên tục lớp này, lớp khác kéo dài nhiều đợt làm cho vùng da đỏ cộm dày lên nổi cao hơn mặt da.
- Vị trí: phần lớn bệnh bắt đầu khởi phát ở vùng da đầu, rìa chân tóc hoặc khu trú ở vùng da tiếp xúc, tỳ đè: khuỷu tay, đầu gối, xương cùi, mông, máu chuyển lớn xương đùi, sau tổn thương lan ra toàn thân, đối xứng hai bên. Dựa vào vị trí của tổn thương có thể chia vảy nến thể thông thường thành các thể sau [13], [14], [22]:
  - + Vảy nến thể đảo ngược: các tổn thương tập trung chủ yếu ở các vùng nếp gấp và vùng kẽ như: nách, bẹn, nếp lằn vú...

- + Vảy nến da đầu: tổn thương chủ yếu là các dát đỏ bong vảy ở da đầu mà không có tổn thương của thân mình. Đây có thể là biểu hiện giai đoạn đầu của bệnh vảy nến, thể này thường bị chẩn đoán nhầm với viêm da đầu ở đầu.
- + Vảy nến khu trú lòng bàn tay bàn chân: các tổn thương chỉ khu trú ở lòng bàn tay bàn chân. Thể này dễ nhầm với viêm da cơ địa.
- Kích thước thương tổn rất thay đổi, có thể từ vài milimet đến những đám, mảng lớn. Tùy theo kích thước của đám thương tổn, có thể chia vảy nến thông thường thành các thể khác nhau như [16]:
  - + Thể giọt (guttate psoriasis): nhiều thương tổn có kích thước nhỏ dưới 1cm đường kính, nổi rải rác khắp người, thường gặp ở trẻ nhỏ [23].
  - + Thể đồng tiền (nummular psoriasis): đám thương tổn kích thước 1-4cm, xu hướng tròn như đồng xu, số lượng có thể đến vài chục đám.
  - + Thể mảng (plaque psoriasis): các đám, mảng thương tổn kích thước lớn 5-10 cm đường kính hoặc lớn hơn, khu trú ở vùng tý đê (lưng, ngực, xương cụt, khuỷu tay, đầu gối, mặt trước cẳng chân) giới hạn rõ.

Bệnh vảy nến được phân loại chủ yếu qua kích thước, số lượng tổn thương, hình thái lâm sàng và vị trí giải phẫu. Trước đây, trong một số phân loại bệnh vảy nến có xuất hiện thuật ngữ “vảy nến thể đồng tiền” (*nummular psoriasis*). Theo Otto Braun-Falco, tác giả cuốn *Dermatology* xuất bản năm 2000, vảy nến thể đồng tiền là một trong các hình thái phân loại theo kích thước và phân bố tổn thương, trong đó thể đồng tiền là thể phổ biến nhất, tổn thương cơ bản là các mảng kích thước vài centimet, chủ yếu ở đầu gối, khuỷu tay, mông, lưng và đầu; ngoài ra còn có thể giọt, thể nang lông, thể bản đồ, thể đỏ da toàn thân [24]. “Thể đồng tiền” cũng xuất hiện trong nghiên cứu của Bergstedt C và cộng sự năm 1992 về điều trị thể bệnh này bằng clobetasol propionate bôi tại chỗ [25]. Còn theo nghiên cứu của C Beylot và cộng sự

năm 1979, thể giọt và thể đồng tiền là giai đoạn đầu của bệnh vẩy nến ở trẻ em [26]. Nhìn chung, các tài liệu sử dụng phân loại “*vẩy nến thể đồng tiền*” được tìm thấy còn hạn chế và đa số là các tài liệu cũ.

Hiện nay, chúng tôi thấy rằng đa số tác giả thống nhất phân loại bệnh vẩy nến không có “*thể đồng tiền*” như các tài liệu kể trên. Cụ thể, theo Langley RGB và cộng sự, vẩy nến được chia thành vẩy nến thể mảng, thể giọt, thể đảo ngược, thể đỏ da toàn thân, thể mũ toàn thân, thể mũ lòng bàn tay bàn chân và thể móng. Langley RGB mô tả tổn thương dạng mảng hình đồng tiền (coin-sized hoặc nummular) thuộc vẩy nến thể mảng [27]. “*Thể đồng tiền*” hay “*dạng đồng tiền*” (*nummular*) được Van de Kerkhof sử dụng trong cuốn *Textbook of Psoriasis* (2003) để mô tả kích thước tổn thương vẩy nến; tác giả này phân loại tổn thương có kích thước nhỏ là *vẩy nến thể giọt* (*guttate psoriasis*) và tổn thương có kích thước lớn hơn, từ kích thước bằng đồng tiền (coin-sized hoặc nummular) đến bằng lòng bàn tay (palm-sized), được phân loại chung là *vẩy nến thể mảng mạn tính* (*chronic plaque psoriasis*) [28]. Trong hướng dẫn điều trị của Mỹ năm 2020, vẩy nến được phân loại bao gồm vẩy nến thể mảng, thể đảo ngược, thể đỏ da toàn thân, thể mũ, thể giọt, thể móng và thể khớp, trong đó thể mảng bao gồm các tổn thương dạng mảng ranh giới rõ, kích thước từ 1 đến vài centimet. “*Thể đồng tiền*” (*nummular*) không được xuất hiện trong hướng dẫn này, kể cả để phân loại hay mô tả tổn thương [29]. Như vậy, có thể thấy rằng, “*vẩy nến thể đồng tiền*” hiện tại không còn là một thể bệnh vẩy nến, và chỉ có thể được sử dụng để mô tả đặc điểm về kích thước tổn thương.

Để thống nhất về phân loại và thuật ngữ, chúng tôi sử dụng phân loại bệnh vẩy nến theo Fitzpatrick [4], bao gồm:

- + Vẩy nến thể mảng mạn tính (*chronic plaque psoriasis*), hay còn gọi là vẩy nến thông thường (*psoriasis vulgaris*);

- + Vảy nến thể giọt (guttate psoriasis), thể mảng nhỏ (small plaque psoriasis);
- + Vảy nến thể đảo ngược (inverse psoriasis);
- + Vảy nến thể đỏ da toàn thân (erythrodermic psoriasis);
- + Vảy nến thể mủ (pustular psoriasis) gồm thể khu trú và toàn thân.

#### *1.1.4.2. Các tổn thương kèm theo tổn thương da ở bệnh nhân vảy nến thể thông thường*

##### **Tổn thương móng**

Có khoảng 30% - 40% bệnh nhân vảy nến bị tổn thương móng tay, móng chân [4], [14]. Tổn thương móng có thể xuất hiện đơn độc hoặc kèm theo các tổn thương ở trên da. Các tổn thương móng trong vảy nến bao gồm:

- + Tổn thương của đĩa móng: rỗ móng; móng dày, mủn; móng có đường vân ngang; liềm móng đỏ.
- + Tổn thương của giường móng: tách móng, dày sừng dưới móng, dấu hiệu giọt dầu, xuất huyết.
- + Tổn thương quanh móng: viêm quanh móng.

##### **Tổn thương khớp**

Tỉ lệ khớp bị thương tổn trong vảy nến tùy từng thể. Thể nhẹ, thương tổn da khu trú, chỉ có khoảng 2% bệnh nhân có biểu hiện khớp. Trong khi đó ở thể nặng, dai dẳng có đến 20% bệnh nhân có thương tổn khớp. Biểu hiện hay gặp nhất là viêm khớp mạn tính, biến dạng khớp, cứng khớp, lệch khớp, bệnh nhân cử động đi lại rất khó khăn... Một số bệnh nhân thương tổn da ít nhưng biểu hiện ở khớp rất nặng, đặc biệt là khớp gối và cột sống [4], [14].

##### **Tổn thương niêm mạc**

Tổn thương niêm mạc trong vảy nến khá hiếm gặp. Trong đó vị trí niêm mạc hay gặp tổn thương nhất là niêm mạc qui đầu. Bên cạnh đó có thể gặp tổn thương lưỡi với hình ảnh viêm lưỡi hình bản đồ hoặc là viêm lưỡi phì đại bong vảy. Ngoài ra có thể gặp tổn thương ở niêm mạc mắt bao gồm: viêm kết mạc, viêm giác mạc hoặc viêm mí mắt [4], [14].



### **Các rối loạn toàn thân khác**

Bệnh vẩy nến thể mảng mạn tính là một bệnh viêm da qua trung gian miễn dịch có liên quan đến các đặc điểm lâm sàng của hội chứng chuyển hóa gồm béo bụng, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, tiểu đường tít II, kháng insulin và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu. Đặc biệt, tỉ lệ mắc hội chứng chuyển hóa trên bệnh nhân vẩy nến dao động từ 20% đến 50%, với nguy cơ mắc ít nhất là gấp đôi ở bệnh nhân vẩy nến so với những người không bị vẩy nến [30]. Trong nghiên cứu trước đây chúng tôi đánh giá hội chứng chuyển hóa trên 130 bệnh nhân vẩy nến thể mảng thực hiện tại bệnh viện Da liễu Trung ương tiến hành năm 2015 có 40 bệnh nhân mắc hội chứng chuyển hóa chiếm 30,80% [31].

Hiện nay, vẩy nến được xem như là một bệnh lý toàn thân với biểu hiện đa cơ quan. Người ta nhận thấy rằng có một số bệnh lý và tình trạng rối loạn có tỉ lệ xuất hiện tăng cao ở vẩy nến. Trong đó, người ta nhấn mạnh đến xơ vữa động mạch, hội chứng rối loạn chuyển hóa: tăng mỡ máu, tăng đường máu, tăng acid uric máu... [32] Do đó cần có cái nhìn tổng quát hơn khi thăm khám lâm sàng và điều trị bệnh nhân vẩy nến để nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

#### **1.1.5. Đặc điểm mô bệnh học**

Những thay đổi trên mô bệnh học của bệnh vẩy nến khá đặc trưng với sự thay đổi ở cả thượng bì và trung bì.

- Những thay đổi ở lớp thượng bì bao gồm: á sừng, dày sừng, lớp hạt mỏng, phía trên nhú bì mỏng, vi áp xe Munro, mụn mủ Kogoj, quá sản lớp gai dạng dùi trống.
- Những thay đổi ở trung bì bao gồm: giãn mạch nhú bì và thâm nhiễm bạch cầu lympho.

#### **1.1.6. Tiến triển của bệnh**

Bệnh thường tiến triển mạn tính, xen kẽ giữa các đợt bùng phát (thời gian từ vài tuần đến vài tháng hoặc dai dẳng nhiều tháng, nhiều năm) là giai

đoạn ổn định bệnh. Tần số tái phát rất thay đổi. Sự lui bệnh có thể do tự nhiên hoặc do điều trị phù hợp.

Cách phân giai đoạn bệnh:

- Giai đoạn không hoạt động: thời kỳ lui bệnh (tổn thương sạch hoàn toàn, từng phần hoặc đang thu nhỏ diện tích) hoặc thời kỳ ổn định (các tổn thương ban đỏ có vảy tồn tại như nó đã có nhiều tháng trước).
- Giai đoạn hoạt động (giai đoạn tiến triển): có sự mở rộng chu vi tổn thương hoặc xuất hiện tổn thương mới.

## **1.2. Vai trò của các cytokine trong bệnh vẩy nến thể thông thường**

Vẩy nến là bệnh viêm mạn tính ở da, có sự thay đổi đặc trưng về mô bệnh học và hệ thống các tế bào có thẩm quyền miễn dịch tại da và hệ thống. Các tế bào chủ yếu ở trung bì là tế bào tua gai (Dendritic cells – DCs), đại thực bào và các tế bào T [33]. Tổn thương da vẩy nến chứa một số lượng lớn tế bào viêm, nên bệnh vẩy nến được cho là do sự thay đổi hệ thống miễn dịch của cơ thể [33], [34]. Các nghiên cứu ban đầu tập trung chủ yếu vào vai trò của tế bào T trong cơ chế bệnh sinh do có sự tập trung một số lượng lớn tế bào T tại tổn thương vẩy nến. Ngoài ra, việc sử dụng thuốc ức chế calcineurin hoặc các chất nhằm vào tế bào T đều làm cải thiện triệu chứng lâm sàng bệnh vẩy nến. Điều này chứng minh rằng tế bào T có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh vẩy nến [35].

Hơn một thập kỷ trước, nhiều tác giả đã đề xuất rằng sự tương tác giữa các cytokine biểu hiện trên da tổn thương vẩy nến có thể giải thích hầu hết các đặc điểm lâm sàng của bệnh vẩy nến, như tăng tế bào sừng, tăng sinh mạch máu và viêm [36], [37]. Do đó, các cytokine đóng vai trò trung tâm trong quá trình tiến triển bệnh, đồng thời có thể là các mục tiêu điều trị có hiệu quả bệnh vẩy nến [38].

Trình tự cơ bản của các sự kiện miễn dịch trong vẩy nến diễn ra như sau [34]:

- Kháng nguyên và các yếu tố kích thích (chấn thương, nhiễm trùng, chế độ ăn uống, stress...) kích hoạt tế bào đuôi gai, tế bào trình diện kháng nguyên, đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính trên da.
- Các tế bào miễn dịch tự nhiên này sản xuất các cytokine, trong đó có *IFN- $\gamma$* , *TNF- $\alpha$* , IL-23, IL-6 kích hoạt các tế bào đuôi gai. Việc loại bỏ *TNF- $\alpha$*  bằng việc dùng các chất ức chế *TNF- $\alpha$*  như entanercept, có thể làm giảm số lượng tế bào đuôi gai và tế bào T, từ đó giảm quá trình tăng sinh tế bào sừng ở da trong bệnh vẩy nến. *TNF- $\alpha$*  có vai trò trung tâm trong cả đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thu được [39].
- Tế bào đuôi gai sản xuất cytokine, đặc biệt là IL-23, IL-12; góp phần biệt hóa và hoạt hóa tế bào Th17 và Th1. Việc phát hiện ra vai trò trung tâm của tế bào Th17 đã đem đến những hiểu biết quan trọng về sinh lý bệnh cũng như những phương pháp điều trị cụ thể nhắm vào mục tiêu. Tế bào Th17 tạo ra một loại cytokine, bao gồm IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-6, *TNF- $\alpha$* ; tất cả những cytokine này đều liên quan đến bệnh vẩy nến. Tế bào Th17 được tìm thấy ở vùng da bị tổn thương và trong huyết thanh ở bệnh nhân vẩy nến.
- Tế bào T được hoạt hóa, sản xuất nhiều cytokine, trong đó quan trọng là IL-17, cùng với các cytokine khác (IL-12, IL-20, IL-22) kích hoạt tế bào sừng tăng sinh, sản xuất thêm nhiều cytokine (*TNF- $\alpha$* , IL-1 $\beta$ , IL-6)
- Các tế bào miễn dịch và tế bào sừng tiếp tục sản xuất cytokine, duy trì phản ứng viêm, tạo thành vòng xoắn bệnh lý.

Như vậy, có thể thấy rằng, trục *TNF/IL-17/IL-23* xuyên suốt và đóng vai trò chủ chốt trong quá trình sinh bệnh học của vẩy nến [40].

Từ đó, các loại thuốc nhắm mục tiêu như, yếu tố hoại tử u (*TNF- $\alpha$* ), interleukin (IL-7, IL-23, IL-12/23, IL-22), yếu tố kích thích đơn dòng bạch cầu hạt (GM-CSF), cũng như các chất ức chế của Janus kinase (JAK1/2/3) làm giảm số lượng thụ thể các cytokine, đã được sử dụng trong điều trị bệnh

vảy nến hoặc hiện đang được thử nghiệm lâm sàng [36]. Có rất nhiều cytokine tham gia vào cơ chế bệnh sinh bệnh vảy nến. Trong nghiên cứu này, chúng tôi trình bày về các cytokine TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23 là những cytokine chính có liên quan đến sinh bệnh học của bệnh vảy nến.

### **1.2.1. IL-17**

Interleukin-17 là một cytokine hoạt động như một chất trung gian trong các phản ứng chậm bằng cách tăng sản xuất chemokin trong các mô khác nhau để thu hút bạch cầu đơn nhân và bạch cầu trung tính gây nên phản ứng viêm, tương tự như interferon- $\gamma$ . IL-17 được sản xuất bởi các tế bào T hỗ trợ và được kích thích bởi IL-23 dẫn tới làm tổn thương phá hủy mô trong các phản ứng chậm. Nhóm các IL-17 có chức năng như một cytokine tiền viêm gây đáp ứng miễn dịch với các kháng nguyên ngoại sinh bằng cách phá hủy tế bào [41].

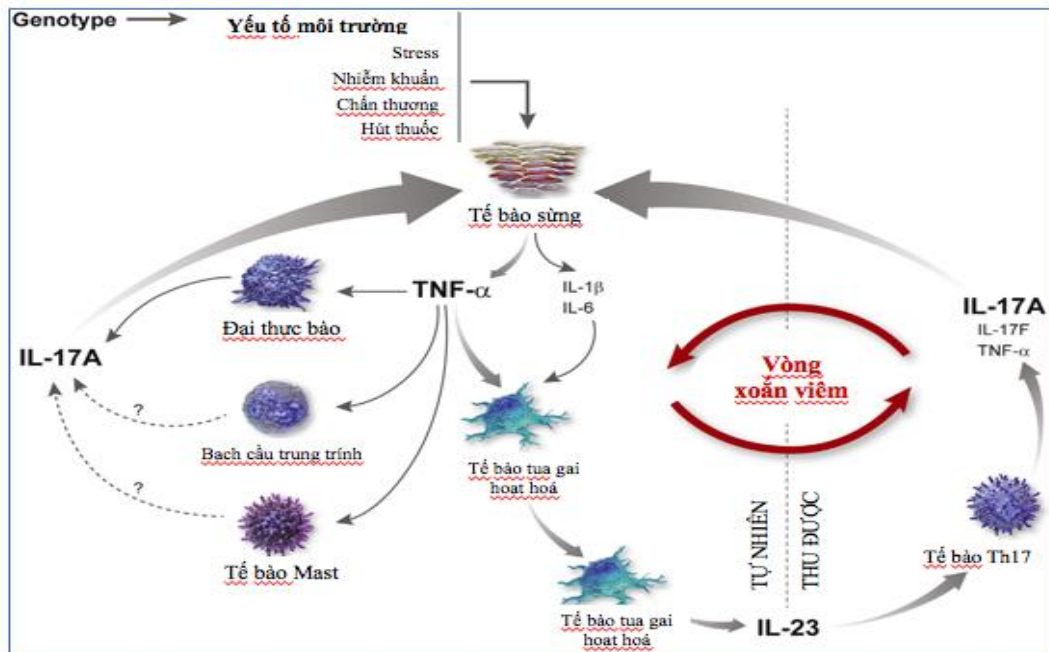
Trong bệnh vảy nến có tăng nồng độ IL-17A và tăng thâm nhiễm của tế bào Th17 sản xuất IL-17A nếu có kích thích [42]. Đặc biệt quan trọng là các thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh hiệu quả tốt của các thuốc sinh học ức chế IL-17A hoặc ức chế thụ thể IL-17A. Điều này nhấn mạnh vai trò quan trọng của tế bào T sản xuất IL-17A trong bệnh sinh bệnh vảy nến [43], [44].

Nhiều nghiên cứu cho thấy, gia đình IL-17 có chức năng điều tiết miễn dịch do nó kích thích sản xuất nhiều phân tử mang tín hiệu miễn dịch. Vai trò đáng chú ý nhất của IL-17 là sự tham gia của nó vào việc kích thích và làm trung gian phản ứng viêm. IL-17 thường kết hợp với phản ứng dị ứng. IL-17 kích thích sản xuất nhiều cytokine khác (IL-6, G-CSF, GM-CSF, IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), chemokin (bao gồm IL-8, GRO- $\alpha$ , và MCP-1), và prostaglandin (ví dụ, PGE2) từ nhiều loại tế bào (nguyên bào sợi, tế bào nội mô, tế bào biểu mô, tế bào sừng và đại thực bào). Việc tăng chemokin đã thu hút các tế bào khác bao gồm bạch cầu trung tính nhưng không có bạch cầu ái toan. IL-17 cũng có chức năng quan trọng trong việc tập hợp các tế bào TCD4+, được gọi là tế bào

T helper 17 (Th17). Với các vai trò này, gia đình IL-17 có liên quan đến nhiều bệnh miễn dịch/tự miễn gồm viêm khớp dạng thấp, hen, lupus, thải loại cấy ghép, miễn dịch chống khối u và bệnh vẩy nến [45], [46], [47].

IL-17 có năm thụ thể bao gồm IL-17R A, B, C, D và E. Trong các thụ thể này, IL-17RA là thụ thể đã được nghiên cứu nhiều nhất. IL-17RA gắn với cả IL-17A và IL-17F có mặt trong nhiều mô; tế bào nội mô mạch máu, tế bào T ngoại vi, dòng tế bào B, nguyên bào sợi, nguyên bào phổi, các tế bào đơn nhân dòng tủy (myelomonocytic), và tế bào mô đệm tủy. Tín hiệu dẫn truyền cho cả IL-17A và IL-17F cần sự có mặt của một phức hợp heterodimeric bao gồm cả IL-17RA và IL-17RC, sự vắng mặt của một trong hai thụ thể này khiến sự dẫn truyền không hiệu quả. Mô hình này cũng có ở thành viên như IL-17E, cần một phức hợp IL-17RA-IL-17RB (còn được gọi là IL-17Rh1, IL-17BR hoặc IL-25R) [41], [48], [49].

Giả thuyết Th1 đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh vẩy nến đã thay đổi sau khi nhận thấy Th17 là quần thể tế bào T chính trong tổn thương da vẩy nến [34], [47]. Đầu tiên các tác nhân ở da sẽ tác động lên tế bào tua gai làm hoạt hoá tế bào này dẫn đến sản xuất IL-23, IL-23 thúc đẩy quá trình biệt hoá Th17 [34], [50]. Biểu hiện của IL-12p35 không tăng lên dưới sự kích thích của các tác nhân môi trường này đã gợi ý rằng IL-12 và sự biệt hoá thành tế bào Th1 đóng 1 vai trò rất nhỏ (nếu có) trong cơ chế bệnh sinh bệnh vẩy nến [51]. Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng đã khám phá ra có sự tăng IL-23 tại tổn thương tương tự tổn thương vẩy nến ở chuột, do đó IL-17A là chất trung gian quan trọng gây thay đổi da do IL-23 [52]. IL-17A và các IL khác của tế bào Th17 sẽ làm tăng sự hoạt hoá của các tế bào sừng và tăng sản xuất các chất trung gian gây viêm, do đó tạo nên vòng xoắn viêm tại tổn thương vẩy nến [46] (Hình 1.3). Các quan sát này cung cấp thông tin cho sự phát triển của các thuốc sinh học mới nhắm vào IL-17A trong điều trị bệnh vẩy nến như Secukinumab và Ixekinumab hoặc nhắm vào thụ thể của nó như Brodalumab.



**Hình 1.1: Cơ chế bệnh sinh của bệnh vẩy nến theo Lynde CW và cộng sự (2014) [46]**

IL-17A được sản xuất bởi nhiều loại tế bào từ hệ thống miễn dịch tự nhiên và miễn dịch thu được và cả tế bào Th17 [48], [53]. Trên mảnh sinh thiết da thấy tăng số lượng tế bào T IL-17A<sup>+</sup> và tăng sự biểu hiện RNA thông tin của IL-17A tại tổn thương da vẩy nến so với da thường [42], [54], [55]. Nguồn gốc của tế bào T sản xuất IL-17A chủ yếu là ở trung bì, ngoài ra bạch cầu đa nhân trung tính và tế bào mast cũng là nguồn sản xuất IL-17A tại tổn thương vẩy nến [46].

#### **Ảnh hưởng của IL-17:**

Các tế bào sừng là đích chủ yếu của IL-17A trong bệnh vẩy nến. Thụ thể của IL-17A bộc lộ trên bề mặt của tế bào sừng ở toàn bộ thượng bì và rải rác ở bề mặt của các tế bào ở trung bì, bao gồm: các tế bào tua gai, tế bào xơ ở trung bì và các tế bào biểu mô [56]. IL-17A kích thích tế bào sừng biểu lộ rất nhiều các chemokins, bao gồm: CCL20, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5 và CXCL8 (IL-8). CCL20 có thể hoá ứng động trực tiếp các tế bào CCR6<sup>+</sup> đến da bao gồm tế bào Th17 và tế bào tua gai, do đó tạo nên một vòng xoắn bệnh lý các tế bào viêm tại tổn thương vẩy nến [57]. Các ảnh hưởng

khác của IL-17A lên tế bào sừng có thể làm tăng sinh tế bào sừng thượng bì và làm gián đoạn hàng rào bảo vệ ở da [46].

***IL-17A trong bệnh vẩy nến:***

Bệnh vẩy nến được xem là bệnh hệ thống đã được chứng minh khi quan sát thấy tế bào Th17 và sự tham gia ít hơn của tế bào Th1 và Th2, các tế bào này đều tăng trong hệ thống tuần hoàn của bệnh nhân vẩy nến so với người khỏe mạnh [58]. Hơn nữa, khi điều trị bằng thuốc ức chế TNF- $\alpha$ , infliximab đã làm giảm số lượng tế bào Th17 và Th1 lưu hành trong máu của bệnh nhân vẩy nến. Tế bào Th17 ở tuần hoàn ngoại vi và tại da tổn thương của bệnh nhân vẩy nến đã được chứng minh là có liên quan tuyến tính với độ hoạt động của bệnh được đo bằng chỉ số PASI [59]. Nồng độ IL-17A trong huyết thanh tương quan tuyến tính có ý nghĩa thống kê với chỉ số PASI [60], [61], [62]. Trong một nghiên cứu thuần tập trên bệnh nhân vẩy nến thể mảng, những bệnh nhân có chỉ số PASI  $\geq 10$  đã chỉ ra rằng bệnh vẩy nến thể vừa và nặng có nồng độ IL-17A huyết thanh cao gấp trên ba lần những bệnh nhân có chỉ số PASI  $< 10$  [63]. Thêm vào đó, biểu hiện RNA thông tin của IL-17A cũng tăng ở tổn thương da vẩy nến khi so sánh với vùng da quanh tổn thương. Trong một nghiên cứu khác cho thấy, sự cải thiện chỉ số PASI sau 12 tuần điều trị bằng ánh sáng cũng làm giảm nồng độ IL-17A trong huyết thanh, ngược lại, nồng độ IL-23 và nồng độ TNF- $\alpha$  thì không giảm [64].

Hiệu quả điều trị của thuốc ức chế TNF- $\alpha$  (như Etanercept) có liên quan đến nồng độ IL-17A trong một số nghiên cứu nhỏ. Những bệnh nhân đáp ứng với Etanercept có sự giảm nhanh nồng độ IL-17A, không giống với những bệnh nhân không đáp ứng với Etanercept [65]. Trong một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ngẫu nhiên, etanercept làm giảm chỉ số PASI có ý nghĩa thống kê khi so sánh với acitretin, và nồng độ IL-17A chỉ giảm ở nhóm được điều trị bằng Etanercept [60]. Nghiên cứu của Fitz và cộng sự trên bệnh nhân vẩy nến được điều trị bằng Tofacitinib và Etanercept cũng chỉ ra nồng độ IL-17 tăng cao khi chỉ số PASI càng cao và giảm ở những bệnh nhân có đáp ứng với điều trị [66].

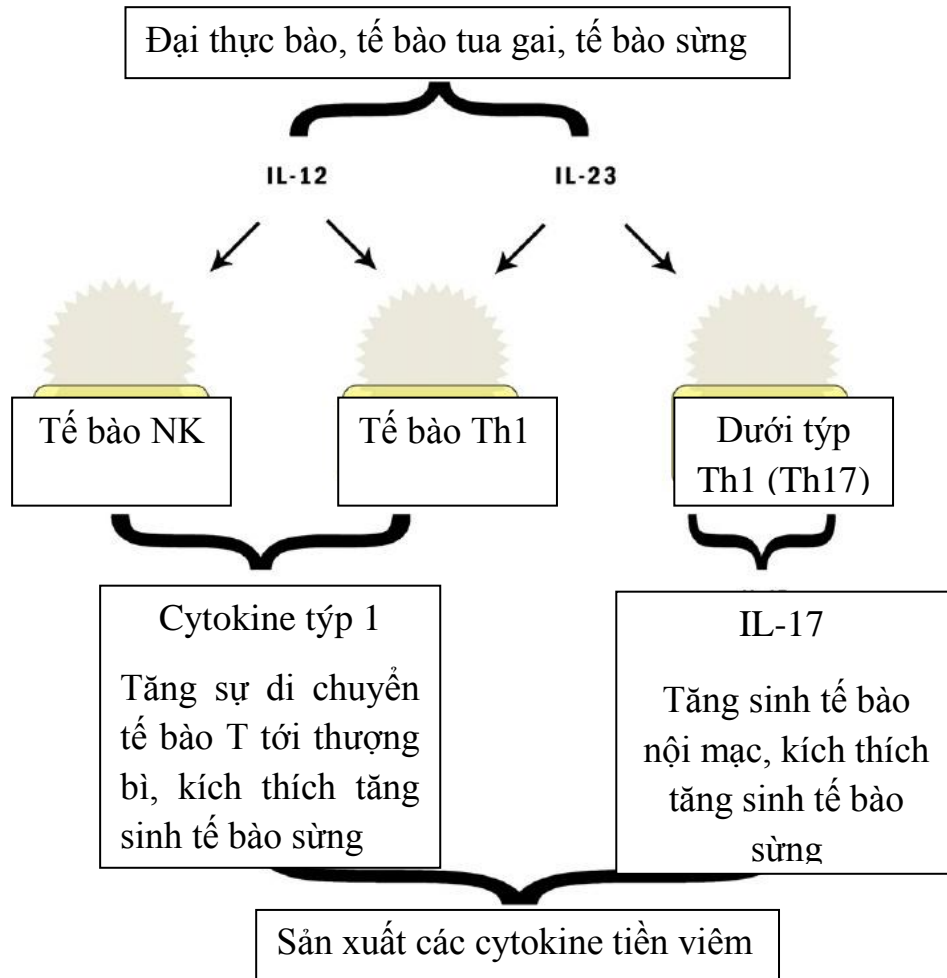
### **1.2.2. IL-23**

Là một phân tử dị trùng (heterodimer), được cấu tạo từ hai tiểu phần p19 (được mã hóa bởi IL-23A) và p40 (cũng chính là thành phần cấu tạo của IL-12, được mã hóa bởi IL-12B [67]). IL-23 được sản xuất bởi tế bào tua gai dạng tủy hoạt hóa (chiếm đa số), đại thực bào và các tế bào sừng [68].

Phức hợp IL-23 receptor bao gồm hai tiểu phân: một tiểu phân IL-23 receptor đặc hiệu và tiểu phân IL-12R $\beta$  không đặc hiệu, cũng là thành phần của phức hợp IL-12 receptor, lần lượt được mã hóa bởi gen IL-23 và IL-12R $\beta$ 1. IL-23R được bộc lộ chính tại tế bào T, NK, và ít hơn ở tế bào đơn nhân, tế bào tua gai. Chỉ sau một thời gian ngắn nghiên cứu, IL-23 được công nhận là một cytokine tiền viêm trong đáp ứng tự miễn dịch cả trên thực nghiệm ở động vật và người. Ở người, IL-23 được thấy với nồng độ cao trong một số bệnh qua trung gian miễn dịch như bệnh Crohn's, viêm khớp dạng thấp, xơ cứng bì. Do IL-23 có tác dụng biệt hóa và duy trì tế bào Th17 – tế bào có vai trò quan trọng trong nhiều bệnh tự miễn như bệnh vẩy nến, bệnh Crohn [69], [70], [71]. IL-23 được sản xuất bởi tế bào tua gai dạng tủy và một phần nhỏ từ các tế bào sừng [72]. Vai trò của IL-23 trong cơ chế bệnh sinh vẩy nến đã được chứng minh qua các thực nghiệm, mặc dù chúng không có vai trò trong giai đoạn biệt hóa sớm của Th17, nhưng chúng có vai trò của trong giai đoạn biệt hóa cuối cùng của Th17 [73]. IL-23 được chế tiết bởi tế bào tua gai có khả năng kích thích tế bào Th17 hoạt hóa và giải phóng các cytokine tiền viêm tác động lên tế bào sừng.

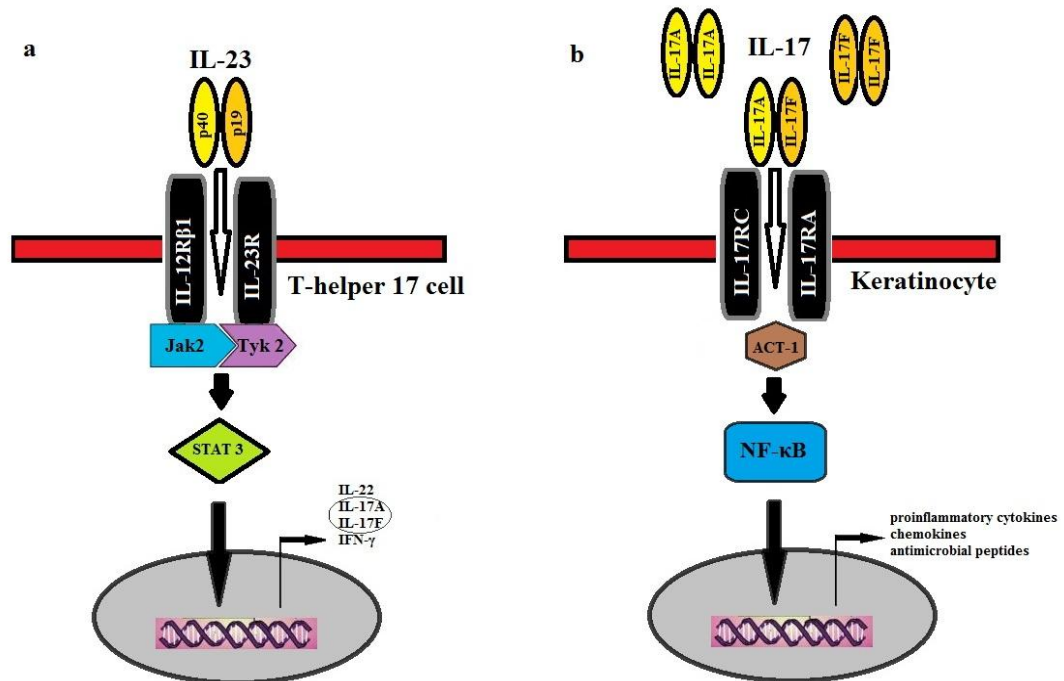
Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, vẩy nến là bệnh viêm da mạn tính liên quan đến tế bào T, là kết quả của sự tương tác giữa môi trường và các yếu tố gen. Các nghiên cứu mới nhất hiện nay đã phát hiện IL-23 có vai trò kích thích và thúc đẩy sự biệt hóa dưới nhóm của tế bào T CD4 hoạt hóa là Th17 [74], [75]. Quá trình IL-23/Th17 đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của vẩy nến.





**Sơ đồ 1.1: Con đường tham gia của các IL-12, IL-23 và IL-17 [76]**

Cơ chế hoạt động của IL-23/Th17 diễn ra như sau: IL-23 kích thích sự đáp ứng của Th17 bằng cách gắn và truyền thông tin qua phức hợp receptor của nó gồm IL-12R $\beta$ 1 và IL-23R trên bề mặt tế bào. Khi IL-23R trên tế bào T được hoạt hóa, nó sẽ thúc đẩy sự phát triển của Th17, từ đó kích thích Th17 sản xuất IL-17A, IL-17F, IL-22 [77]. Sự hoạt hóa IL-17R gây tăng nội protein Act1. Các sản phẩm sau đó của các cytokine tiền viêm, chemokin và peptid kháng khuẩn tác động lên tế bào sừng sẽ kích thích phản ứng viêm gây tổn thương vảy nến [34]. Chính tế bào sừng lại duy trì và khuếch đại quá trình viêm mạn tính do sản xuất IL-23, các chemokin, thành viên của gia đình S100 và các peptid kháng khuẩn (TNF, IL-8, CCL-20...).



**Hình 1.2: Con đường dẫn truyền tín hiệu của IL-23 và IL-17 [78]**

Một số nghiên cứu so sánh thấy có sự gia tăng IL-23 tại tổn thương vảy nến so với vùng da lành, nồng độ IL-23 giảm khi người bệnh đáp ứng với điều trị [58], [79], [80]. Nghiên cứu được thực hiện trên chuột của Chan JR và cộng sự (2006), Kopp T và cộng sự (2003): khi tiêm IL-23 vào da hoặc tăng IL-12/23p40 ở tế bào sừng của chuột, thấy xuất hiện tổn thương đỏ da, có vảy và hình ảnh mạch máu ở nhú trung bì tăng giống hình ảnh mô bệnh học của vảy nến [81], [82]. IL-23 được tìm thấy nhiều hơn tại tổn thương vảy nến do đây là vị trí IL-23 được sản xuất hầu hết bởi các tế bào tua gai, các tế bào sừng [75]. Các nghiên cứu về mối liên quan của bộ gen được thực hiện rõ ràng và lặp lại đã cho thấy một số gen của quá trình tổng hợp IL-23 có liên quan tới bệnh vảy nến. Nghiên cứu của Liu Y và cộng sự (2008) chỉ ra gen mã hóa IL-23 receptor và đơn vị p40, p19 của IL-23 có liên quan với bệnh vảy nến [83]. Ngoài ra, các nghiên cứu còn cho thấy kết quả điều trị đáp ứng tốt với Ustekinumab, một kháng thể đơn dòng cạnh tranh với IL-23, ức chế IL-23 gắn vào receptor IL-23 của tế bào Th17 [84].

Trong một nghiên cứu cho thấy nồng độ IL-23 trong huyết thanh tăng cao ở bệnh nhân vẩy nến so với người khoẻ mạnh và có liên quan tuyến tính với độ nặng của bệnh, ngoài ra nồng độ IL-23 giảm khi đáp ứng với điều trị bằng UVB dải hẹp [85]. Kết quả này cũng tương tự ở một nghiên cứu khác [64].

### **1.2.3. TNF- $\alpha$**

TNF- $\alpha$  hiện được coi là một cytokine trung tâm trong sự phát triển của một số bệnh tự miễn. Vai trò của TNF- $\alpha$  trong sinh bệnh học của viêm khớp và hiệu quả của ức chế TNF- $\alpha$  trong các mô hình viêm khớp động vật đã mở ra một cách tiếp cận mới để nhắm mục tiêu các cytokine trong điều trị các bệnh viêm [86]. TNF- $\alpha$  là một cytokine bí ẩn liên quan đến cơ chế bệnh sinh vẩy nến. Mặc dù nó được sản xuất bởi hầu hết các tế bào T và tế bào trình diện kháng nguyên kích hoạt (Langerhans), nhưng một mình TNF- $\alpha$  lại không tạo ra phản ứng đáng kể từ các tế bào sừng nuôi cấy. Tuy vậy, khi kết hợp với IL-17A [87], IL-17C [88] và các cytokine khác, nó tạo thành sức mạnh tổng hợp, khuếch đại các phản ứng và là một yếu tố quan trọng của cơn bão cytokine trong bệnh vẩy nến. Mặt khác, TNF- $\alpha$  hoạt động thông qua hoạt hoá con đường yếu tố nhân NF- $\kappa$ B, từ đó ảnh hưởng đến sự sống sót, tăng sinh và chống lại sự chết theo chương trình của tế bào sừng và tế bào lympho [89]. Hơn nữa, TNF- $\alpha$  kích thích tế bào sừng sản xuất IL-8 dẫn đến hình thành ổ áp xe nhỏ bằng cách tập trung nhiều các bạch cầu đa nhân trung tính. TNF- $\alpha$  kích thích tế bào Th17 sản xuất các cytokine tiền viêm thông qua con đường NF- $\kappa$ B tại tổn thương vẩy nến, nếu phá vỡ con đường truyền tín hiệu này sẽ mất sự sản xuất IL-17A từ tế bào TCD4<sup>+</sup> [89]. Sau thành công của việc nhắm mục tiêu TNF- $\alpha$  trong điều trị viêm khớp, phương pháp này cũng được thực hiện trong bệnh vẩy nến, một số thuốc sinh học thể hiện có hiệu quả đặc biệt [61], [90]. Tuy vậy, không phải tất cả các bệnh nhân vẩy nến đều

đáp ứng một cách đáng kể với thuốc ức chế TNF- $\alpha$  [91], cho thấy rằng có thể có sự khác biệt trong các mạng lưới viêm tại các tổn thương da của bệnh nhân [92]; điều này được giải thích là do sự không đồng nhất về nền tảng di truyền, sự cân bằng khác nhau các alen bảo vệ và các alen liên quan đến bệnh tật trên một số locus [93].

Điều rõ ràng là TNF- $\alpha$  tăng biểu hiện tại tổn thương vảy nến. Tuy nhiên, các nghiên cứu về nồng độ TNF- $\alpha$  trong huyết thanh bệnh nhân vảy nến thì cho kết quả khác nhau. Một số nghiên cứu cho thấy nồng độ TNF- $\alpha$  tăng cao ở bệnh nhân vảy nến [94], [95]. [96]. Tuy vậy, không có sự khác biệt về nồng độ ở các nhóm tuổi, đồng thời cũng không có sự khác biệt về giới và chỉ số PASI [97]. Một số nghiên cứu khác thì cho thấy nồng độ TNF- $\alpha$  trong giới hạn bình thường ở bệnh nhân vảy nến thậm chí ở bệnh nhân đờ da toàn thân do vảy nến [64].

Sự thay đổi nồng độ TNF- $\alpha$  sau điều trị cũng có những kết quả khác nhau. Theo Coimbra và cộng sự đánh giá sự thay đổi nồng độ của các cytokine trước, trong và sau điều trị bằng UVB dải hẹp trên 34 bệnh nhân cho thấy nồng độ TNF- $\alpha$  trước điều trị không thay đổi so với người khoẻ mạnh và giảm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  sau 3 tuần điều trị,  $p < 0,001$  sau 6 tuần điều trị và  $p < 0,0001$  sau 12 tuần điều trị [64]. Trong một nghiên cứu khác của Rossi và cộng sự cho kết quả hoàn toàn trái ngược với các nghiên cứu khác. Nghiên cứu này đánh giá nồng độ TNF- $\alpha$  ở 28 bệnh nhân vảy nến thông thường được điều trị bằng UVB dải hẹp. Kết quả cho thấy nồng độ TNF- $\alpha$  tăng lên sau điều trị bằng UVB dải hẹp, đặc biệt là ở tuần thứ 12 (1,52 pg/ml so với 1,86pg/ml), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Điều này được giải thích là do sau khi chiếu UVB dải hẹp làm tăng giải phóng cytokine cả vùng da bị tổn thương vảy nến và vùng da không bị tổn thương [98].

Nghiên cứu của Akcali và cộng sự năm 2014 trên 21 bệnh nhân vẩy nến thông thường được điều trị bằng ciclosporin và 25 bệnh nhân được điều trị bằng acitretin; đo nồng độ TNF- $\alpha$  trước và sau điều trị 8 tuần. Kết quả cho thấy có sự giảm nồng độ TNF- $\alpha$  có ý nghĩa thống kê giữa trước và sau điều trị với  $p < 0,001$  (35,46 so với 9,6 của nhóm điều trị bằng ciclosporin và 33,67 so với 9,1 của nhóm điều trị bằng acitretin) [99].

### **1.3. Điều trị bệnh vẩy nến**

#### ***1.3.1. Chiến lược điều trị bệnh vẩy nến***

Bệnh vẩy nến là bệnh da mạn tính, sinh bệnh học còn nhiều vấn đề chưa rõ ràng, do đó việc điều trị gặp nhiều nan giải, chưa có phương pháp điều trị khỏi bệnh [7], [8]. Mục đích điều trị là sạch tổn thương, duy trì thời gian lui bệnh, nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Để điều trị có hiệu quả, phải có sự kết hợp tốt giữa bác sĩ và bệnh nhân để đưa ra chiến lược điều trị thích hợp với từng giai đoạn bệnh, thể bệnh. Bệnh nhân cần tuân thủ chế độ làm việc, sinh hoạt hợp lý dưới sự chỉ dẫn của bác sĩ chuyên khoa. Quá trình điều trị chia hai giai đoạn: tấn công và duy trì, với kế hoạch dùng thuốc đơn độc, kết hợp, luân chuyển và kế tiếp theo bậc thang điều trị từ thuốc tác dụng nhẹ đến tác dụng mạnh, từ tại chỗ kết hợp với toàn thân [8].

#### ***1.3.2. Đánh giá hiệu quả điều trị***

Năm 1993, Heng-Leong Chan đưa ra công thức tính hiệu quả điều trị theo % PASI [8]:

$$\text{PASI}\% = (\text{PASI trước điều trị} - \text{PASI sau điều trị}) / \text{PASI trước điều trị} \times 100$$

Hiện nay, đa số các tác giả thống nhất đánh giá hiệu quả một phương pháp điều trị dựa vào PASI - 50, PASI - 75 và PASI - 90. Khi đạt được PASI - 75 trở lên thì phương pháp, thuốc đó rất hiệu quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường [8].

### ***1.3.3. Các phương pháp điều trị bệnh vẩy nến***

Một phương pháp điều trị được coi là tối ưu khi đạt những yêu cầu sau [4], [14], [16]:

- Thời gian điều trị ngắn, thời gian bệnh ổn định dài.
- An toàn.
- Bệnh nhân chấp nhận được.

#### ***1.3.3.1. Điều trị tại chỗ***

- Corticoid
- Acid salicylic
- Chế phẩm nhựa đường
- Diathranol
- Calcipotriol
- Retinoids
- Tacrolimus

#### ***1.3.3.2. Điều trị toàn thân***

- Methotrexate (MTX)
- Vitamin A acid (Acitretin)
- Ciclosporin
- Các chế phẩm sinh học

#### ***1.3.3.3. Điều trị bằng ánh sáng***

- Quang trị liệu (NB-UVB, BB-UVB)
- Quang hóa trị liệu (PUVA)
- Laser Excimer

### ***1.3.4. Điều trị bệnh vẩy nến bằng tia cực tím***

#### ***1.3.4.1. Đại cương về cực tím***

- Tia cực tím là sóng điện từ có bước sóng từ 200-400 nm, tia cực tím (ultraviolet – UV) gồm 3 loại: UVC: bước sóng 200-290nm, UVB: bước

sóng 290-320nm, UVA: bước sóng 320-400nm. Tia UVB và UVA có hoạt tính sinh học, trong đó UVB có hoạt tính sinh học nhiều hơn. Trong gần hai thập kỷ gần đây, nhiều công trình nghiên cứu công nhận rằng tia UV, đặc biệt UVB có tác động lên hệ miễn dịch [100].

- Cơ chế tác dụng của tia cực tím:
  - + Khi chiếu tia cực tím đến da, DNA của tổ chức hấp thụ tia sau đó bị biến đổi thành pyrimidine dimer. Từ đó gây ngừng chu kì tế bào. Do bước sóng ngắn nên khả năng đâm xuyên của UVB kém, chủ yếu tác dụng lên tế bào thượng bì và tế bào Langerhans. Ngoài ra UVB còn tác động vào màng tế bào, tế bào chất.
  - + Tăng biểu lộ gene p53 gây chết tế bào theo chương trình.
  - + Giảm IL-12, IL-18, IL-23, IL-17, IL-6, TNF- $\alpha$  dẫn tới giảm đáp ứng viêm trong cơ chế bệnh sinh của vẩy nến.
  - + Tăng tổng hợp IL-10, Prostaglandin E2 thông qua tăng hoạt hóa men COX2, từ đó ức chế lympho T, Langerhans và gây ra tác dụng toàn thân.

#### *Các phương pháp điều trị bằng tia cực tím*

##### *Liệu pháp quang hoá (PUVA)*

Từ thời cổ đại, người ta sử dụng các chiết xuất từ cây có chứa psoralen, sau đó chiếu ánh nắng mặt trời để điều trị bệnh bạch biến (vitiligo) [8]. Vào đầu những năm 50, psoralen được chiết xuất và được áp dụng điều trị bệnh bạch biến [8]. Năm 1953, Parrish và Fitzpatrick cho thấy hiệu quả tốt trong vẩy nến khi uống psoralen (8-MOP: 8- methoxypsoralen), sau đó chiếu các nguồn UVA công suất cao [8]. Phương pháp điều trị mới này người ta gọi là liệu pháp quang hoá hay PUVA (psoralen + ultraviolet A) [8].

- Chỉ định:
  - + PUVA được chỉ định điều trị cho các trường hợp vẩy nến mức độ nặng, khó điều trị, vẩy nến thể mảng không đáp ứng với các phương pháp

điều trị thông thường, vảy nến lòng bàn tay, chân đáp ứng tốt với điều trị PUVA-acitretin.

- + Viêm khớp vảy nến mà không có viêm cột sống có thể đáp ứng tốt với điều trị PUVA, cải thiện đồ da, sưng nề và viêm ở các khớp ngoại biên.
- Chống chỉ định [4], [14]:
  - + Bệnh lupus ban đỏ hệ thống và ban đỏ dạng đĩa
  - + Bệnh nhân có bệnh lý gan
  - + Người đã điều trị tia xạ trước đó
  - + Trẻ em.

#### *Điều trị bệnh vảy nến bằng UVB dải rộng*

- Định nghĩa: Là phương pháp sử dụng tia cực tím bước sóng trung bình 290 – 320nm.
- Phác đồ điều trị [101]:
  - + Số lần điều trị có thể từ 2 - 5 lần/tuần.
  - + Liều có thể được tính theo liều đồ da tối thiểu hoặc theo tít da.
  - + Lưu ý trước, trong, sau điều trị: Trước điều trị bôi dầu parafin; trong quá trình điều trị bảo vệ mắt bằng kính chống tia UV, bảo vệ sinh dục; sau khi chiếu sử dụng kem chống nắng tránh bỏng nắng.

#### *1.3.4.2. Điều trị vảy nến bằng tia cực tím dải hẹp (UVB 311nm)*

##### ***Khái quát điều trị vảy nến bằng UVB-311 nm***

Liệu pháp quang học là sử dụng nguồn ánh sáng nhân tạo được sử dụng trên 60 năm nay trong điều trị bệnh vảy nến, nếu tính cả liệu pháp ánh nắng thì nó tồn tại từ nhiều thế kỷ nay. UVB là tia cực tím có bước sóng từ 290-320 nm. Các nguồn sáng nhân tạo phát bức xạ UVB dải rộng đã được dùng như một phương pháp điều trị bệnh từ đầu thế kỷ XX. Phương pháp điều trị chiếu UVB kết hợp bôi hắc ín than đá (coal tar) được đưa ra bởi Goeckerman là một phương pháp điều trị vảy nến rất hiệu quả [102], [103]. Năm 1981,



Parrish và cộng sự chứng minh rằng ánh sáng có bước sóng ngắn hơn 295nm không có tác dụng trong điều trị vẩy nến. Trong khi đó, bước sóng ở khoảng 300 đến 313 nm có tác dụng nhất [104]. Bước sóng nhỏ hơn 300 nm chủ yếu gây tác dụng đỏ da và ung thư da không hắc tố. Sau khi UVB dải hẹp ra đời (311 nm), đánh dấu một bước tiến mới trong liệu pháp quang học, các thiết bị chiếu UVB dải hẹp đã thay thế dần các thiết bị chiếu UVB dải rộng [105]. Khi so sánh với PUVA, UVB dải hẹp cũng là một lựa chọn điều trị tốt thay thế cho PUVA với nhiều ưu điểm: không cần dùng thêm psoralen, hầu như không có tác dụng không mong muốn cấp tính, hầu như không có nguy cơ gây tăng nhạy cảm ánh sáng do thuốc, cũng không cần tránh nắng kỹ cho da và mắt sau mỗi lần điều trị [106].

#### ***Cơ chế tác dụng của UVB dải hẹp:***

Hầu hết bức xạ UVB được hấp thụ bởi thượng bì và trung bì nông. Tia UVB gây ra nhiều loại tổn thương khác nhau trên phân tử DNA, trong đó các sản phẩm pyrimidine dimer và 6,4 pyrimidine-pyrimidone có vai trò đặc biệt quan trọng trong cơ chế tác dụng cũng như tác dụng không mong muốn của UVB. DNA tế bào tổn thương chuyển thành pyrimidine dimer gây ngừng chu kỳ tế bào, có vai trò ức chế tăng sinh thượng bì. UVB còn gây các thay đổi quang hóa đối với acid *trans*-urocanic, chuyển thành dạng *cis*-. Acid urocanic là một sản phẩm giáng hóa của histidine và có một lượng lớn ở lớp sừng. Trước kia, người ta cho rằng nó là một chất bảo vệ chống lại UV tự nhiên. Hiện nay, có bằng chứng đáng kể cho thấy acid *cis*-urocanic là một chất trung gian gây ức chế miễn dịch bởi UVB [107]. Một đích tác động khác của UVB là tryptophan. UVB chuyển đổi tryptophan thành 6 formylindolo[3,2b]carbazole (FICZ), chất này gắn với thụ thể arylhydrocarbon hydroxylase nội bào, khởi đầu một chuỗi các phản ứng mà kết quả là hoạt hóa các con đường truyền tín hiệu. Một trong những con đường đó làm biểu hiện men cyclooxygenase-2, là

một men cần thiết cho tổng hợp prostaglandin E<sub>2</sub> [108]. Ngoài ra, khi được chiếu UVB, có sự tạo thành các chất trung gian oxy hóa mạnh, có tác dụng tạo ra một dòng phản ứng như làm tổn thương DNA hình thành 8-oxo-deoxyguanosine, peroxid hóa lipid, hoạt hóa các con đường tín hiệu, kích thích sản xuất cytokine [109].

Vai trò ức chế miễn dịch của UVB là do UVB có thể ức chế sự hoạt hóa của tế bào T hiệu ứng, trong khi các tế bào T điều hòa không thay đổi [110]. Sự mất cân bằng giữa tế bào T hiệu ứng và T điều hòa dẫn đến giảm đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Đồng thời phản ánh tình trạng ức chế các hoạt động của các tế bào tua gai tại da mà chức năng chủ yếu của chúng là trình diện kháng nguyên cho tế bào lympho T. Đó là do ảnh hưởng trực tiếp cũng như ảnh hưởng gián tiếp của UVB trên các tế bào tua gai thông qua sự sản xuất IL-10 và PGE<sub>2</sub>, cả hai đều có tác dụng làm mất khả năng trình diện kháng nguyên của các tế bào tua gai, do đó loại trừ đáp ứng của các tế bào T [111].

Ngoài ra, UVB gây tăng biểu lộ gen p53 gây ra chết tế bào theo chương trình đặc biệt ở các tế bào lympho T [100].

### ***Chỉ định***

Theo Beani và cộng sự (2012) khuyến cáo điều trị UVB dải hẹp là lựa chọn ưu tiên khi điều trị ánh sáng ở trẻ em, người trẻ và người trưởng thành với vảy nến mức độ vừa với tổn thương không quá dày. UVB dải hẹp cũng có thể dùng được ở phụ nữ có thai, cho con bú và ở những bệnh nhân suy chức năng gan, thận [106], UVB có thể dùng đơn độc trong những trường hợp không dùng được psoralen hoặc bệnh nhân có phản ứng toàn thân mạnh khi dùng psoralen [4]. .

UVB thường được dùng phối hợp với các phương pháp điều trị khác như kết hợp với MTX trong giai đoạn tấn công, dùng MTX phối hợp với chiếu UVB, sau đó duy trì bằng UVB [4],[112]. UVB tăng tác dụng khi phối

hợp với anthralin, calcipotriol, retinoid uống, bôi nhưng cần giảm liều chiếu ban đầu. Khi phối hợp UVB với các phương pháp trên thường đem lại hiệu quả điều trị cao, giảm được liều UVB, retinoid, giảm được tác dụng không mong muốn [4], [14]. UVB cũng có thể kết hợp với psoralen, hiệu quả tương đương với PUVA, tuy nhiên nhiều tác dụng không mong muốn hơn.

***Chống chỉ định*** [113]:

- + Chống chỉ định tuyệt đối: khiếm khuyết gen gây tăng nhạy cảm ánh sáng hoặc một tình trạng tăng nguy cơ ung thư da hay bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống
- + Chống chỉ định tương đối:
  - Động kinh
  - Bệnh nhân đang điều trị thuốc làm tăng nhạy cảm ánh sáng
  - Týp da I
  - Nevi sắc tố loạn sản
  - Tiền sử ung thư da
  - Không tuân thủ điều trị
  - Nguyên nhân thể chất, tâm lý không thể hoàn thành điều trị
  - Bệnh da nhạy cảm ánh sáng, bệnh da do ánh sáng
  - Điều trị trước đó có dùng arsen hoặc bức xạ ion hóa
  - Bệnh lý gan nặng

***Phác đồ điều trị:***

- + Số lần điều trị có thể từ 2-5 lần/tuần. Liều chiếu có thể tính theo liều đo da tối thiểu hoặc tính theo týp da.

*Lưu ý:* trước khi điều trị bệnh nhân được bôi dầu parafin, không tiếp xúc với ánh sáng; trong quá trình điều trị phải đeo kính chống tia UV để bảo vệ mắt, sinh dục cũng được bảo vệ; sau khi chiếu, bệnh nhân dùng kem chống nắng để tránh bỏng nắng.

○ Liều chiếu có thể tính theo 2 cách: dựa theo tít da theo Fitzpatrick hoặc liều đỏ da tối thiểu (minimal erythema dose – MED) [101].

○ Dựa theo tít da Fitzpatrick [4]:

<b>Tít da theo Fitzpatrick</b>	<b>Liều NB-UVB ban đầu (mJ/cm<sup>2</sup>)</b>
I	130
II	220
III	260
IV	330
V	350
VI	400

Liều chiếu ban đầu dựa vào tít da như bảng trên. Liều tiếp theo tăng mỗi lần 10-20% nếu bệnh nhân không bị đỏ da.

○ Dựa theo liều đỏ da tối thiểu - MED:

MED là liều UVB thấp nhất gây đỏ da. Được xác định bằng cách cho chiếu UVB vào 6-12 vị trí với diện tích 1 cm<sup>2</sup> liên tiếp của mặt trong cẳng tay, phần dưới của lưng, liều chiếu theo thứ tự 200, 400, 600, 800, 1000, 1200 mJ/cm<sup>2</sup> từ chính thiết bị dùng để điều trị bệnh sau khi test. Đọc kết quả sau 24h, vị trí nào gây ra đỏ da tối thiểu thì giá trị đó chính là MED [101].

***Quy trình điều trị - dựa theo Phototherapy treatment protocols 2005*** [114]:

- + Liều khởi đầu bằng 50% MED.
- + Sau đó nếu không đỏ da, đối với các lần sau chiếu trong vòng 3 ngày so với lần chiếu liền trước đó:
  - Lần chiếu 2 – 20: tăng liều 10% MED mỗi lần
  - Lần chiếu 21 trở đi: tăng liều theo đánh giá của bác sĩ
  - Liều chiếu tối đa không vượt quá 4 lần liều MED trừ khi được chỉ định bởi bác sĩ.

- + Nếu lần chiếu sau muộn hơn 3 ngày so với lần chiếu trước, cụ thể:
  - Từ 4-7 ngày: giữ nguyên liều điều trị trước đó
  - Từ 1-2 tuần: liều chiếu giảm 25% so với liều điều trị trước đó
  - Từ 2-3 tuần: liều chiếu giảm 50% so với liều điều trị trước đó
  - Từ 4 tuần trở lên: bắt đầu điều trị lại từ đầu theo liều MED.
- + Điều trị duy trì: khi bệnh nhân đạt PASI 75
  - Một lần/tuần trong 4 tuần: giữ nguyên liều;
  - Một lần/tuần trong 4 tuần tiếp: giảm 25% liều;
  - Một lần/tuần: giảm 50% liều.

***Tác dụng không mong muốn:***

UVB nói chung và UVB 311nm nói riêng ít có tác dụng không mong muốn. UVB có thể gây ban đỏ, ít gây ung thư da dù liều cao (trừ bộ phận sinh dục).

- Tác dụng không mong muốn cấp tính:
  - + Đỏ da: Thường gặp nhất và thường là nguyên nhân làm cho bệnh nhân từ chối điều trị UVB. Đỏ da đạt đỉnh ở khoảng 12 - 24 giờ sau chiếu và thường mất nhanh hơn PUVA. Chia làm 4 mức độ: 1, 2, 3, 4 tương ứng đỏ da tối thiểu, đỏ da tươi, đỏ da với phù cộng đau, đỏ da cộng bong nước cộng với đau. Nếu đỏ da khu trú có thể tiếp tục điều trị trong khi bảo vệ vùng đỏ da bằng quần áo hoặc kem oxide. Nếu đỏ da lan rộng ngừng điều trị, sử dụng kem corticoid điều trị hoặc có thể kết hợp với giảm đau không steroid nếu đỏ da độ 3, 4.
  - + Ngứa: Thường gặp khi da khô. Vì thế trước khi điều trị bệnh nhân nên được bôi parafin.
  - + Bong nước trên nền mảng vảy nến.
  - + Nhiễm độc ánh sáng bán cấp: Gặp trên một vài bệnh nhân.
  - + Về mắt: Viêm bờ mi. Gặp ở những người không bảo vệ mắt bằng kính chống tia UV. Phản ứng này biến mất nhanh chóng khi được điều trị.

- + Nhiễm khuẩn: Herpes tái phát.
- + Lupus ban đỏ, pemphigus, pemphigoid có thể tái phát khi chiếu tia UV.
- Tác dụng không mong muốn lâu dài: UVB có ít nguy cơ tác dụng không mong muốn lâu dài khi so với PUVA. Nếu gặp thì thường ở người có tít da I, II [106].
- + Lão hóa da do ánh sáng: Có thể gặp đôi khi...
- + Ung thư da: Mặc dù UVB là một tác nhân gây ung thư đã biết, khả năng gây ung thư của UVB thấp hơn so với PUVA. Tuy nhiên còn thiếu những nghiên cứu tiên cứu để có thể đánh giá rõ ràng hơn nguy cơ gây ung thư của UVB dải hẹp [115].
- + UVB có thể gây ức chế miễn dịch.

#### ***Hiệu quả điều trị:***

UVB dải hẹp có hiệu quả cao trong điều trị vẩy nến, một số nghiên cứu cho thấy hiệu quả tương đương với PUVA trong khi tác dụng không mong muốn ít hơn. Khi so với PUVA uống, Chen và cộng sự cho thấy tỉ lệ bệnh nhân đạt PASI 75 ở những bệnh nhân điều trị UVB dải hẹp và PUVA uống hầu như không có sự khác biệt. Liều chiếu tích lũy cũng như tỉ lệ tái phát cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phương pháp điều trị [116]. Nghiên cứu của T. Markham và cộng sự năm 2000 tiến hành trên 54 bệnh nhân vẩy nến thể mảng được chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm: nhóm 1 gồm 29 bệnh nhân điều trị NBUVB 3 lần/tuần, nhóm 2 gồm 25 người điều trị PUVA uống 2 lần/tuần. Không có sự khác biệt về số lần chiếu, thời gian đạt được sạch tổn thương và thời gian tái phát trung bình ở 2 nhóm ( $p < 0,05$ ) Tác dụng phụ đỏ da, ngứa của 2 phương pháp là như nhau trong khi nhóm PUVA uống có tác dụng phụ như buồn nôn, đau bụng. Các tác giả kết luận NBUVB 3 lần/tuần trong vẩy nến thể mảng có hiệu quả tương tự như PUVA uống 2 lần/tuần [117].

Nghiên cứu mù đôi của Sami S. Yones và cộng sự năm 2005 tiến hành trên 93 bệnh nhân vẩy nến thể mảng mức độ vừa nặng trong đó PUVA 2 lần/tuần là 46 BN, NBUVB 2 lần/tuần là 47 BN. Kết quả: tỉ lệ sạch tổn thương ở nhóm PUVA 84% so với 65% ở nhóm NBUVB với  $p = 0,02$ , số lần chiếu sạch tổn thương của PUVA trung bình 17 lần so với 28,5 lần của NBUVB với  $p < 0,01$ , chỉ 35% duy trì được sạch tổn thương sau 6 tháng ngừng chiếu ở nhóm NBUVB trong khi ở nhóm PUVA là 65% với. Kết luận PUVA 2 lần/tuần hiệu quả hơn NBUVB 2 lần/tuần [118].

Nghiên cứu của Tahir và cộng sự 2004 tiến hành trên 40 bệnh nhân vẩy nến thể mảng mức độ vừa nặng trong đó PUVA 3 lần/tuần là 20 BN, NBUVB 3 lần/tuần là 20 BN. Kết quả: tỉ lệ sạch tổn thương ở nhóm PUVA 85% so với 60% ở nhóm NBUVB với  $p = 0,038$ , số lần chiếu sạch tổn thương của PUVA trung bình 17 lần so với 25,5 lần của NBUVB với  $p = 0,0002$ . Kết luận PUVA 3 lần/tuần hiệu quả hơn NBUVB 3 lần/tuần [119].

Trong một nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp năm 2013 với 41 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng gồm 2416 bệnh nhân vẩy nến điều trị bằng ánh sáng. Trong đó có 9 thử nghiệm sử dụng PASI 75 làm mốc đánh giá hiệu quả và an toàn của NB-UVB đơn trị liệu, cho kết quả 62% bệnh nhân đạt PASI 75. [120]. Trong một nghiên cứu tổng quan khác năm 2012 với 8 thử nghiệm, cho kết quả 70% bệnh nhân đạt PASI 75 với phương pháp chiếu NB-UVB [121].

Nghiên cứu của Hoàng Văn Tâm và cộng sự năm 2015 tiến hành trên 60 bệnh nhân vẩy nến thông thường, trong đó điều trị PUVA 3 lần/tuần là 30 bệnh nhân, điều trị NBUVB 3 lần/tuần là 30 bệnh nhân. Kết quả: tỉ lệ sạch tổn thương là 76,67% ở nhóm điều trị NBUVB, số lần chiếu trung bình sạch tổn thương là 19 lần, thời gian chiếu trung bình đạt sạch tổn thương là 47 ngày. Tỉ lệ bệnh nhân ổn định sau 6 tháng là 47,83% [122].

Khi so sánh với UVB dải rộng, một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng cho kết quả UVB dải hẹp hiệu quả hơn UVB dải rộng trong điều trị vẩy nến các thể khác nhau [116].

Điều trị UVB dải hẹp làm giảm đáng kể lượng thuốc bôi corticoid cần dùng (25%) và các loại thuốc bôi khác như các thuốc bôi chứa dẫn xuất vitamin D (30%) [123].



## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Mục tiêu 1: 56 bệnh nhân vảy nến thể thông thường (vảy nến thể mảng) mức độ vừa và nặng.

Mục tiêu 2: 31 bệnh nhân vảy nến thể thông thường (vảy nến thể mảng) mức độ vừa và nặng sau điều trị NB-UVB đạt PASI75

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán

- Lâm sàng: bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng điển hình của vảy nến (mảng dát đỏ ranh giới rõ, nổi cộm, màu đỏ tươi, trên có vảy da trắng dễ bong).
- Mô bệnh học: Các bệnh nhân có xét nghiệm mô bệnh học chẩn đoán vảy nến.

##### 2.1.2. Lựa chọn bệnh nhân

	<i>Tiêu chuẩn lựa chọn</i>	<i>Tiêu chuẩn loại trừ</i>
Mục tiêu 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bệnh nhân <math>\geq 16</math> tuổi</li> <li>- Có chỉ số mức độ nặng của vảy nến là PASI <math>\geq 10</math></li> <li>- Đồng ý tham gia nghiên cứu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Không tuân thủ quy trình nghiên cứu</li> <li>- Phụ nữ có thai, đang cho con bú</li> <li>- Dùng các thuốc tăng nhạy cảm ánh sáng</li> <li>- Bệnh lý liên quan đến ánh sáng (các bệnh nặng lên bởi ánh sáng như lupus ban đỏ, viêm da cơ, viêm da tiếp xúc ánh sáng...)</li> <li>- Tiền sử cá nhân và gia đình có ung thư da</li> <li>- Bệnh nhân có tiền sử điều trị vảy nến bằng corticoid, methotrexate, vitamin A acid, các thuốc ức chế miễn dịch đường toàn thân trong thời gian 3 tháng trước khi nghiên cứu</li> </ul>
Mục tiêu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Các bệnh nhân thỏa mãn mục tiêu 1</li> <li>- Đạt PASI 75 sau điều trị</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bệnh nhân không đồng ý làm xét nghiệm cytokine</li> <li>- Các mẫu huyết thanh được lấy không chuẩn hoặc việc lưu huyết thanh không đảm bảo kỹ thuật</li> </ul>

## **2.2. Địa điểm, thời gian nghiên cứu**

### **2.2.1. Địa điểm thực hiện**

- Phòng khám Chuyên đề thuộc khoa Khám bệnh, nay thuộc Khoa Điều trị nội trú ban ngày, Bệnh viện Da liễu Trung ương;
- Khoa Điều trị bệnh da nam giới là đơn vị phụ trách chiếu UVB, nay thuộc Khoa Điều trị nội trú ban ngày, Bệnh viện Da liễu Trung ương;
- Khoa Sinh hóa – Huyết học – Miễn dịch – Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Da liễu Trung ương.

### **2.2.2. Thời gian nghiên cứu**

- Thời gian thu nhận bệnh nhân và thu thập số liệu từ tháng 1/2017 đến tháng 6/2019.
- Thời gian phân tích số liệu, viết luận án từ tháng 7/2019 đến tháng 6/2021.

## **2.3. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.3.1. Thiết kế nghiên cứu**

- Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng.

### **2.3.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu**

#### **2.3.2.1. Cỡ mẫu mục tiêu 1**

Sử dụng công thức ước lượng một tỷ lệ:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 P(1 - P)}{d^2}$$

Với: - độ tin cậy  $\alpha = 0,05 \Rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

-  $P = 65\%$ : tỷ lệ đạt PASI 75 ước tính từ các nghiên cứu trước đó

-  $d = 0,13$ : khoảng sai lệch mong muốn

Từ công thức trên tính được cỡ mẫu cho mục tiêu 1 là  $n = 52$  bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu có 56 bệnh nhân tham gia toàn bộ quá trình điều trị.

### 2.3.2.2. Cỡ mẫu mục tiêu 2

Sử dụng công thức ước lượng giá trị trung bình:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{s^2}{d^2}$$

Với: - Độ tin cậy  $\alpha = 0,05 \Rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

- s: độ lệch chuẩn. Theo nghiên cứu của H. Takahashi (2009), nồng độ IL-17 trung bình đo được trong nhóm bệnh là  $79,4 \pm 6,61$  pg/ml [62], do đó chọn giá trị  $s = 6,61$

-  $d = 2,4$ : khoảng sai lệch cho phép

Từ công thức trên tính được cỡ mẫu cho mục tiêu 2 là  $n = 29$  bệnh nhân. Trên thực tế, nhóm nghiên cứu làm xét nghiệm nồng độ các cytokine huyết thanh cho 31 bệnh nhân đạt PASI 75 trước và sau điều trị dựa trên 2 lý do (1) cỡ mẫu cho nghiên cứu lâm sàng  $n=31$  là đủ cung cấp kết quả tin cậy và (2) hạn chế về kinh phí xét nghiệm.

### 2.3.2.3. Phương pháp chọn mẫu:

- *Mục tiêu 1*: Chọn mẫu thuận tiện. Trong giai đoạn nghiên cứu từ tháng 1/2017 đến tháng 6/2019 có khoảng gần 300 bệnh nhân vảy nến thể thông thường mức độ vừa và nặng được khám, điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương. Dựa trên tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ đã nêu trên, chúng tôi đã lựa chọn được 62 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu, nhưng có 6 bệnh nhân vì lý do cá nhân, không tuân thủ được liệu trình 3 lần/tuần đến điều trị, dùng thêm thuốc khác khi chưa hoàn thành phác đồ điều trị..., chúng tôi tôn trọng quyền của bệnh nhân và đưa ra khỏi nghiên cứu bất cứ khi nào bệnh nhân muốn sau khi đã được tư vấn về quá trình nghiên cứu. Chúng tôi cũng thấy rằng việc có 6/62 chiếm 9,68% bệnh nhân không hoàn thành quá trình nghiên cứu vẫn nằm trong phạm vi dưới tỷ lệ 15% cho phép theo quy định của nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng mà kết quả nghiên cứu không bị ảnh hưởng.

Do đó chúng tôi tiến hành phân tích mục tiêu 1 trên cỡ mẫu nghiên cứu là 56 bệnh nhân.

– **Mục tiêu 2:** *Chọn mẫu ngẫu nhiên đơn. Trong số 56 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu ở mục tiêu 1, chỉ có 43 bệnh nhân điều trị đạt PASI75, đủ tiêu chuẩn lựa chọn cho mục tiêu 2, được lấy mẫu lưu huyết thanh. Do hạn chế về kinh phí, chúng tôi sử dụng kỹ thuật chọn mẫu ngẫu nhiên đơn để chọn ra 31 bệnh nhân từ 43 bệnh nhân để tiến hành xét nghiệm định lượng các cytokine trước và sau điều trị, nên chúng tôi tiến hành phân tích mục tiêu 2 trên cỡ mẫu là 31 bệnh nhân.*

### **2.3.3. Các bước tiến hành**

2.3.3.1. *Đánh giá kết quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng bằng UVB 311nm*

#### **Trước điều trị:**

- Nghiên cứu viên khám lâm sàng và lựa chọn các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu.
- Bệnh nhân được giải thích về nghiên cứu, đồng ý tham gia và ký phiếu chấp thuận điều trị.
- Làm bệnh án nghiên cứu: thu thập thông tin theo mẫu bệnh án.
- Nghiên cứu viên đánh giá điểm PASI và thang điểm DLQI trước điều trị.
- Xét nghiệm tiến hành trước điều trị:
  - + Sinh hóa: Glucose, triglyceride, cholesterol, ure, creatinin, bilirubin toàn phần, bilirubin trực tiếp, GOT, GPT;
  - + Công thức máu;
  - + Chuyên bệnh nhân khám chuyên khoa mắt: kiểm tra thủy tinh thể và đáy mắt.
- Xác định liều đo da tối thiểu bằng máy Medisun Gigatest 1 UVB 311nm, có 5 cửa sổ chiếu có đường kính giống nhau là 1 cm nhưng với các mức

năng lượng khác nhau, theo hướng dẫn của hãng, mỗi lần đo liều MED cho tỳ da III, IV chúng ta tiến hành bằng cách cho chiếu 2 lượt, lượt 1 chiếu 2 phút, lượt 2 chiếu 3 phút với tổng cộng 10 ô chiếu. Ứng với mỗi vị trí chiếu, máy sẽ cho liều NB-UVB khác nhau, lượt thứ 1 có 5 vị trí với mức năng lượng tương ứng là vị trí (1) - 120, (2) - 240, (3) - 400, (4) - 500, (5) - 700 mJ/cm<sup>2</sup>, lượt thứ 2 có 5 vị trí với mức năng lượng tương ứng là vị trí (6) - 160, (7) - 320, (8) - 460, (9) - 600, (10) - 800 mJ/cm<sup>2</sup>. Vị trí đo liều MED được chiếu tại những vùng cơ thể bệnh nhân ít tiếp xúc với ánh sáng như lưng, mông, đùi, mặt trong cánh cẳng tay... Đọc kết quả sau 24 giờ, vị trí nào gây ra đỏ da tối thiểu thì giá trị đó chính là MED.



**Hình 2.1: Bệnh nhân trước và sau 24 giờ sau đo liều MED bằng máy Medisun Gigatest 1 UVB 311nm. Liều MED đọc tại ô số 3 là 400mJ/cm<sup>2</sup>.**

**Tiến hành điều trị:** Quy trình điều trị - dựa theo Phototherapy treatment protocols 2005 [114]:

- Chiếu 3 lần/tuần theo lịch thứ 2/4/6 hoặc thứ 3/5/7.
- Liều chiếu dựa vào liều đỏ da tối thiểu MED. Liều khởi đầu 50% MED. Sau đó nếu không đỏ da, sẽ tăng liều như sau:
  - + Lần điều trị từ 2 - 20: mỗi lần tăng 10% liều MED.
  - + Từ lần thứ 21: liều chiếu phụ thuộc vào đánh giá đáp ứng điều trị, tác dụng phụ và không vượt quá 4 lần liều MED.
  - + Liều của lần điều trị tiếp theo nếu bỏ lỡ 1 lần điều trị quá 3 ngày, cụ thể:
    - Từ 4-7 ngày: giữ nguyên liều điều trị trước đó
    - Từ 1-2 tuần: liều chiếu giảm 25% so với liều điều trị trước đó
    - Từ 2-3 tuần: liều chiếu giảm 50% so với liều điều trị trước đó
    - Từ 4 tuần trở lên: bắt đầu điều trị lại từ đầu theo liều MED.
- Trong suốt quá trình chiếu bệnh nhân đeo kính bảo vệ mắt và lấy quần áo che bộ phận sinh dục.



**Hình 2.2: Kính bảo vệ mắt khi chiếu NB-UVB**

- Sau khi chiếu bệnh nhân sử dụng dưỡng ẩm Vaseline.
- Sau chiếu hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời.
- Nếu có đỏ da: Phân loại mức độ và xử trí theo hướng dẫn dưới đây.

**Bảng 2.1: Phân loại mức độ đỏ da và cách xử trí**

<b>Mức độ</b>	<b>Đặc điểm</b>	<b>Xử trí</b>
Độ 1	Đỏ da nhẹ, không đau, mất đi trong vòng 24 giờ	Giữ nguyên liều chiếu ở lần chiếu tiếp theo
Độ 2	Đỏ da vừa, đau nhẹ	Theo dõi 02-03 ngày mà giảm đỏ thì tiếp tục chiếu với liều giảm 20% so với chiếu trước đó Bôi corticoid điều trị tác dụng phụ
Độ 3	Đỏ da rõ, đau, phù, mất đi khoảng sau 1 tuần	Dừng chiếu và điều trị tác dụng phụ cho đến khi phục hồi thì tiếp tục chiếu với liều giảm 20% so với chiếu trước đó
Độ 4	Giống độ 3 nhưng hình thành mụn nước, bong nước	Dừng chiếu và điều trị tác dụng phụ cho đến khi phục hồi thì tiếp tục chiếu với liều giảm 20% so với chiếu trước đó

**Đánh giá lâm sàng các lần chiếu:**

- Đánh giá chỉ số PASI và % giảm điểm PASI so với ban đầu.
- Đánh giá tác dụng phụ (đỏ da, ngứa...) của lần chiếu trước đó.
- Chuyển bệnh nhân chiếu tia nếu đủ tiêu chuẩn tiếp tục tham gia nghiên cứu.
- Xử trí các biến chứng nếu có, cho bệnh nhân dừng nghiên cứu nếu cần.

**Thời điểm kết thúc nghiên cứu:** Các bệnh nhân đạt PASI 75 hoặc điều trị chiếu UVB dải hẹp đủ 36 buổi.

- Nếu bệnh nhân không đạt PASI 75 sau 36 lần chiếu, ngừng chiếu tia UV và chuyển sang phương pháp điều trị toàn thân khác.
- Nếu bệnh nhân đạt PASI 75 ở thời điểm bất kỳ sẽ được chuyển phác đồ điều trị duy trì.
- Bệnh nhân muốn ngừng tham gia nghiên cứu, không tuân thủ phác đồ hoặc tự sử dụng thêm một phương pháp/thuốc điều trị khác trong quá trình chiếu sẽ được ra khỏi nghiên cứu.

- Đánh giá:
  - + Chỉ số PASI, tác dụng phụ (đỏ da, ngứa...) của lần chiếu trước đó.
  - + Đánh giá lại thang điểm DLQI.
  - + Cho bệnh nhân làm lại xét nghiệm sinh hóa máu và công thức máu.

**Điều trị duy trì:** khi bệnh nhân đạt PASI 75

- Một lần/tuần trong 4 tuần: giữ nguyên liều liên trước đó.
- Một lần/tuần trong 4 tuần tiếp: giảm 25% liều.
- Một lần/tuần: giảm 50% liều.

**Theo dõi điều trị**

**- Tác dụng không mong muốn**

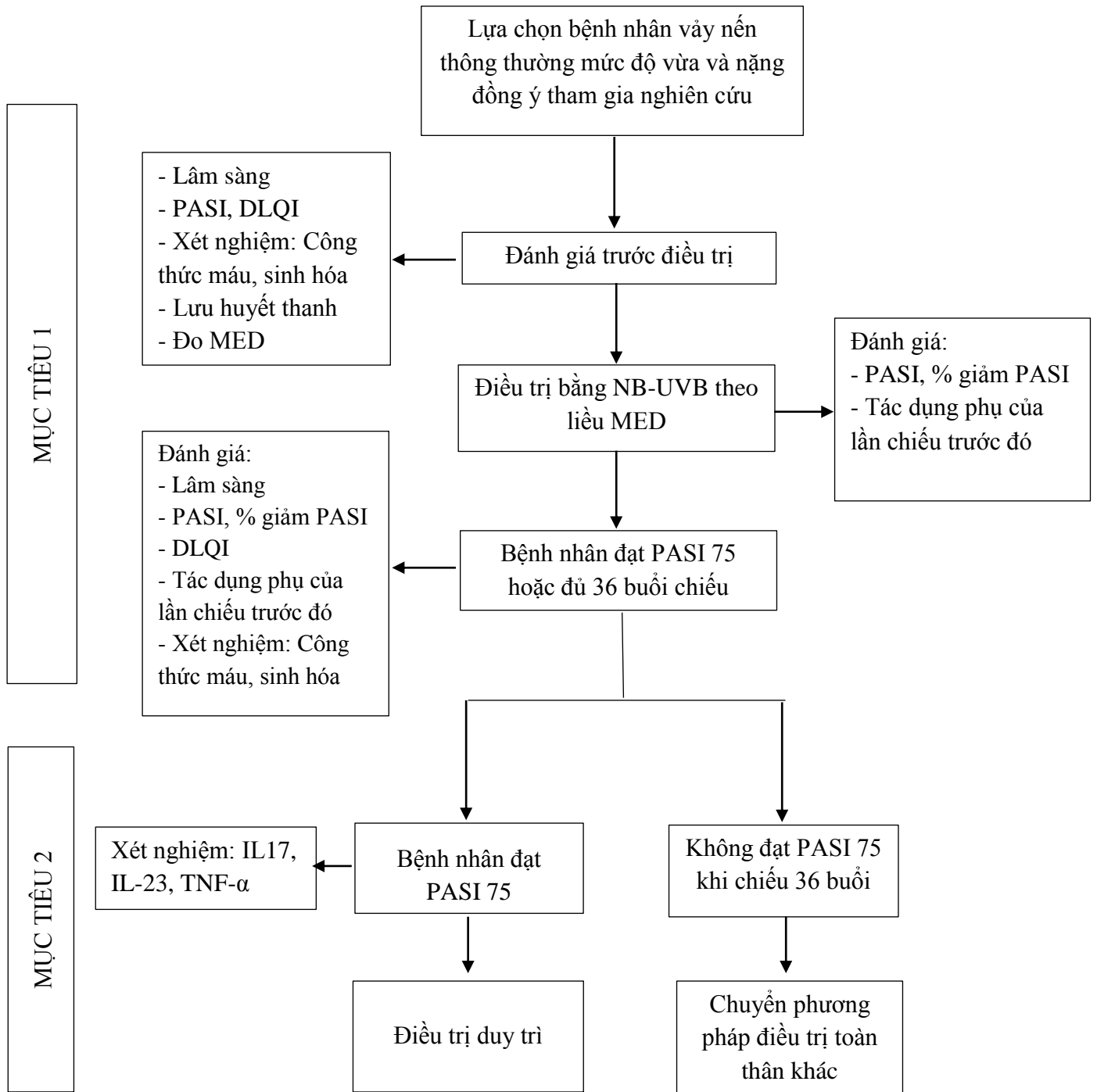
- + Tại chỗ: Trước khi chiếu lần tiếp theo, hỏi bệnh nhân các triệu chứng ngứa, rát tại tổn thương so với lần chiếu trước. Khám da và phân loại, xử trí như bảng 3.1, đánh giá tình trạng tăng sắc tố các vùng điều trị.
- + Toàn thân: Bệnh nhân được lấy máu lần 2 sau khi kết thúc nghiên cứu để đánh giá các tác dụng không mong muốn toàn thân.

*2.3.3.2. Thay đổi nồng độ IL-17, IL-23 và TNF- $\alpha$  trong huyết thanh bệnh nhân vảy nến mức độ vừa và nặng trước và sau điều trị bằng UVB 311nm khi đạt PASI75*

- Các bệnh nhân thuộc mục tiêu 1.
- Lưu huyết thanh lần 1: trước điều trị, bệnh nhân được lấy 4ml máu vào ống không có chất chống đông. Tiến hành tách huyết thanh: các mẫu máu được đặt vào giá ở nhiệt độ phòng 10-20 phút, sau đó được ly tâm 20 phút với tốc độ 2000-3000 vòng/phút, tách chiết huyết thanh và bảo quản trong tủ lạnh chuyên dụng ở nhiệt độ -80°C.
- Tiến hành điều trị bệnh nhân vảy nến thông thường bằng chiếu NB-UVB theo phác đồ nghiên cứu đến khi bệnh nhân đạt PASI 75 thì tiến hành lưu huyết thanh lần 2 với tiêu chuẩn lựa chọn là những bệnh nhân tuân thủ tốt quá trình điều trị cũng như việc lấy và lưu huyết thanh đảm bảo đúng yêu cầu kỹ thuật.



- Định lượng nồng độ IL-17, IL-23 và TNF- $\alpha$  trước và sau khi kết thúc điều trị cho 31 bệnh nhân đạt PASI 75 được chọn theo kế hoạch nghiên cứu.



*Sơ đồ 2.1: Quy trình nghiên cứu*

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

<b>Biến số</b>	<b>Định nghĩa</b>	<b>Loại biến số</b>	<b>Kỹ thuật thu thập</b>	<b>Công cụ thu thập</b>
Tuổi	Tuổi tính theo năm dương lịch	Định lượng – rời rạc	Phỏng vấn	Bệnh án nghiên cứu
Giới tính	Nam/ Nữ	Định tính – nhị phân	Phỏng vấn	Bệnh án nghiên cứu
Thời gian bị bệnh	Tính theo năm dương lịch	Định lượng – rời rạc	Phỏng vấn	Bệnh án nghiên cứu
Tuổi khởi phát	1. < 40 2. ≥ 40	Định tính – danh mục	Phỏng vấn	Bệnh án nghiên cứu
Tiền sử dùng thuốc	Có/không	Định tính – nhị phân	Phỏng vấn	Bệnh án nghiên cứu
Tiền sử trước điều trị (dị ứng, gia đình, mắc bệnh lý khác)	Có/không	Định tính – nhị phân	Phỏng vấn	Bệnh án nghiên cứu
Các yếu tố khởi phát bệnh (stress, rượu bia, thuốc lá...)	Có/không	Định tính – nhị phân	Phỏng vấn	Bệnh án nghiên cứu
BMI	= CN/CC <sup>2</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	Định lượng – liên tục	Đo	Máy tính

Phân loại BMI	1. Gầy (< 18,5) 2. Bình thường (18,5 – 22,9) 3. Quá cân (23 – 24,9) 4. Béo phì độ I (25 – 29,9) 5. Béo phì độ II ( $\geq 30$ )	Định tính – danh mục	Khám lâm sàng	Bệnh án nghiên cứu
Vòng bụng	Cm	Định lượng – liên tục	Đo	Thước dây
Phân loại vòng bụng	1. Cao (nam $\geq 90$ cm, nữ $\geq 80$ cm) 2. Bình thường	Định tính – phân loại	Đo	Bệnh án nghiên cứu
Huyết áp	mmHg	Định lượng – rời rạc	Đo	Huyết áp kế
Phân loại huyết áp	1. Cao (HATĐ $\geq$ 140mmHg và/hoặc HATT $\geq 90$ mmHg) 2. Bình thường	Định tính – phân loại	Đo	Bệnh án nghiên cứu
Tổn thương kèm theo (móng, khớp, niêm mạc)	Có/không	Định tính – nhị phân	Phỏng vấn	Bệnh án nghiên cứu
Triệu chứng cơ năng (ngứa, nóng rát, đau nhức)	Có/không	Định tính – nhị phân	Phỏng vấn	Bệnh án nghiên cứu

Chỉ số xét nghiệm	Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, sinh hóa máu	Định lượng – liên tục	Đo	Máy xét nghiệm
PASI	Mức độ nặng vảy nến	Định lượng – liên tục	Khám lâm sàng	Bệnh án nghiên cứu
Mức độ bệnh theo điểm PASI	1. Nhẹ (< 10) 2. Vừa (10 - < 20) 3. Nặng ( $\geq 20$ )	Định tính – danh mục	Khám lâm sàng	Bệnh án nghiên cứu
DLQI	Điểm chất lượng cuộc sống	Định lượng – rời rạc	Phỏng vấn	Bệnh án nghiên cứu
Mức độ ảnh hưởng chất lượng cuộc sống theo DLQI	1. Không (0 - 1) 2. Ít (2 - 5) 3. Vừa (6 - 10) 4. Nhiều (11 - 20) 5. Rất nhiều (21 - 30)	Định tính – danh mục	Khám lâm sàng	Bệnh án nghiên cứu
Liều chiếu	mJ/cm <sup>2</sup>	Định lượng – rời rạc	Máy chiếu NB-UVB	Bệnh án nghiên cứu
Số lần chiếu		Định lượng – rời rạc	Khám lâm sàng	Bệnh án nghiên cứu
Tác dụng không mong muốn	1. Bỏng da 2. Ngứa 3 Tăng sắc tố	Định tính – danh mục	Khám lâm sàng	Bệnh án nghiên cứu
Chỉ số cytokine	Nồng độ IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$ (pg/ml) trong huyết thanh	Định lượng – liên tục	Đo	Máy xét nghiệm

### 2.3.5. Vật liệu và các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

#### 2.3.5.1. Vật liệu nghiên cứu

- Buồng chiếu UVB Medisun<sup>®</sup> 2800 Innovation do hãng SCHULZE & BÖHM của Đức sản xuất;
- Máy đo liều MED: Medisun Gigatest 1 UVB-311 do hãng SCHULZE & BÖHM của Đức sản xuất;
- Máy ảnh kỹ thuật số độ phân giải cao để chụp ảnh BN trước và sau điều trị;
- Máy tính/Bảng tính PASI;
- Kem dưỡng ẩm Vaseline;
- Kính bảo vệ mắt, dụng cụ che chắn vùng sinh dục cho bệnh nhân;
- Sinh phẩm xét nghiệm, hóa chất, vật tư tiêu hao;
- Máy móc thực hiện các xét nghiệm cần thiết;
- Hồ sơ nghiên cứu gồm:
  - + Phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu (Phụ lục 01)
  - + Bệnh án nghiên cứu (Phụ lục 02)
  - + Phiếu điều trị (Phụ lục 03)
  - + Quy trình điều trị bằng UVB 311nm (Phụ lục 04)



**Hình 2.3: Máy Medisun Gigatest 1 UVB-311 được sử dụng đo liều MED trong nghiên cứu**



**Hình 2.4: Sử dụng Máy Medisun Gigatest 1 UVB-311 đo liều MED**



**Hình 2.5: Buồng chiếu tia UVB Medisun<sup>®</sup> 2800 Innovation được sử dụng chiếu UVB 311nm trong nghiên cứu**

### 2.3.5.2. Các kỹ thuật ứng dụng trong nghiên cứu

#### \* Cách đánh giá mức độ bệnh vẩy nến

##### – Cách tính chỉ số PASI

$$\text{PASI} = 0,1\text{Ah} (\text{E} + \text{T} + \text{S}) + 0,2\text{Aa} (\text{E} + \text{T} + \text{S}) + 0,3\text{At} (\text{E} + \text{T} + \text{S}) + 0,4\text{Al} (\text{E} + \text{T} + \text{S}).$$

Trong đó:

- + Ah, Aa, At, Al tương ứng diện tích vùng đầu, chi trên, thân mình, chi dưới bị tổn thương;
  - + E – erythema: mức độ đỏ da;
  - + S – scaliness: mức độ bong vảy;
  - + T – thickness: mức độ dày da.
- Chỉ số PASI cao nhất là 72 điểm.
- Đánh giá mức độ bệnh theo chỉ số PASI:
- + < 10 điểm : vẩy nến thể nhẹ
  - + 10 - < 20 : vẩy nến thể vừa
  - + ≥ 20: vẩy nến thể nặng.
- Đánh giá về hiệu quả điều trị vẩy nến bằng chiếu NB-UVB qua % giảm điểm PASI theo công thức của Heng-Leong Chan năm 1993 [8]:

$$\text{PASI}\% = [(\text{PASI trước điều trị} - \text{PASI sau điều trị}) / \text{PASI trước điều trị}] \times 100$$

**Bảng 2.2. Đánh giá kết quả điều trị theo chỉ số PASI**

STT	Chỉ số PASI [124]	Đánh giá hiệu quả
1	PASI đạt giảm ≥90% - PASI 90	Rất tốt (lý tưởng)
2	<b>PASI đạt giảm ≥75% - PASI 75</b>	<b>Tốt (Mốc nghiên cứu)</b>
3	PASI đạt giảm ≥50% - PASI 50	Khá (Có hiệu quả)
4	PASI đạt giảm < 50%	Không hoặc kém hiệu quả

\* Bảng điểm đánh giá chất lượng cuộc sống (DLQI)

**Bảng 2.3. Bảng điểm đánh giá chất lượng cuộc sống (DLQI)**

Câu hỏi	Điểm
Tuần qua, bạn thấy da ngứa, đau, nhức, nhức nhiều như thế nào?	
Tuần qua, bạn cảm thấy bối rối hay mặc cảm về bệnh da như thế nào?	
Tuần qua, vảy nến đã làm trở ngại đến cuộc sống hàng ngày của bạn như thế nào?	
Tuần qua, vảy nến ảnh hưởng như thế nào đến trang phục của bạn (kiểu dáng, kích cỡ, màu sắc)?	
Tuần qua, mức độ ảnh hưởng của vảy nến đến các hoạt động xã hội hay giải trí của bạn?	
Tuần qua, vảy nến đã khiến bạn khó khăn như thế nào trong hoạt động thể thao?	
Tuần qua, vảy nến có khiến bạn phải nghỉ làm hay nghỉ học?	
Tuần qua, vảy nến có gây trở ngại trong các mối quan hệ: vợ/chồng, bạn bè?	
Tuần qua, vảy nến ảnh hưởng đến đời sống tình dục của bạn như thế nào?	
Tuần qua, vấn đề điều trị vảy nến gây ảnh hưởng đến cuộc sống của bạn như thế nào?	
Tổng	

\* Cách cho điểm:

0: Không liên quan                      1: Ít                      2. Nhiều                      3: Rất nhiều

– Đánh giá mức độ ảnh hưởng theo DLQI:

- + Không (0 - 1)
- + Ít (2 – 5)
- + Vừa (6 – 10)
- + Nhiều (11 – 20)
- + Rất nhiều (21 – 30)



– Theo đồng thuận châu Âu 2011 mục tiêu điều trị trong vảy nến:  $DLQI \leq 5$  [125].

\* *Xét nghiệm các cytokine huyết thanh*: Xét nghiệm định lượng IL-17, IL-23, TNF $\alpha$  trong máu bằng ELISA

- **Nguyên lý**: Dựa trên sự kết hợp giữa kháng nguyên-kháng thể trong đó kháng thể được gắn với một loại enzym. Khi cho thêm cơ chất thích hợp vào phản ứng, enzym sẽ thủy phân thành chất có màu. Sự xuất hiện màu chứng tỏ đã xảy ra phản ứng đặc hiệu giữa kháng nguyên-kháng thể và thông qua cường độ màu để biết được nồng độ kháng thể hoặc kháng nguyên cần phát hiện.

- **Thiết bị và vật liệu**:

- + Thiết bị: dàn máy ELISA BIOTEK.
- + Bệnh phẩm: huyết thanh, huyết tương chống đông bằng EDTA hoặc Heparin.
- + Hoá chất: Các bộ KIT làm ELISA của hãng abcam của Mỹ: với IL-17: Human IL-17 ELISA kit (Interleukin-17), với IL-23: Human IL-23 ELISA kit (Interleukin-23); với TNF $\alpha$ : Human TNF $\alpha$  ELISA kit (Tumor necrosis factor  $\alpha$ ).



**Hình 2.6: Dàn máy ELISA BIOTEK dùng trong nghiên cứu**



**Hình 2.7: Bộ KIT làm ELISA trong nghiên cứu**

**Quy trình thực hiện ELISA IL-17 (16 bước):**

- + Xác định số lượng đĩa ELISA cần thiết bằng tổng số lượng mẫu cộng giếng trống và chuẩn hoá.
- + Rửa đĩa ELISA hai lần với khoảng 400µL dung dịch wash buffer vào mỗi giếng, lưu dung dịch wash buffer từ 10 - 15 giây trước khi hút. Cần thận không làm tràn xước bề mặt của đĩa ELISA.
- + Sau bước rửa cuối cùng, đổ sạch các giếng và gỡ nhẹ đĩa ELISA lên miếng thấm hoặc khăn giấy để loại bỏ wash buffer dư thừa. Sử dụng các đĩa ELISA ngay sau khi rửa. Ngoài ra, các đĩa ELISA có thể được đặt úp ngược trên giấy thấm ướt không quá 15 phút đồng thời không cho phép để các giếng bị khô.
- + Hút 100µL mỗi độ pha loãng tiêu chuẩn vào các giếng thích hợp, bao gồm không có protein chứng.
- + Hút 50µL dung dịch pha loãng mẫu vào mỗi giếng.
- + Hút 50µL của mỗi mẫu vào mỗi giếng.
- + Hút 50µL dung dịch biotin conjugate vào mỗi giếng.
- + Che phủ bằng màng dính và ủ ở nhiệt độ phòng (18°C - 25°C) trong 2 giờ (có thể ủ đĩa ELISA trên máy lắc ở tốc độ 400 vòng/phút).
- + Loại bỏ màng dính và giếng trống. Rửa đĩa ELISA 4 lần như bước 2.
- + Thêm 100µL streptavidin-HRP vào các giếng.
- + Che phủ bằng màng dính và ủ ở nhiệt độ phòng (18°C - 25°C) trong 1 giờ (có thể ủ đĩa ELISA trên máy lắc ở tốc độ 400 vòng/phút).
- + Loại bỏ màng dính và giếng trống. Rửa đĩa ELISA 4 lần theo bước 2.
- + Thêm 100µL dung dịch chất nền TMB vào tất cả các giếng.
- + Ủ các đĩa ELISA ở nhiệt độ phòng (18°C - 25°C) trong 10 phút. Tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mạnh.
- + Dừng phản ứng enzyme bằng cách thêm 100 µL dung dịch stop solution vào mỗi giếng.
- + Đọc độ hấp thụ của từng đĩa ELISA trên máy quang phổ sử dụng 450nm làm bước sóng chính (bước sóng 620nm để tham chiếu (610-650nm)).

**Quy trình ELISA IL-23 (11 bước):**

- + Trước khi thực hiện, trộn tất cả các thuốc thử và không tạo ra bọt trong lọ.
- + Xác định số lượng đĩa ELISA cần thiết.
- + Thêm 100 $\mu$ L mẫu tiêu chuẩn pha các nồng độ khác nhau và các mẫu vào các giếng.
- + Thêm 50 $\mu$ L dung dịch anti IL-23 biotinylated vào các giếng.
- + Đậy nắp và ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng (18 - 25°C).
- + Rửa 3 lần với 0,3ml dung dịch wash buffer
- + Thêm 100 $\mu$ L dung dịch Streptavidin-HRP vào các giếng. Đậy nắp lại và ủ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút.
- + Rửa 3 lần với 0,3ml dung dịch wash buffer
- + Thêm 100 $\mu$ L dung dịch chất nền Chromogen TMB vào từng giếng và ủ trong bóng tối trong 10-20 phút ở nhiệt độ phòng. Tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng bằng cách bọc tấm bằng giấy nhôm.
- + Thêm 100 $\mu$ L dung dịch stop reagent vào mỗi giếng. Kết quả phải được đọc ngay sau khi thêm dung dịch stop reagent, nếu đĩa ELISA được lưu trữ ở 2-8°C trong bóng tối thì có thể đọc trong vòng 1 giờ.
- + Đọc độ hấp thụ của từng giếng trên máy quang phổ sử dụng 450nm làm bước sóng chính và bước sóng 620nm (từ 610nm đến 650nm) làm bước sóng tham chiếu.

**Quy trình ELISA TNF $\alpha$  (12 bước):**

- + Trước khi thực hiện trộn tất cả các thuốc thử và không tạo ra bọt trong lọ.
- + Xác định số lượng đĩa ELISA cần thiết.
- + Thêm 100 $\mu$ L mẫu tiêu chuẩn vào các giếng.
- + Thêm 100 $\mu$ L mẫu và dung dịch chứng vào các giếng.

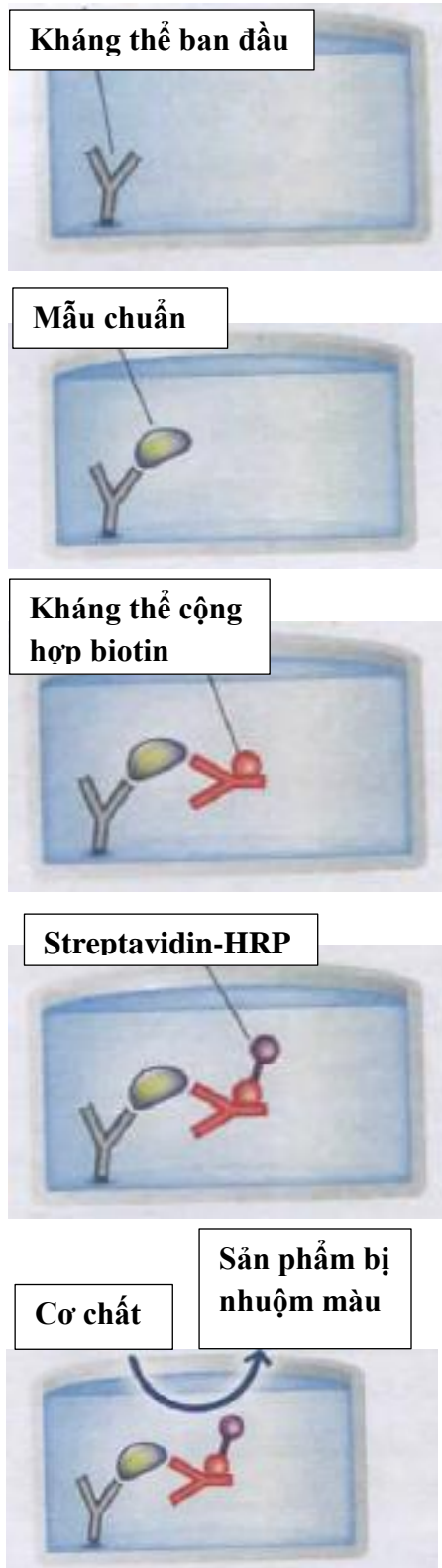
- + Thêm 50 $\mu$ L kháng TNF  $\alpha$  gắn biotin vào các giếng.
- + Đậy nắp và ủ trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng (18 - 25°C).
- + Rửa 3 lần với 0,3ml dung dịch wash buffer.
- + Thêm 100 $\mu$ L dung dịch Streptavidin-HRP vào các giếng. Đậy nắp lại và ủ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút.
- + Rửa 3 lần với 0,3ml dung dịch wash buffer.
- + Thêm 10  $\mu$ L dung dịch chất nền chromogen TMB vào từng giếng và ủ trong bóng tối trong 12-15 phút ở nhiệt độ phòng. Tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng bằng cách bọc tấm bằng giấy nhôm.
- + Thêm 100 $\mu$ L stop reagent vào mỗi giếng. Đọc kết quả ngay sau khi thêm stop reagent hoặc nếu đĩa ELISA được lưu trữ ở 2-8°C trong bóng tối thì có thể giữ trong 1 giờ.
- + Đọc độ hấp thụ của từng giếng trên máy quang phổ sử dụng 450nm làm bước sóng chính và bước sóng 620nm (từ 610nm đến 650nm) làm bước sóng tham chiếu.

- **Nhận định kết quả:** Đọc kết quả dựa theo đường chuẩn để đo mật độ quang và tính nồng độ của mẫu dựa vào đường chuẩn của lần chạy đó.

Độ nhạy của kit ELISA Abcam:

- + IL-17: phát hiện được từ nồng độ 0,5 pg/ml.
- + IL-23: phát hiện được từ nồng độ 0 pg/ml.
- + TNF $\alpha$ : phát hiện được từ nồng độ < 8 pg/ml.

- **Nơi tiến hành:** Khoa Sinh hóa - Huyết học - Miễn dịch - Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Da liễu Trung ương



Chuẩn bị tất cả thuốc thử, mẫu thử và mẫu chuẩn theo hướng dẫn

Đưa mẫu chuẩn hoặc mẫu thử vào mỗi giếng để sử dụng

Thêm kháng thể kháng cytokine (IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$ ) của người cộng hợp Biotin vào các giếng thích hợp. Ủ khay này.

Rửa và thêm cộng hợp Streptavidin-HRP vào các giếng thích hợp. Ủ tại nhiệt độ phòng.

Rửa và thêm cơ chất nhuộm màu chromogen TMB vào mỗi giếng. Ủ, tránh tiếp xúc ánh sáng. Thêm Dung dịch Stop vào mỗi giếng. Đọc kết quả ngay lập tức bằng máy quang phổ

**Sơ đồ 2.2: Nguyên lý kỹ thuật ELISA**

## 2.4. Xử lý số liệu

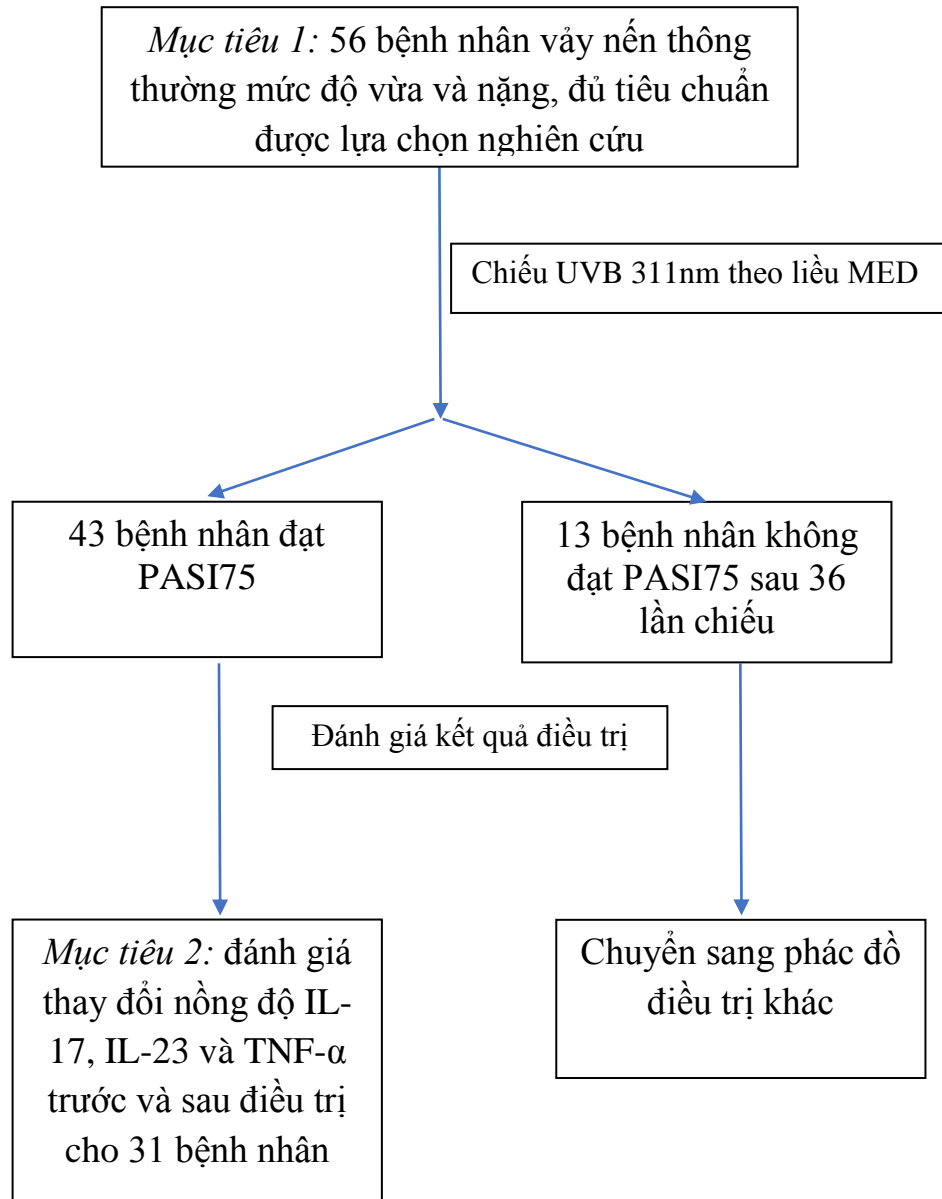
- Số liệu được mã hóa và xử lý theo chương trình Stata 14.0.
- Đơn vị nhỏ nhất trong các phân tích: bệnh nhân.
- Các số liệu định lượng được biểu hiện dưới dạng:  $\bar{X} \pm SD$ .
- Các số liệu định tính được biểu hiện dưới dạng tỉ lệ phần trăm.
- Kiểm định so sánh:
  - + Đối với biến định tính sử dụng test so sánh  $\chi^2$ . Trong trường hợp có trên 20% số ô có tần số mong đợi nhỏ hơn 5 thì sử dụng Fisher's exact test.
  - + Đối với biến định lượng phân bố chuẩn so sánh các giá trị bằng t – test, phân bố không chuẩn so sánh các giá trị bằng Kruskal-Wallis test, so sánh ghép cặp với biến không chuẩn bằng test Wilcoxon.
  - + Đánh giá tương quan của 2 biến định lượng: Linear Regression Analysis.
  - + Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ , độ tin cậy 95%.

## 2.5. Sai số và biện pháp khắc phục:

- Để tránh sai số do đối tượng nghiên cứu bỏ cuộc hoặc không tuân thủ theo liệu trình điều trị, nhóm nghiên cứu tổ chức việc nhắc lịch bệnh nhân đến đúng hẹn theo từng khung giờ.
- Tránh sai số trong việc thu thập số liệu, nghiên cứu sinh cùng các nghiên cứu viên của bệnh viện được tập huấn thống nhất chẩn đoán bệnh, đánh giá thể bệnh, các chỉ số lâm sàng, cách thức thu thập số liệu, thông tin bệnh nhân trong quá trình nghiên cứu.
- Tránh sai số trong quá trình làm xét nghiệm, khoa xét nghiệm định kỳ hiệu chuẩn, hiệu chỉnh các thiết bị, máy móc và dụng cụ xét nghiệm, kỹ thuật viên có nhiều kinh nghiệm, được đào tạo và thực hiện theo quy trình xét nghiệm đã được phê duyệt bởi cơ sở uy tín.

## **2.6. Đạo đức trong nghiên cứu**

- Nghiên cứu đã được cấp Chứng nhận chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học tại Trường Đại học Y Hà Nội số 190/HĐĐĐĐHYHN ngày 14/4/2016.
- Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Da liễu Trung ương là cơ sở nhà nước đầu ngành về khám, điều trị và nghiên cứu bệnh da liễu, được thực hiện với sự phối hợp của cán bộ y tế tại đơn vị và sự đồng ý của bệnh nhân.
- Các thông tin của bệnh nhân và tình trạng bệnh của họ được ghi nhận, sử dụng theo quy định và giữ bí mật.
- Nghiên cứu được thực hiện nhằm xác định hiệu quả điều trị, sự thay đổi một số yếu tố miễn dịch của bệnh nhân vảy nến thể thông thường mức độ vừa và nặng được điều trị bằng phương pháp chiếu NB-UVB.
- Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu được theo dõi chặt chẽ về hiệu quả điều trị, tác dụng phụ theo kế hoạch nghiên cứu.



**Sơ đồ 2.3. Quá trình thu nhận bệnh nhân theo các mục tiêu nghiên cứu**



## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

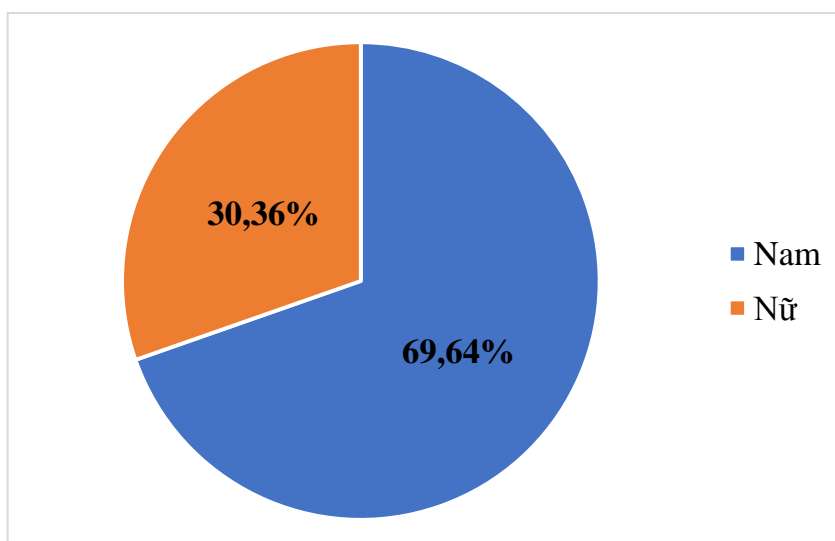
#### 3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

##### 3.1.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

**Bảng 3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu (n=56)**

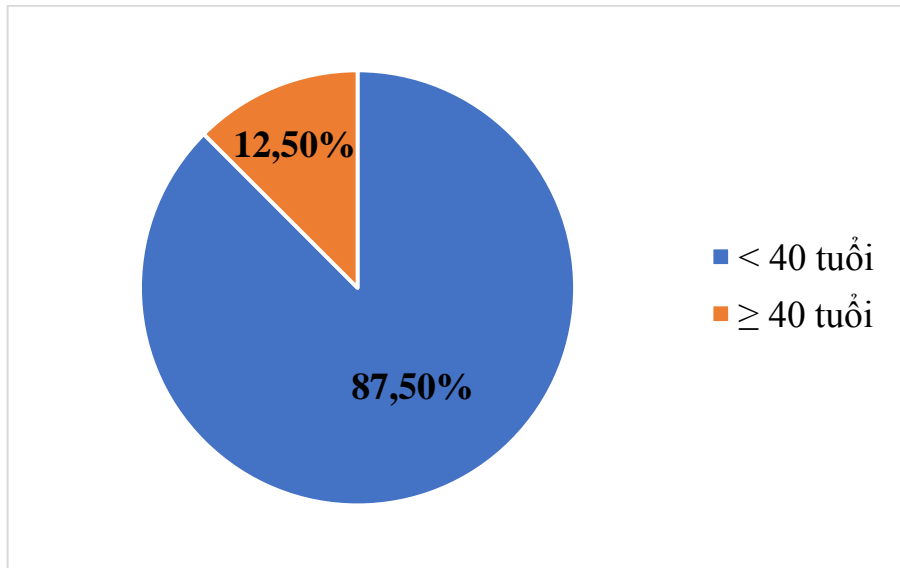
Đặc điểm	Đặc điểm	n	%
		33,46 ± 12,45	
<i>Tuổi</i>	≤29	26	46,43
	30-39	15	26,79
	40-49	7	12,50
	50-59	6	10,71
	≥60	2	3,57

*Nhận xét:* Nhóm 56 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tuổi trung bình là  $33,46 \pm 12,45$  tuổi. Nhóm tuổi dưới 29 chiếm tỉ lệ cao nhất (46,43%). Phần lớn bệnh nhân ở độ tuổi  $\leq 49$  (chiếm 85,72%).



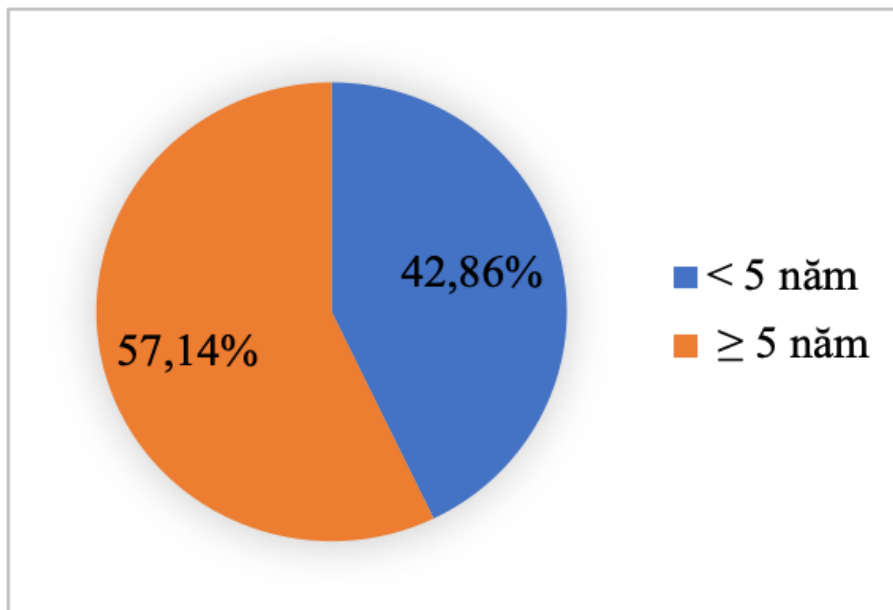
**Biểu đồ 3.1. Phân bố theo giới tính (n=56)**

*Nhận xét:* Trong nghiên cứu, các đối tượng giới nam tham gia chiếm phần lớn với tỉ lệ 69,64%, giới nữ thấp hơn chiếm 30,36%.



**Biểu đồ 3.2. Tuổi khởi phát bệnh (n=56)**

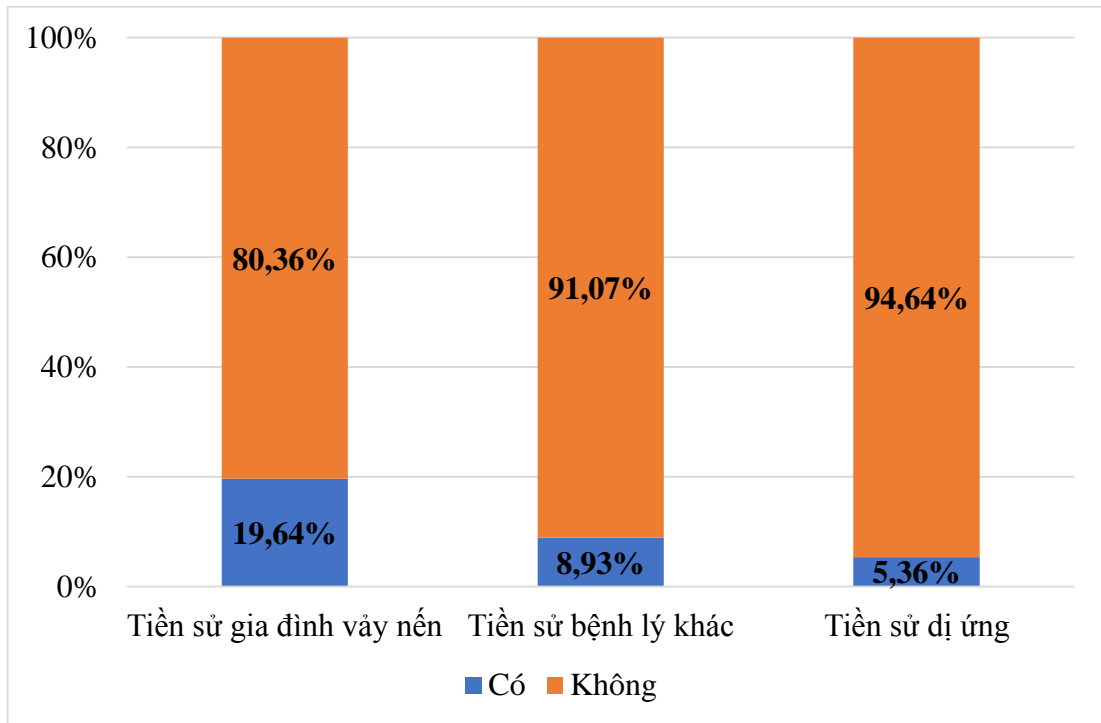
*Nhận xét:* Trong nhóm nghiên cứu, các bệnh nhân có tuổi khởi phát bệnh dưới 40 là chủ yếu với 49 bệnh nhân (chiếm 87,50%), chỉ có 7 bệnh nhân có tuổi khởi phát trên 40 chiếm 12,50%.



**Biểu đồ 3.3. Thời gian mắc bệnh (n=56)**

*Nhận xét:* Tham gia nghiên cứu, số bệnh nhân có thời gian bị bệnh  $\geq 5$  năm có số lượng lớn hơn các bệnh nhân có thời gian mắc bệnh  $< 5$  năm, tỉ lệ lần lượt là 57,14% và 42,86%.

### 3.1.2. Đặc điểm tiền sử bệnh nhân



**Biểu đồ 3.4. Tiền sử bệnh trước điều trị (n=56)**

*Nhận xét:* Trong nhóm nghiên cứu, số bệnh nhân có tiền sử gia đình vảy nến chiếm 19,64%. Đa phần các bệnh nhân không có tiền sử dị ứng và tiền sử bệnh lý khác, với tỷ lệ có tiền sử dị ứng và có tiền sử bệnh lý khác lần lượt là 5,36% và 8,93%.

**Bảng 3.2. Tiền sử điều trị vẩy nến trước khi tham gia nghiên cứu (n=56)**

<b>Điều trị</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tiêu sừng bong vẩy</b>		
<i>Có</i>	33	58,93
<i>Không</i>	23	41,07
<b>Corticoid tại chỗ</b>		
<i>Có</i>	45	80,36
<i>Không</i>	11	19,64
<b>Calcipotriol</b>		
<i>Có</i>	25	44,64
<i>Không</i>	31	55,36
<b>Methotrexat</b>		
<i>Có</i>	16	28,57
<i>Không</i>	40	71,43
<b>Đông y</b>		
<i>Có</i>	17	<b>30,36</b>
<i>Không</i>	39	69,64
<b>Corticoid toàn thân</b>		
<i>Có</i>	3	<b>5,36</b>
<i>Không</i>	53	94,64
<b>Vitamin A acid</b>		
<i>Có</i>	2	3,57
<i>Không</i>	54	96,43
<b>Thuốc sinh học</b>		
<i>Có</i>	2	3,57
<i>Không</i>	54	96,43
<b>DMARDS</b>		
<i>Có</i>	0	0,0
<i>Không</i>	56	100

*Nhận xét:* Trong các thuốc điều trị tại chỗ có 45 bệnh nhân có tiền sử dùng corticoid bôi tại chỗ (chiếm 80,36%) cao hơn số bệnh nhân có tiền sử dùng thuốc tiêu sừng bong vẩy và calcipotriol. Trong các thuốc điều trị toàn thân, tiền sử dùng thuốc đông y và methotrexat chiếm tỉ lệ cao nhất lần lượt là 30,36% và 28,57%, nhưng có 5,36% bệnh nhân tiền sử dùng corticoid. Chỉ có hai bệnh nhân có tiền sử dùng thuốc sinh học trước tham gia nghiên cứu chiếm 3,57% và không có bệnh nhân nào có tiền sử dùng DMARDS trước đó.

### 3.1.3 Các yếu tố khởi phát bệnh

**Bảng 3.3. Các yếu tố khởi phát bệnh (n=56)**

<b>Đặc điểm</b>	<b>Đặc điểm</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b><i>Stress</i></b>	Có	18	<b>32,14</b>
	Không	38	67,86
<b><i>Thuốc</i></b>	Có	6	<b>10,71</b>
	Không	50	89,29
<b><i>Rượu-bia</i></b>	Có	10	<b>17,86</b>
	Không	46	82,14
<b><i>Hút thuốc</i></b>	Có	2	3,57
	Không	54	96,43
<b><i>Nhiễm trùng</i></b>	Có	3	5,36
	Không	53	94,64

*Nhận xét:*

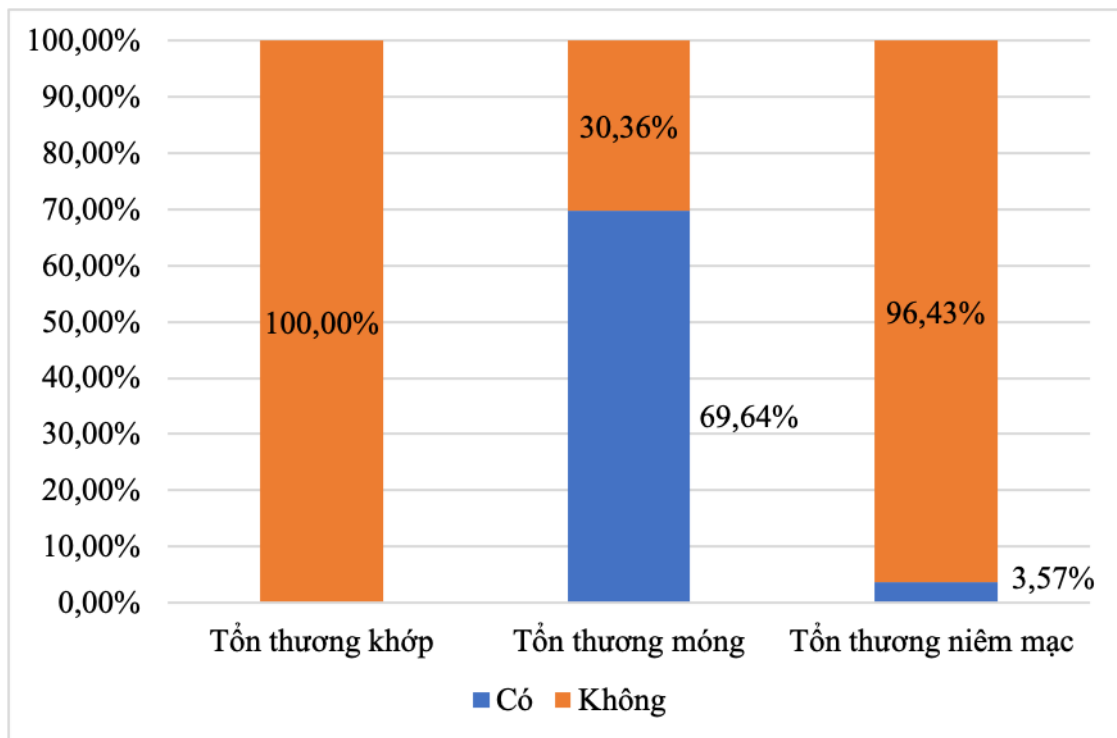
- Yếu tố khởi phát bệnh trong nhóm nghiên cứu gồm stress, thuốc, rượu-bia, hút thuốc có tỉ lệ lần lượt là 32,14%; 10,71%; 17,86%; 3,57%; 5,36%.
- Trong đó, stress là yếu tố ảnh hưởng tới số bệnh nhân nhiều nhất trong các yếu tố khởi phát bệnh.

### 3.1.4. Đặc điểm lâm sàng nhóm nghiên cứu

**Bảng 3.4. Mức độ bệnh theo PASI của nhóm nghiên cứu (n=56)**

Mức độ bệnh	n	%
Vừa (PASI 10 - < 20)	49	87,50
Nặng (PASI ≥ 20)	7	12,50

*Nhận xét:* Trong nghiên cứu của chúng tôi, tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu là các bệnh nhân vảy nến thông thường mức độ vừa và nặng. Trong đó, bệnh nhân có tổn thương mức độ vừa chiếm chủ yếu là 87,50%, mức độ nặng chỉ chiếm 12,50%.



**Biểu đồ 3.5. Tổn thương khác của nhóm nghiên cứu (n=56)**

*Nhận xét:* Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, có 39 bệnh nhân có tổn thương móng kèm theo chiếm 69,64%, 2 bệnh nhân có tổn thương niêm mạc (chiếm tỉ lệ 3,57%) và không có bệnh nhân có tổn thương khớp kèm theo.

**Bảng 3.5. Đặc điểm triệu chứng cơ năng (n=56)**

<b>Triệu chứng</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b><i>Ngứa</i></b>		
Có	41	73,21
Không	15	26,79
<b><i>Nóng rát</i></b>		
Có	1	1,79
Không	55	98,21
<b><i>Đau nhức</i></b>		
Có	0	0,0
Không	56	100

*Nhận xét:* Trong các triệu chứng cơ năng trước điều trị, triệu chứng ngứa gặp nhiều nhất (chiếm 73,21%), không có bệnh nhân đau nhức trước điều trị, có 1 bệnh nhân có triệu chứng nóng rát (chiếm 1,79%).

**Bảng 3.6. Điểm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân trước điều trị (n=56)**

<b>Điểm DLQI</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b><i>0 - 1</i></b>	0	0,0
<b><i>2 - 5</i></b>	2	3,57
<b><i>6 - 10</i></b>	23	41,07
<b><i>11 - 20</i></b>	30	53,57
<b><i>21 - 30</i></b>	1	1,79

*Nhận xét:* Khi bắt đầu tham gia nghiên cứu, tình trạng vảy nến của các bệnh nhân ảnh hưởng rất nhiều đến chất lượng cuộc sống của họ chiếm 53,57%, không có bệnh nhân nào không bị ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và có 1,79% bệnh nhân bị ảnh hưởng nghiêm trọng.

### 3.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân trước điều trị

**Bảng 3.7. Đặc điểm công thức máu trước điều trị (n=56)**

	$\bar{X}$	SD
<b>Hồng cầu (T/l)</b>	4,90	0,59
<b>Bạch cầu (G/l)</b>	7,65	1,56
<b>Tiểu cầu (G/l)</b>	250,65	52,19

*Nhận xét:* Trong nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu, chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu nằm trong giới hạn bình thường và có giá trị lần lượt là  $4,90 \pm 0,59$  (T/l);  $7,65 \pm 1,56$  (G/l);  $250,65 \pm 52,19$  (G/l).

**Bảng 3.8. Đặc điểm một số chỉ số sinh hoá máu trước điều trị (n=56)**

	$\bar{X}$	SD
<b>Creatinin (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	83,30	13,36
<b>Ure (mmol/l)</b>	4,75	1,49
<b>ALT (U/l)</b>	25,55	13,53
<b>AST (U/l)</b>	24,82	9,39
<b>Bilirubin TP (mmol/l)</b>	10,99	5,50
<b>Bilirubin TT (mmol/l)</b>	2,54	2,08

*Nhận xét:* Trước điều trị, một số chỉ số sinh hóa máu trung bình của bệnh nhân nằm trong giới hạn bình thường Creatinin:  $83,30 \pm 13,36\mu\text{mol/l}$ ; Ure:  $4,75 \pm 1,49\text{mmol/l}$ ; ALT:  $25,55 \pm 13,53\text{U/l}$ ; AST:  $24,82 \pm 9,39\text{U/l}$ ; Bilirubin TP:  $10,99 \pm 5,50\text{mmol/l}$ ; Bilirubin TT:  $2,54 \pm 2,08\text{mmol/l}$ .



### 3.1.6. Đặc điểm liên quan đến hội chứng rối loạn chuyển hoá

**Bảng 3.9. Hội chứng rối loạn chuyển hóa (n=56)**

Đặc điểm	Bình thường		Tăng		
	n	%	n	%	
<i>Vòng bụng</i>	Nữ	12	70,59	5	29,41
	Nam	34	87,18	5	12,82
<i>Huyết áp</i>	51	91,07	5	8,93	
<i>Glucose lúc đói (mmol/l)</i>	38	67,86	18	32,14	
<i>Triglycerid (mmol/l)</i>	27	48,21	29	51,79	
<i>Cholesterol (mmol/l)</i>	48	85,71	8	14,29	

*Nhận xét:* Trong nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu, bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa theo từng chỉ số huyết áp, glucose lúc đói, triglycerid, cholesterol lần lượt là 8,93%, 32,14%, 51,80%, 14,29%. Số bệnh nhân có chỉ số vòng bụng tăng của của nhóm nam và nữ tương ứng là 12,82% và 29,41%.

**Bảng 3.10. Chỉ số khối của các đối tượng nghiên cứu (n=56)**

Phân loại	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	n	%
<i>Gầy</i>	< 18,5	2	3,57
<i>Bình thường</i>	18,5 - 22,9	27	48,21
<i>Quá cân</i>	23 - 24,9	19	33,93
<i>Béo phì độ I</i>	25 - 29,9	8	14,29
<i>Béo phì độ II</i>	> 30	0	0,00

*Nhận xét:* Trong các bệnh nhân tham gia nghiên cứu, nhóm bệnh nhân có chỉ số khối cơ thể quá cân chiếm tỉ lệ 33,90%, béo phì độ I là 14,29%. Không có bệnh nhân phân loại trong nhóm béo phì độ II.

### 3.2. Kết quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng được chiếu tia cực tím dải hẹp (UVB 311nm)

#### 3.2.1. Kết quả điều trị lâm sàng

##### 3.2.1.1. Kết quả điều trị theo chỉ số PASI 75 và chỉ số chất lượng cuộc sống

**Bảng 3.11. Kết quả điều trị theo mục tiêu PASI 75 (n=56)**

Kết quả điều trị	n	%
<i>Tốt (đạt PASI 75)</i>	43	76,79
<i>Khá (đạt PASI 50-75)</i>	7	12,50
<i>Kém (đạt PASI dưới 50)</i>	6	10,71
<b>Tổng</b>	<b>56</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:* Sau tối đa 36 lần chiếu, trong tổng số 56 bệnh nhân điều trị bằng NB-UVB có 43 bệnh nhân đã đạt kết quả điều trị PASI 75 (giảm ít nhất 75% chỉ số PASI, đây cũng là mục tiêu điều trị), chiếm 76,79% tổng số bệnh nhân của nhóm nghiên cứu. Số bệnh nhân đáp ứng PASI 50-75 (hiệu quả khá) có 7 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 12,5% và có 6 bệnh nhân đáp ứng điều trị kém (đạt PASI dưới 50%), chiếm tỉ lệ 10,71%.

**Bảng 3.12. Kết quả điều trị theo mục tiêu chỉ số chất lượng cuộc sống (n=56)**

DLQI sau điều trị	n	%
<i>DLQI ≤ 5</i>	20	35,71
<i>DLQI &gt; 5</i>	36	64,29

*Nhận xét:* Trong tổng số 56 bệnh nhân điều trị bằng NB-UVB, sau điều trị có 20 bệnh nhân đạt mục tiêu điều trị về chất lượng cuộc sống (có điểm DLQI ≤ 5) chiếm tỉ lệ 35,71%.

## 3.2.1.2. Thay đổi chỉ số PASI và kết quả điều trị qua các lần chiếu

**Bảng 3.13. Kết quả giảm chỉ số PASI trung bình**

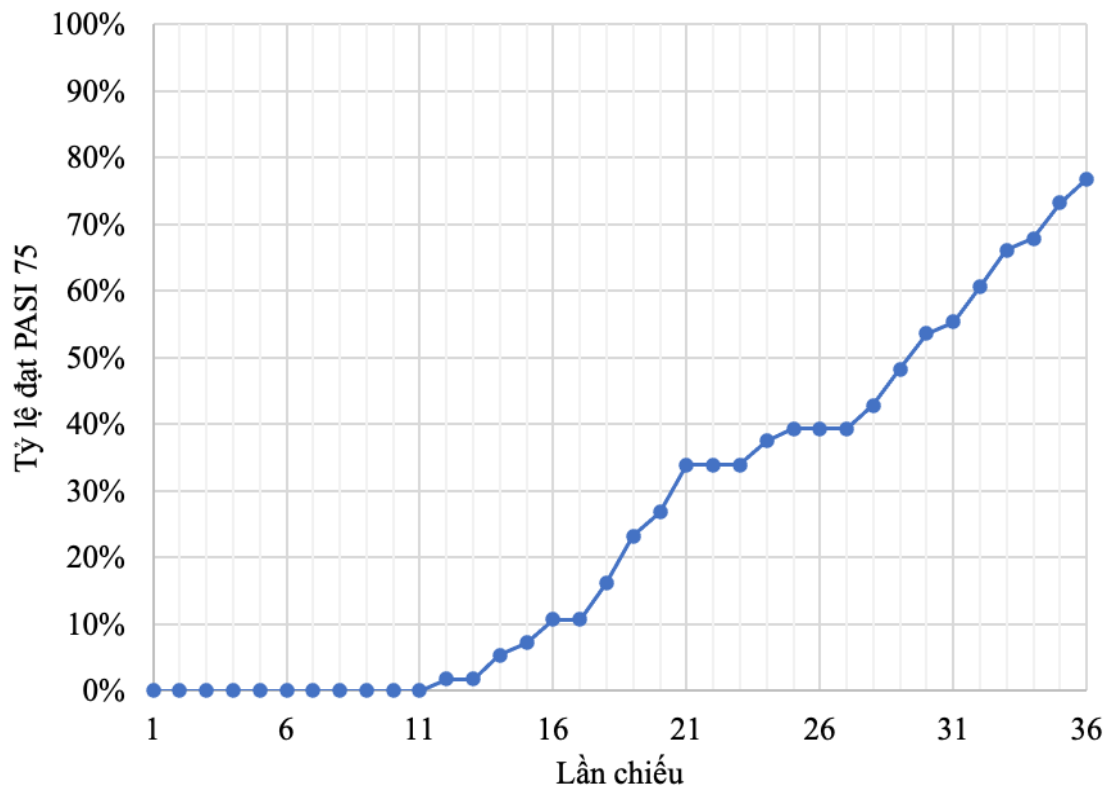
	PASI trước điều trị		PASI sau điều trị		p*	p**
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD		
<b>Nhóm đạt PASI 75</b> (n = 43)	14,36	4,57	2,91	1,03	<b>0,00001</b>	
<b>Nhóm không đạt PASI 75</b> (n = 13)	16,61	5,36	8,32	2,57	<b>0,0015</b>	0,07

\* Wilcoxon test

\*\* Kruskal-Wallis test

Nhận xét:

- Chỉ số PASI trước điều trị của nhóm bệnh nhân đạt PASI 75 là  $14,36 \pm 4,57$  và của nhóm không đạt PASI 75 là  $16,61 \pm 5,36$ . Không có sự khác biệt có ý nghĩa về giá trị PASI trung bình trước điều trị của hai nhóm với  $p = 0,07 > 0,05$ .
- Trong nhóm bệnh nhân đạt PASI 75, trung bình PASI tại thời điểm sau điều trị là  $2,91 \pm 1,03$ , giảm rất nhiều so với PASI trung bình tại thời điểm trước điều trị là  $14,36 \pm 4,57$ . Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .
- Trong nhóm còn lại là những bệnh nhân mặc dù không đạt PASI 75, nhưng có chỉ số PASI trung bình cải thiện cũng rất rõ ràng sau điều trị. Cụ thể, tại thời điểm kết thúc điều trị (sau 36 lần chiếu), PASI trung bình của nhóm này là  $8,32 \pm 2,57$ , giảm nhiều so với trước điều trị là  $16,61 \pm 5,36$ . Sự khác biệt này cũng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Trong 13 bệnh nhân này có 8 bệnh nhân giảm từ mức độ bệnh vừa xuống mức độ bệnh nhẹ, 1 bệnh nhân giảm từ mức độ bệnh nặng xuống mức độ bệnh nhẹ và 2 bệnh nhân giảm từ mức độ nặng xuống mức độ vừa sau điều trị.



***Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ đạt PASI 75 qua các lần chiếu***

*Nhận xét:*

- Sau 11 lần chiếu đầu tiên, chưa có bệnh nhân nào đạt kết quả PASI 75.
- Kết quả đạt PASI 75 bắt đầu thấy được từ lần chiếu thứ 12 và tỉ lệ đạt PASI 75 tăng dần qua các lần chiếu cho đến lần 36.
- Đến lần chiếu thứ 30 có 53,57% bệnh nhân tham gia nghiên cứu đạt PASI 75.
- Sau lần chiếu thứ 36 có 76,79% bệnh nhân tham gia nghiên cứu đạt PASI 75.

## 3.2.1.3. Một số đặc điểm nhóm bệnh nhân đạt và không đạt PASI 75

**Bảng 3.14. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân đạt và không đạt PASI 75**

Đặc điểm	Nhóm đạt PASI 75 (n = 43)		Nhóm không đạt PASI 75 (n = 13)		P	
	n	%	n	%		
	<i>Nhóm tuổi</i>					
	≤ 29	17	39,53	9	69,23	
	30-39	13	30,23	2	15,38	
	40-49	6	13,95	1	7,69	
	50-59	5	11,63	1	7,69	
	≥ 60	2	4,65	0	0,00	
<i>Tuổi trung bình</i>		34,8 ± 12,9		28,9 ± 9,9		0,15*
<i>Giới</i>	Nam	30	69,77	9	69,23	0,61**
	Nữ	13	30,23	4	30,77	
<i>Tuổi khởi phát bệnh</i>	< 40	37	86,05	12	92,31	0,48**
	≥ 40	6	13,95	1	7,69	
<i>Thời gian bị bệnh</i>	≤ 5 năm	18	41,86	6	46,15	0,52**
	> 5 năm	25	58,14	7	53,85	

\* *Kruskal-Wallis test*\*\* *Fisher's exact test**Nhận xét:*

– Trong số những bệnh nhân đạt PASI 75, số bệnh nhân trong nhóm ≤ 29 tuổi và từ 30 - 39 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất, lần lượt là 39,53% và 30,23%, tương tự với nhóm bệnh nhân không đạt PASI 75 khi tỉ lệ này lần lượt là 69,23% và 15,38%. Tuổi trung bình của nhóm đạt PASI 75 và không đạt PASI 75 lần lượt là 34,8 ± 12,9 và 28,9 ± 9,9, hai giá trị này không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .

- Bệnh nhân nam giới và khởi phát bệnh trước 40 tuổi chiếm đa số ở cả hai nhóm với tỷ lệ lần lượt là 69,77% và 86,05% ở nhóm đạt PASI 75 và 69,23% và 92,31% ở nhóm không đạt, không có sự khác biệt ở hai nhóm với  $p > 0,05$ .
- Ở mỗi nhóm tỷ lệ giữa thời gian bị bệnh trên và dưới 5 năm là tương đương nhau và cũng không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

**Bảng 3.15. Tiền sử của nhóm bệnh nhân đạt và không đạt PASI 75**

Đặc điểm	Nhóm đạt PASI 75 (n=43)		Nhóm không đạt PASI 75 (n=13)		p*	
	n	%	n	%		
<b>Tiền sử dị ứng</b>	Có	3	6,98	0	0,00	0,45
	Không	40	93,02	13	100	
<b>Tiền sử khác</b>	Có	4	9,30	1	7,69	0,67
	Không	39	90,70	12	92,31	
<b>Tiền sử gia đình có vảy nến</b>	Có	8	18,6	3	23,08	0,5
	Không	35	81,4	10	76,92	

**\* Fisher's exact test**

*Nhận xét:* Trong nhóm bệnh nhân đáp ứng điều trị đạt PASI 75, phần lớn các bệnh nhân không có tiền sử gia đình bị vảy nến (chiếm tỉ lệ 81,4%), không có tiền sử dị ứng và tiền sử khác (lần lượt chiếm 93,02% và 90,70%). Điều này cũng tương tự với nhóm không đạt PASI 75 khi tỷ lệ không có tiền sử gia đình bị vảy nến, không có tiền sử dị ứng và tiền sử khác lần lượt là 76,92%, 100% và 92,31%. Không có sự biệt về tỷ lệ tiền sử giữa hai nhóm với  $p > 0,05$ .

## 3.2.1.4. Đặc điểm bệnh của nhóm bệnh nhân đạt và không đạt PASI 75

**Bảng 3.16. Thay đổi về các triệu chứng cơ năng của bệnh nhân đạt và không đạt PASI 75**

		Trước điều trị		Sau điều trị		p*
		n	%	n	%	
<b>Nhóm đạt PASI 75 (n = 43)</b>						
<i>Ngứa</i>	Có	34	79,07	14	32,56	0,12
	Không	9	20,93	29	67,44	
<i>Nóng rát</i>	Có	1	2,33	1	2,33	0,98
	Không	42	97,67	42	97,67	
<i>Đau nhức</i>	Có	0	0,00	0	0,00	1
	Không	43	100	43	100	
<b>Nhóm không đạt PASI 75 (n=13)</b>						
<i>Ngứa</i>	Có	7	53,85	3	23,08	0,46
	Không	6	46,15	10	76,92	
<i>Nóng rát</i>	Có	0	0,00	0	0,00	1
	Không	13	100	13	100	
<i>Đau nhức</i>	Có	0	0,00	0	0,00	1
	Không	13	100	13	100	

\* Fisher's exact test

*Nhận xét:*

- Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng ngứa trong nhóm bệnh nhân đạt PASI 75 trước điều trị là 79,07%, sau điều trị giảm còn 32,56%. Nhóm không đạt PASI 75 tỷ lệ ngứa giảm từ 53,85% xuống còn 23,08%. Tuy nhiên sự khác biệt tỷ lệ này không có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm với  $p > 0,05$ .
- Tỷ lệ triệu chứng nóng rát và đau nhức trước điều trị ở nhóm đạt PASI 75 lần lượt là 2,33% và 0%. Tỷ lệ này không thay đổi sau điều trị.
- Không có bệnh nhân nào có triệu chứng nóng rát hay đau nhức ở nhóm bệnh nhân không đạt PASI 75.

**Bảng 3.17. Thay đổi về triệu chứng ngứa của bệnh nhân ở nhóm đạt và không đạt PASI 75**

<b>Nhóm đạt PASI 75</b> <b>(n = 43)</b>		<b>Khi đạt PASI 75</b>				<b>Tổng</b>
		<b>Có</b>		<b>Không</b>		
		<b>N</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Trước điều trị</b>	Có	13	38,24	21	61,76	34
	Không	1	11,11	8	88,89	9
<b>Nhóm không đạt PASI 75</b> <b>(n = 13)</b>		<b>Sau điều trị</b>				<b>Tổng</b>
		<b>Có</b>		<b>Không</b>		
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Trước điều trị</b>	Có	5	83,33	1	16,67	6
	Không	5	71,43	2	28,57	7

*Nhận xét:* Trong nhóm bệnh nhân đạt PASI 75 trước điều trị có 34 bệnh nhân có triệu chứng ngứa, trong số này có 21 bệnh nhân hết triệu chứng ngứa sau điều trị, chiếm tỉ lệ 61,76%; trong số 9 bệnh nhân không có triệu chứng ngứa tại thời điểm trước điều trị, có 1 bệnh nhân xuất hiện triệu chứng ngứa sau điều trị, chiếm tỉ lệ 11,11%. Ở nhóm bệnh nhân không đạt PASI 75, trong 6 bệnh nhân ngứa trước điều trị chỉ có 1 bệnh nhân cải thiện triệu chứng sau điều trị, chiếm tỉ lệ 16,67%.



**Bảng 3.18. Thay đổi tổn thương lâm sàng khác của nhóm bệnh nhân đạt và không đạt PASI 75**

Đặc điểm	Nhóm đạt PASI 75 (n = 43)				Nhóm không đạt PASI 75 (n = 13)			
	Trước		Sau		Trước		Sau	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Tổn thương khớp</b>								
Có	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Không	43	100	43	100	13	100	13	100
<b>Tổn thương móng</b>								
Có	30	69,77	27	62,79	9	69,23	8	61,54
Không	13	30,23	16	37,21	4	30,77	5	38,46
<b>Tổn thương niêm mạc</b>								
Có	2	4,65	1	2,33	0	0,00	0	0,00
Không	41	95,35	42	97,67	13	100	13	100

*Nhận xét:*

- Trong tổng số 56 bệnh nhân trong nghiên cứu, không có bệnh nhân nào có tổn thương khớp tại cả hai thời điểm trước và sau điều trị.
- Trong nhóm đạt PASI 75, tỉ lệ bệnh nhân có tổn thương móng tại thời điểm đạt PASI 75 so với trước điều trị giảm từ 69,77% xuống còn 62,79%. Tỉ lệ có tổn thương niêm mạc tại thời điểm đạt PASI 75 so với trước điều trị giảm từ 4,65% xuống còn 2,33%.
- Trong nhóm không đạt PASI 75, tỷ lệ tổn thương móng giảm từ 69,23% trước điều trị xuống còn 61,54% sau điều trị. Không có bệnh nhân có tổn thương niêm mạc trong nhóm này.

3.2.1.5. Liều chiếu ban đầu trung bình, tổng liều chiếu trung bình và số lần chiếu trung bình để đạt PASI 75

**Bảng 3.19. Liều chiếu ban đầu, tổng liều chiếu và số lần chiếu**

		<b>n</b>	<b><math>\bar{x} \pm SD</math></b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>p</b>
<b>Liều chiếu ban đầu (mJ/cm<sup>2</sup>)</b>	Nhóm đạt PASI 75	43	229,1 ± 46,5	160	330	0,57
	Nhóm không đạt PASI 75	13	219,2 ± 36,8	160	300	
	Nhóm nghiên cứu	56	226,79 ± 44,32	160	330	
<b>Tổng liều chiếu khi đạt PASI 75 (mJ/cm<sup>2</sup>)</b>		43	18778,9 ± 8217,6	4032	36120	
<b>Số lần chiếu khi đạt PASI 75 (lần)</b>		43	25,20 ± 7,30	12	36	

\* *Krusal-Wallis test*

*Nhận xét:*

– Liều chiếu khởi đầu trung bình của cả nhóm nghiên cứu là 226,79 ± 44,32 mJ/cm<sup>2</sup>, trong đó liều khởi đầu thấp nhất là 160 mJ/cm<sup>2</sup>, liều khởi đầu cao nhất là 330 mJ/cm<sup>2</sup>. Liều khởi đầu trung bình của nhóm đạt PASI 75 là 229,1 ± 46,5 mJ/cm<sup>2</sup>, của nhóm không đạt PASI 75 là 219,2 ± 36,8 mJ/cm<sup>2</sup>, không có sự khác biệt giữa hai nhóm với p = 0,57 > 0,05.

– Trong nhóm bệnh nhân đạt hiệu quả điều trị PASI 75, số lần chiếu trung bình là 25,20 lần, trong đó số lần chiếu để đạt PASI 75 ít nhất là 12 lần, số lần chiếu nhiều nhất để đạt PASI 75 là 36 lần. Tổng liều chiếu trung bình của nhóm đạt PASI 75 là 18778,9 ± 8217,6 mJ/cm<sup>2</sup>, trong đó liều chiếu nhỏ nhất để PASI 75 là 4032 mJ/cm<sup>2</sup>, liều chiếu cao nhất là 36120 mJ/cm<sup>2</sup>.

**Bảng 3.20. Số lần chiếu trung bình của nhóm đạt PASI 75 theo mức độ bệnh trước điều trị (n=43)**

Mức độ bệnh	n	Số lần chiếu trung bình	p
Vừa	39	25,30 ± 7,50	0,64*
Nặng	4	24,0 ± 5,70	

\* *Kruskal-Wallis test*

*Nhận xét:* Số lần chiếu trung bình để đạt PASI 75 của nhóm có mức độ bệnh nặng là 24 lần, thấp hơn số lần chiếu trung bình của nhóm bệnh nhân có mức độ bệnh vừa là 25,30 lần. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.2.1.6. Sự thay đổi chất lượng cuộc sống trước và sau điều trị

**Bảng 3.21. Điểm chất lượng cuộc sống của nhóm đạt và không đạt PASI 75 trước và sau khi điều trị**

Điểm DLQI ( $\bar{X} \pm SD$ )	Trước điều trị	Sau điều trị	p*
<b>Nhóm đạt PASI 75 (n = 43)</b>	11,35 ± 3,90	6,00 ± 3,09	<b>0,00</b>
<b>Nhóm không đạt PASI 75 (n = 13)</b>	12,9 ± 3,70	10,5 ± 2,90	<b>0,02</b>

\* *Wilcoxon test*

*Nhận xét:*

- Ở nhóm đạt PASI 75, điểm chất lượng cuộc sống trung bình tại thời điểm đạt PASI 75 là 6,00 ± 3,09, giảm hơn so với trước điều trị là 11,35. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p$  của test so sánh ghép cặp Wilcoxon  $< 0,05$ .
- Ở nhóm bệnh không đạt PASI 75, mức độ cải thiện DLQI trung bình thấp hơn so với nhóm đạt PASI 75 (từ 12,9 xuống còn 10,5), tuy nhiên sự thay đổi vẫn có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.22. Kết quả điều trị dựa trên mục tiêu chất lượng cuộc sống của nhóm đạt và không đạt PASI 75**

Điểm DLQI	Trước điều trị		Sau điều trị		p*	
	n	%	n	%		
<b>Nhóm đạt PASI 75 (n=43)</b>	$\leq 5$	2	4,65	20	46,51	<b>0,00</b>
	$> 5$	41	95,35	23	53,49	
<b>Nhóm không đạt PASI 75 (n=13)</b>	$\leq 5$	0	0,00	0	0,00	
	$> 5$	13	100	13	100	

\* Fisher's exact test

Nhận xét:

- Trong nhóm bệnh nhân đạt PASI 75, tại thời điểm sau điều trị, tỉ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu điều trị về chất lượng cuộc sống (có DLQI  $\leq 5$ ) là 20 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 46,51%. Tỉ lệ này tăng rõ rệt so với tỉ lệ bệnh nhân có DLQI  $\leq 5$  trước điều trị là 4,65%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .
- Ở nhóm bệnh nhân không đạt PASI 75, không có bệnh nhân nào đạt mục tiêu điều trị về chất lượng cuộc sống, cả 13/13 bệnh nhân đều có chỉ số DLQI  $> 5$  sau điều trị.

**Bảng 3.23. So sánh điểm chất lượng cuộc sống trung bình trước và sau điều trị theo mức độ bệnh (n = 56)**

Mức độ bệnh	n	DLQI trước điều trị	DLQI khi đạt PASI 75	p*
<b>Vừa</b>	49	11,30 $\pm$ 3,40	7,0 $\pm$ 3,60	<b>0,00</b>
<b>Nặng</b>	7	14,30 $\pm$ 6,0	7,60 $\pm$ 3,50	<b>0,02</b>

\* Wilcoxon test

Nhận xét: Khi chia nhóm nghiên cứu thành hai nhóm theo mức độ bệnh trước điều trị, thì chỉ số DLQI trung bình của nhóm mức độ bệnh vừa và nặng đều giảm có ý nghĩa sau điều trị với  $p < 0,05$ .

## 3.2.1.7. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị

**Bảng 3.24. Tỷ lệ đạt PASI 75 theo giới (n=56)**

	Đạt PASI 75	Không đạt PASI 75	Tỷ lệ (%) đạt PASI 75	p
<b>Giới tính</b>				
Nam (n=39)	30	9	76,92	0,61*
Nữ (n=17)	13	4	76,47	

\* Fisher's exact test

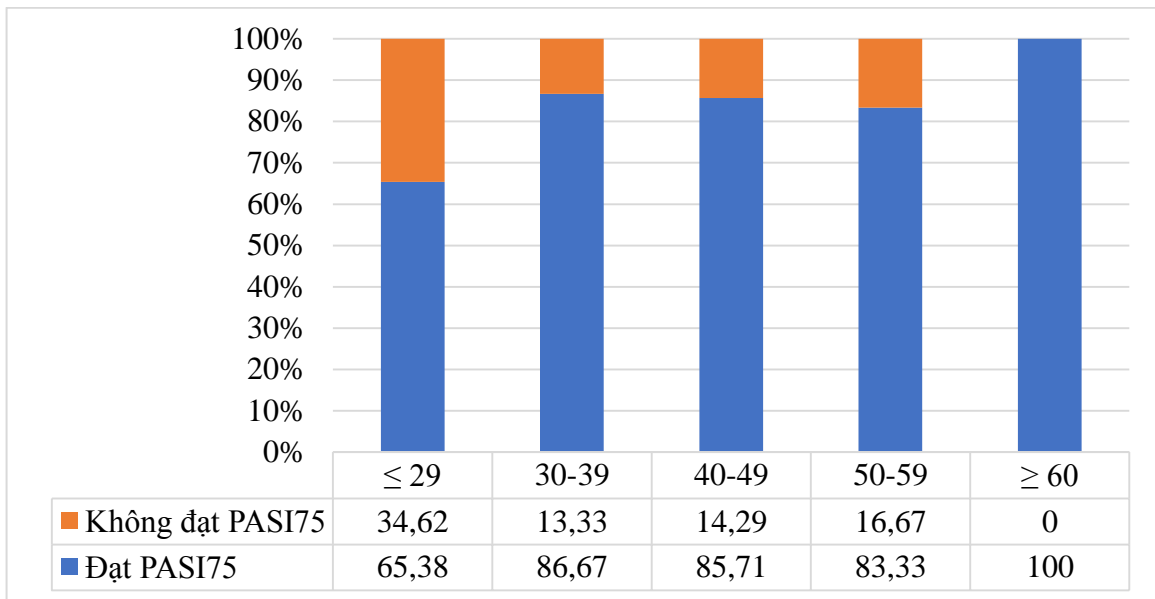
*Nhận xét:* Có 13 bệnh nhân nữ đạt PASI 75 trên tổng số 17 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 76,47%. Tỷ lệ này tương đương với nhóm bệnh nhân nam là 76,92%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.25. Tỷ lệ đạt PASI 75 theo nhóm tuổi (n=56)**

Tuổi	Đạt PASI 75	Không đạt PASI 75	Tỷ lệ % đạt PASI 75	p
<b>Tuổi &lt; 33</b> (n=34)	23	11	67,65	0,04*
<b>Tuổi ≥ 33</b> (n=22)	20	2	90,91	

\* Fisher's exact test

*Nhận xét:* Ở nhóm bệnh nhân  $\geq 33$  tuổi, tỷ lệ đạt PASI 75 là 90,91%, cao hơn so với nhóm bệnh nhân  $< 33$  tuổi. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



**Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ đạt PASI 75 theo nhóm tuổi (n=56)**

*Nhận xét:* Trong nhóm 56 bệnh nhân điều trị đủ phác đồ, tỉ lệ đạt PASI 75 cao nhất ở nhóm bệnh nhân có độ tuổi  $\geq 60$  tuổi với 100% bệnh nhân (2/2 bệnh nhân) đạt PASI 75. Tỉ lệ đạt PASI 75 tương đương nhau ở các nhóm tuổi từ 30 - 39 tuổi, 40 - 49 tuổi và 50 - 59 tuổi với tỉ lệ lần lượt là 86,67%, 85,71% và 83,33%. Tỉ lệ đạt PASI 75 của nhóm bệnh nhân  $\leq 29$  là thấp nhất với 65,38%.

**Bảng 3.26. Tỷ lệ đạt PASI 75 theo tuổi khởi phát bệnh (n=56)**

Tuổi khởi phát	Đạt PASI 75	Không đạt PASI 75	Tỉ lệ % đạt PASI 75	p
<b>Khởi phát sớm</b> (n=49)	37	12	75,51	0,48*
<b>Khởi phát muộn</b> (n=7)	6	1	85,71	

\* Fisher's exact test

*Nhận xét:* Tỉ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân khởi phát bệnh muộn (vảy nến khởi phát từ 40 tuổi trở lên - tít II) là 85,71%, cao hơn tỉ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân khởi phát bệnh sớm (vảy nến khởi phát trước 40 tuổi - tít I) là 75,51%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.27. Tỷ lệ đạt PASI 75 theo thời gian mắc bệnh (n=56)**

<b>Thời gian mắc bệnh</b>	<b>Đạt PASI 75</b>	<b>Không đạt PASI 75</b>	<b>Tỷ lệ % đạt PASI 75</b>	<b>p</b>
<b>≤ 5 năm (n=24)</b>	18	6	75,00	0,78*
<b>&gt; 5 năm (n=32)</b>	25	7	78,13	

\* Fisher's exact test

*Nhận xét:* Tỷ lệ đạt PASI 75 của nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh ngắn ( $\leq 5$  năm) là 75%, thấp hơn tỷ lệ ở nhóm bệnh nhân mắc bệnh lâu ( $> 5$  năm). Tuy nhiên, sự khác biệt này là không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.28. Tỷ lệ đạt PASI 75 theo liều chiếu ban đầu (n=56)**

<b>Liều chiếu ban đầu</b>	<b>Đạt PASI 75</b>	<b>Không đạt PASI 75</b>	<b>Tỷ lệ % đạt PASI 75</b>	<b>p</b>
<b>Cao hơn trung bình (n=25)</b>	20	5	80,00	0,43*
<b>Thấp hơn trung bình (n=31)</b>	23	8	74,19	

\* Fisher's exact test

*Nhận xét:*

– Chúng tôi đã chia nhóm nghiên cứu thành hai nhóm với liều chiếu khởi đầu cao và thấp hơn so với liều trung bình của toàn bộ nhóm nghiên cứu để khảo sát ảnh hưởng của liều khởi đầu đến hiệu quả điều trị.

– Tỷ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân được chiếu liều ban đầu cao là 80%, cao hơn so với nhóm bệnh nhân được chiếu liều ban đầu thấp là 74,19%. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.29. Tỷ lệ đạt PASI 75 theo tiền sử gia đình vẩy nến (n=56)**

<b>Tiền sử gia đình vẩy nến</b>	<b>Đạt PASI 75</b>	<b>Không đạt PASI 75</b>	<b>Tỷ lệ % đạt PASI 75</b>	<b>p*</b>
<i>Có</i>	8	3	72,73	0,5
<i>Không</i>	35	10	77,78	

\* Fisher's exact test

*Nhận xét:* Tỷ lệ đạt PASI 75 của nhóm bệnh nhân không có tiền sử gia đình vẩy nến là 72,73%, tỷ lệ này không khác biệt nhiều so với nhóm bệnh nhân có tiền sử gia đình vẩy nến là 77,78%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.30. Hiệu quả điều trị theo tiền sử dùng thuốc toàn thân (n=56)**

<b>Tiền sử dùng thuốc</b>		<b>Đạt PASI 75</b>		<b>Không đạt</b>		<b>p*</b>
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Tiền sử dùng thuốc toàn thân</b>	<i>Có</i>	19	76,00	6	24,00	0,90
	<i>Không</i>	24	77,42	7	22,58	
<b>Tiền sử dùng thuốc corticoid</b>	<i>Có</i>	3	100	0	0,00	0,45
	<i>Không</i>	40	75,47	13	24,53	
<b>Tiền sử dùng thuốc methotrexat</b>	<i>Có</i>	11	68,75	5	31,25	0,29
	<i>Không</i>	32	80,00	8	20,00	
<b>Tiền sử dùng thuốc Đông y</b>	<i>Có</i>	12	70,59	5	29,41	0,34
	<i>Không</i>	31	79,49	8	20,51	

\* Fisher's exact test

*Nhận xét:*

– Tỷ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân có tiền sử dùng thuốc điều trị toàn thân nói chung là 76%, tương đương với tỷ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân không có tiền sử điều trị thuốc toàn thân nào là 77,42%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



- Tỷ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân có tiền sử dùng corticoid toàn thân là 100%, cao hơn không có ý nghĩa thống kê với nhóm bệnh nhân không có tiền sử dùng corticoid toàn thân (75,47%) với  $p > 0,05$ .
- Tỷ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân có tiền sử dùng methotrexat điều trị vẩy nến là 68,75%, thấp hơn tỷ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân không có tiền sử dùng methotrexat là 80%. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .
- Tỷ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân có tiền sử dùng thuốc Đông y để điều trị là 70,59%, thấp hơn tỷ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân không có tiền sử điều trị thuốc Đông y là 79,49%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.31. Tỷ lệ đạt PASI 75 theo mức độ bệnh trước điều trị (n=56)**

<i>Mức độ bệnh</i>	<b>Đạt PASI 75</b>	<b>Không đạt PASI 75</b>	<b>Tỷ lệ % đạt PASI 75</b>	<b>p</b>
<i>Vừa (n=49)</i>	39	10	79,59	0,20*
<i>Nặng (n=7)</i>	4	3	57,14	

\* Fisher's exact test

*Nhận xét:* Tỷ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân có mức độ bệnh vừa (chỉ số PASI ban đầu từ 10 - 20) là 79,59%, cao hơn so với nhóm bệnh nhân có mức độ bệnh nặng (PASI ban đầu trên 20) là 57,14%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.32. Ảnh hưởng các chỉ số của hội chứng rối loạn chuyển hoá đến hiệu quả điều trị (n=56)**

Chỉ số liên quan đến hội chứng chuyển hoá	Đạt PASI 75		Không đạt PASI 75		p*	
	n	%	n	%		
<b>BMI</b>	< 23	23	85,19	4	14,81	0,13
	≥ 23	20	68,97	9	31,03	
<b>Vòng bụng</b>	Bình thường	34	73,91	12	26,09	0,26
	Tăng	9	90,00	1	10,00	
<b>Huyết áp</b>	Bình thường	38	74,51	13	25,49	0,25
	Tăng	5	100	0	0,00	
<b>Cholesterol</b>	Bình thường	37	77,08	11	22,92	0,60
	Tăng	6	75,00	2	25,00	
<b>Triglycerid</b>	Bình thường	19	70,37	8	29,63	0,35
	Tăng	24	82,76	5	17,24	
<b>Glucose</b>	Không tăng	28	73,68	10	26,32	0,33
	Tăng	15	83,33	3	16,67	

\* Fisher's exact test

*Nhận xét:*

- Tỷ lệ đạt PASI 75 giữa các nhóm bệnh nhân có chỉ số Glucose, Cholesterol, Triglycerid bình thường và tăng là khá tương đương nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .
- Tỷ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân có tăng vòng bụng và tăng huyết áp lần lượt là 90% và 100%, cao hơn tỷ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân không tăng vòng bụng và không tăng huyết áp lần lượt là 73,91% và 74,51%. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .
- Tỷ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân có BMI < 23 là 85,19%. Tỷ lệ này cao hơn tỷ lệ ở nhóm bệnh nhân có BMI ≥ 23 là 68,97%. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$

## 3.2.1.8. Tác dụng phụ trên lâm sàng

**Bảng 3.33. Các tác dụng phụ trong nhóm bệnh nhân đạt và không đạt hiệu quả điều trị (n=56)**

<i>Tác dụng phụ</i>		<b>Có</b>		<b>Không</b>	
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Nhóm đạt PASI 75 (n = 43)</i>	<i>Đỏ da</i>	8	18,60	35	81,40
	<i>Ngứa</i>	9	20,93	34	79,07
	<i>Tăng sắc tố</i>	42	97,67	1	2,33
<i>Nhóm không đạt PASI 75 (n = 13)</i>	<i>Đỏ da</i>	1	7,69	12	92,31
	<i>Ngứa</i>	5	38,46	8	61,54
	<i>Tăng sắc tố</i>	13	100	0	0,00

*Nhận xét:*

- Trong nhóm bệnh nhân đạt PASI 75, tác dụng phụ đỏ da gặp ở 8/43 bệnh nhân, chiếm 18,6%, tác dụng phụ ngứa gặp ở 9/43 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 20,93%. Tác dụng phụ hay gặp nhất là tăng sắc tố, có ở 42/43 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 97,67%.
- Trong nhóm bệnh nhân không đạt PASI 75, tác dụng phụ hay gặp nhất cũng là tăng sắc tố, có ở cả 13/13 bệnh nhân. Tỉ lệ đỏ da ít hơn so với nhóm đạt PASI 75, chỉ gặp ở 1/13 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 7,69%. Tác dụng phụ ngứa gặp ở 5/13 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 38,46%.

### 3.2.2. Kết quả cận lâm sàng

**Bảng 3.34. Đặc điểm xét nghiệm của nhóm bệnh nhân đạt PASI 75 trước và sau điều trị (n=43)**

	Trước điều trị		Khi đạt PASI 75		p*
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
<b>Công thức máu</b>					
Hồng cầu (T/l)	4,89	0,65	4,80	0,56	0,08
Bạch cầu (G/l)	7,78	1,68	7,27	1,97	0,72
Tiểu cầu (G/l)	253,26	50,90	254,38	63,20	0,70
<b>Sinh hóa máu</b>					
Glucose (mmol/l)	5,62	1,44	5,23	1,34	0,06
Creatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	84,69	13,79	82,34	17,67	0,24
Ure (mmol/l)	4,83	1,49	4,79	1,35	0,93
Cholesterol (mmol/l)	4,46	1,01	4,35	1,15	0,70
Triglycerid (mmol/l)	2,21	1,52	2,00	1,72	0,12
ALT (U/l)	26,31	14,98	26,26	15,14	0,98
AST (U/l)	24,81	10,15	26,77	17,65	0,33
Bil TP (mmol/l)	11,03	5,97	11,73	3,64	<b>0,04</b>
Bil TT (mmol/l)	2,36	1,82	2,69	1,43	0,08

\* Wilcoxon test

Nhận xét:

– Các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu trung bình của nhóm bệnh nhân đạt PASI 75 sau điều trị đều nằm trong giới hạn bình thường. Giá trị trung bình các xét nghiệm này không thay đổi nhiều so với trước điều trị, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

– Các chỉ số glucose, creatinin, ure, cholesterol, triglycerid, ALT, AST, Bilirubin trực tiếp trung bình của nhóm bệnh nhân đạt PASI 75 sau điều trị đều nằm trong giới hạn bình thường. Giá trị trung bình các xét nghiệm này không thay đổi nhiều so với trước điều trị, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

– Bilirubin toàn phần trung bình sau điều trị là  $11,73 \pm 3,64$  mmol/l, tăng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) so với trước điều trị là  $11,03 \pm 5,97$  mmol/l, tuy nhiên giá trị này vẫn trong khoảng bình thường.

**Bảng 3.35. Đặc điểm xét nghiệm của nhóm bệnh nhân không đạt PASI 75 trước và sau điều trị (n=9)**

	Trước điều trị		Sau điều trị		p*
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
<b>Công thức máu</b>					
Hồng cầu (T/l)	4,84	0,60	4,85	0,41	0,55
Bạch cầu (G/l)	7,69	1,63	7,31	0,99	0,68
Tiểu cầu (G/l)	256,16	56,60	244,10	40,20	0,59
<b>Sinh hóa máu</b>					
Glucose (mmol/l)	5,50	1,36	4,83	0,68	0,17
Creatinin ( $\mu$ mol/l)	81,61	10,94	78,10	17,88	0,68
Ure (mmol/l)	4,86	1,55	5,07	1,53	0,77
Cholesterol (mmol/l)	4,45	0,93	3,96	0,77	<b>0,01</b>
Triglycerid (mmol/l)	2,09	1,35	1,70	0,48	0,52
ALT (U/l)	24,47	10,61	21,80	6,69	0,31
AST (U/l)	24,50	9,47	21,82	8,49	0,19
Bil TP (mmol/l)	10,44	4,05	13,13	3,43	0,051
Bil TT (mmol/l)	2,26	1,22	2,45	1,10	0,81

\* Wilcoxon test

Nhận xét:

– Trong số 13 bệnh nhân không đạt PASI 75 sau điều trị, chúng tôi chỉ đánh giá được về các chỉ số công thức máu và sinh hoá máu của 9/13 bệnh nhân

– Các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu trung bình của nhóm bệnh nhân không đạt PASI 75 sau điều trị đều nằm trong giới hạn bình thường. Giá trị trung bình các xét nghiệm này không thay đổi nhiều so với trước điều trị, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

– Các chỉ số glucose, creatinin, ure, triglycerid, ALT, AST, Bilirubin toàn phần, Bilirubin trực tiếp trung bình của nhóm bệnh nhân không đạt PASI 75 sau điều trị đều nằm trong giới hạn bình thường. Giá trị trung bình các xét nghiệm này không thay đổi nhiều so với trước điều trị, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Cholesterol trung bình sau điều trị là  $3,96 \pm 0,77$  mmol/l, giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) so với trước điều trị là  $4,45 \pm 0,93$  mmol/l.

### 3.3. Thay đổi nồng độ IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$ trong huyết thanh trước và sau điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng được chiếu tia cực tím dải hẹp (UVB 311nm)

#### 3.3.1. Một số đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu cytokine

**Bảng 3.36. Đặc điểm tuổi giới của nhóm nghiên cứu cytokine (n=31)**

Đặc điểm	n	%
<b>Tuổi (<math>\bar{x} \pm SD</math>)</b>		$34,76 \pm 12,02$
$\leq 29$	11	35,48
30-39	11	35,48
40-49	5	16,12
50-59	3	9,68
$\geq 60$	1	3,24
<b>Giới</b>		
Nam	21	67,74
Nữ	10	32,26

*Nhận xét:* Tuổi trung bình của 31 bệnh nhân trong nghiên cứu là  $34,76 \pm 12,02$ . Nhóm tuổi dưới 29 và từ 30 đến 39 chiếm tỉ lệ cao nhất (35,48%). Có 21/31 bệnh nhân là nam giới chiếm tỉ lệ 67,74%

**Bảng 3.37. Một số đặc điểm khác của nhóm nghiên cứu cytokine (n=31)**

<b>Đặc điểm</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Thời gian bị bệnh trung bình</b>	9,29 ± 6,93	
< 5 năm	12	38,71
≥ 5 năm	19	61,29
<b>Tuổi khởi phát bệnh</b>		
< 40 tuổi	27	87,10
≥ 40 tuổi	4	12,9
<b>Điểm PASI trung bình ( <math>\bar{x} \pm SD</math> )</b>	14,05 ± 4,01	
<b>Mức độ bệnh</b>		
Vừa	29	93,55
Nặng	2	6,45
<b>Tiền sử dùng thuốc toàn thân</b>		
Có	12	38,71
Không	19	61,29
<b>Tiền sử gia đình vảy nến</b>		
Có	7	22,58
Không	24	77,42

**Nhận xét:**

- Thời gian bị bệnh trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 9,29 ± 6,93 năm; chủ yếu nhóm bị bệnh ≥ 5 năm chiếm tỉ lệ 61,29%. Đa số bệnh nhân có khởi phát bệnh dưới 40 tuổi (vảy nến tốp I) chiếm tỉ lệ 87,10%.
- Bệnh nhân vảy nến mức độ vừa chiếm tỉ lệ cao nhất 93,5%, mức độ nặng 6,5%. Chỉ số PASI trung bình là 14,05 ± 4,01. Có 12 bệnh nhân đã sử dụng thuốc toàn thân (chiếm 38,71%) và 7 bệnh nhân có tiền sử gia đình vảy nến (chiếm 22,58%).

### 3.3.2. Nồng độ các cytokine trước điều trị và một số yếu tố liên quan

**Bảng 3.38. Nồng độ các cytokine trước điều trị (n=31)**

<i>Chỉ số huyết thanh (pg/ml)</i>	<b>n</b>	$\bar{X} \pm SD$
<i>IL-17</i>	31	8,02 ± 15,52
<i>IL-23</i>	31	15,81 ± 21,75
<i>TNF-α</i>	31	120,80 ± 292,99

*Nhận xét:* Nồng độ trung bình của IL-17, IL-23 và TNF-α lần lượt là 8,02 ± 15,52; 15,81 ± 21,75; 120,80 ± 292,99 (pg/ml).

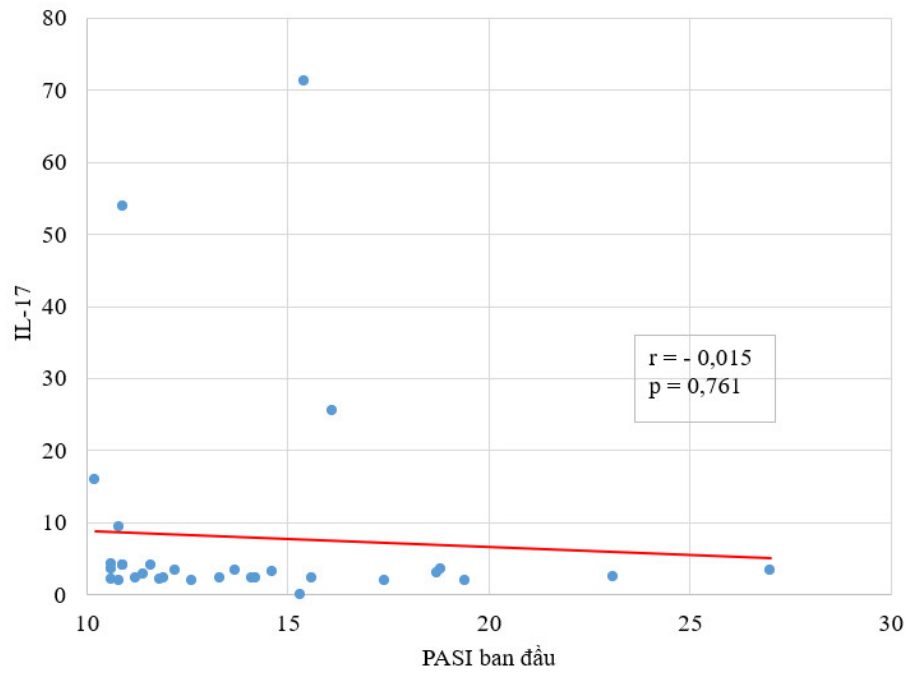
**Bảng 3.39. Mối tương quan giữa nồng độ cytokine và PASI (n=31)**

<b>PASI</b>	<b>r</b>	<b>p*</b>
<i>IL-17</i>	-0,015	0,76
<i>IL-23</i>	-0,008	0,82
<i>TNF-α</i>	-0,0007	0,77

\* *Linear Regression Analysis*

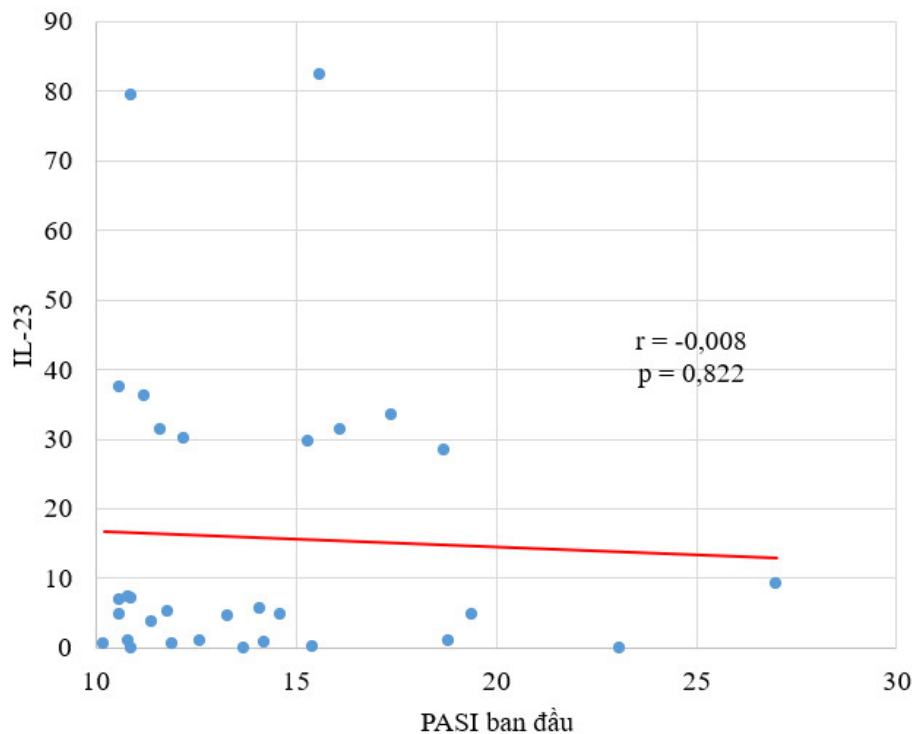
*Nhận xét:* Không có mối tương quan giữa nồng độ IL-17, IL-23 và TNF-α với chỉ số PASI với  $p > 0,05$ .





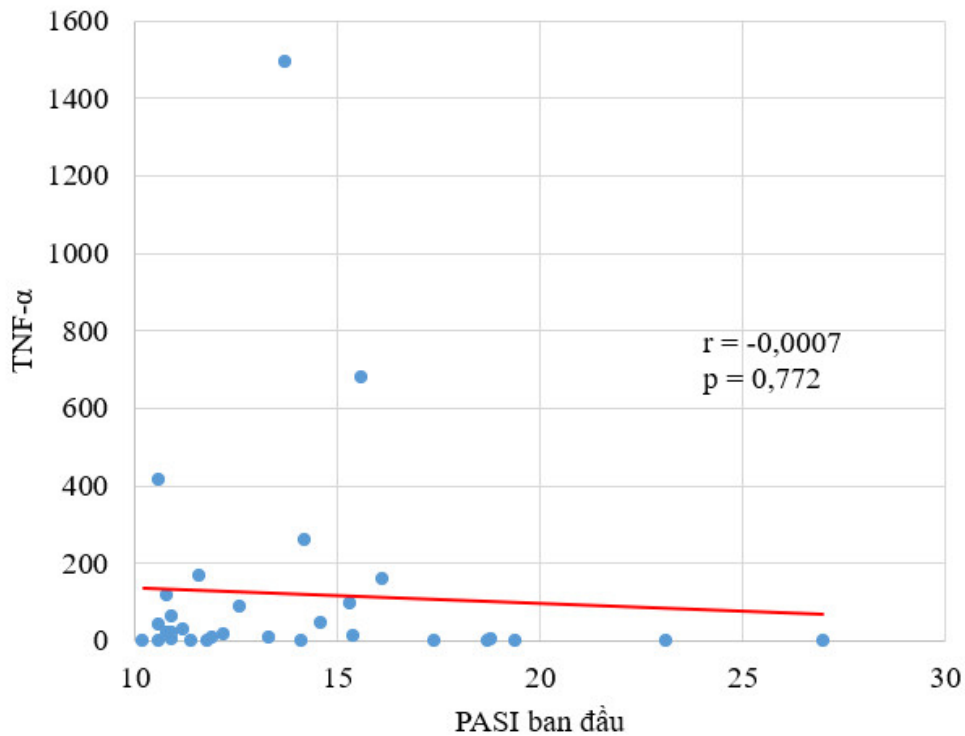
**Biểu đồ 3.8: Mối tương quan giữa nồng độ IL-17 và điểm PASI**

*Nhận xét:* Không có mối tương quan giữa nồng độ IL-17 và điểm PASI



**Biểu đồ 3.9: Mối tương quan giữa nồng độ IL-23 và điểm PASI**

*Nhận xét:* Không có mối tương quan giữa nồng độ IL-23 và điểm PASI.



**Biểu đồ 3.10: Mối tương quan giữa nồng độ TNF- $\alpha$  và điểm PASI**

*Nhận xét:* Không có mối tương quan giữa nồng độ TNF- $\alpha$  và điểm PASI

**Bảng 3.40. Sự liên quan giữa nồng độ cytokine trước điều trị và mức độ bệnh (n=31)**

Chỉ số huyết thanh	Vừa (n =29)	Nặng (n=2)	p*
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
IL-17 (pg/ml)	8,37 $\pm$ 16,01	3,03 $\pm$ 0,58	0,94
IL-23 (pg/ml)	16,57 $\pm$ 22,27	4,67 $\pm$ 6,60	0,44
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	128,13 $\pm$ 301,43	0,08 $\pm$ 0,11	0,11

\* *Krusal-Wallis test*

*Nhận xét:* Sự khác biệt về nồng độ IL-17, IL-23 và TNF- $\alpha$  giữa hai nhóm vảy nến thông thường mức độ vừa và nặng không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.41. Sự liên quan giữa nồng độ cytokine trước điều trị và giới tính (n=31)**

Chỉ số huyết thanh	Nam (n =21)	Nữ (n=10)	p*
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
<i>IL-17 (pg/ml)</i>	10,07±18,41	3,73±4,48	0,13
<i>IL-23 (pg/ml)</i>	16,05±24,33	15,30±16,16	0,72
<i>TNF-α (pg/ml)</i>	161,05±349,51	36,28±54,45	0,63

\* *Krusal-Wallis test*

*Nhận xét:* Sự khác biệt về nồng độ IL-17, IL-23 và TNF-α giữa hai nhóm nam và nữ không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.42. Liên quan giữa nồng độ cytokine trước điều trị và tuổi khởi phát (n=31)**

Chỉ số huyết thanh	< 40 tuổi (n=27)	≥ 40 tuổi (n=4)	p*
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
<i>IL-17 (pg/ml)</i>	7,55 ± 16,12	11,19 ± 11,19	0,56
<i>IL-23 (pg/ml)</i>	14,81 ± 22,65	22,56 ± 14,68	0,48
<i>TNF-α (pg/ml)</i>	129,21 ± 312,69	64,04 ± 78,04	1

\* *Krusal-Wallis test*

*Nhận xét:* Sự khác biệt về nồng độ IL-17, IL-23 và TNF-α giữa hai nhóm tuổi khởi phát trên 40 và dưới 40 không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.43. Liên quan giữa nồng độ cytokine trước điều trị và nhóm trên dưới 33 tuổi (n=31)**

Chỉ số huyết thanh	< 33 tuổi (n=17)	≥ 33 tuổi (n=14)	p*
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
IL-17 (pg/ml)	10,0 ± 20,06	5,62 ± 7,04	0,61
IL-23 (pg/ml)	14,54 ± 21,41	17,34 ± 22,86	0,58
TNF-α (pg/ml)	144,78 ± 366,35	91,68 ± 176,78	0,70

\* *Krusal-Wallis test*

*Nhận xét:* Sự khác biệt về nồng độ IL-17, IL-23 và TNF-α giữa hai nhóm tuổi trên 33 và dưới 33 tuổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.44. Sự liên quan giữa nồng độ cytokine trước điều trị và thời gian bị bệnh (n=31)**

Chỉ số huyết thanh	< 5 năm (n =12)	≥ 5 năm (n=19)	p*
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
IL-17 (pg/ml)	8,42 ± 14,81	7,77 ± 16,35	0,13
IL-23 (pg/ml)	13,91 ± 23,81	17,0 ± 20,93	0,21
TNF-α (pg/ml)	186,51 ± 432,41	79,30 ± 155,26	0,71

\* *Krusal-Wallis test*

*Nhận xét:* Sự khác biệt về nồng độ IL-17, IL-23 và TNF-α giữa hai nhóm thời gian mắc bệnh trên và dưới 5 năm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.45. Sự liên quan giữa nồng độ cytokine trước điều trị và tiền sử dùng thuốc toàn thân (n=31)**

Chỉ số huyết thanh	Có (n =12)	Không (n=19)	p*
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
<i>IL-17 (pg/ml)</i>	6,93 ± 14,82	8,71 ± 16,31	0,60
<i>IL-23 (pg/ml)</i>	26,16 ± 29,40	9,27 ± 11,98	0,15
<i>TNF-α (pg/ml)</i>	100,48 ± 196,27	133,64 ± 345,08	0,61

\* *Krusal-Wallis test*

*Nhận xét:* Sự khác biệt về nồng độ IL-17, IL-23 và TNF-α giữa hai nhóm vảy nến thông thường đã dùng thuốc toàn thân và chưa dùng thuốc toàn thân không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.46. Sự liên quan giữa nồng độ cytokine trước điều trị và tiền sử gia đình vảy nến (n=31)**

Chỉ số huyết thanh	Có (n =7)	Không (n=24)	p*
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
<i>IL-17 (pg/ml)</i>	12,32 ± 26,05	6,78 ± 11,4	0,21
<i>IL-23 (pg/ml)</i>	6,50 ± 11,32	18,52 ± 23,44	0,16
<i>TNF-α (pg/ml)</i>	40,58 ± 63,67	144,20 ± 329,21	0,55

\* *Krusal-Wallis test*

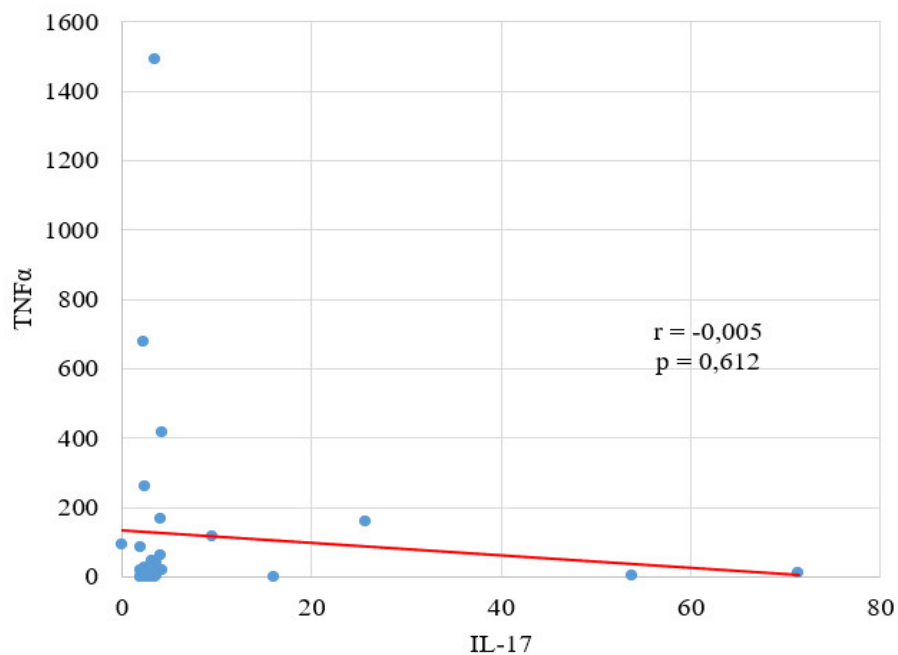
*Nhận xét:* Sự khác biệt về nồng độ IL-17, IL-23 và TNF-α giữa hai nhóm vảy nến thông thường có tiền sử gia đình và không có tiền sử gia đình vảy nến không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.47: Môi tương quan giữa các chỉ số cytokine (n=31)**

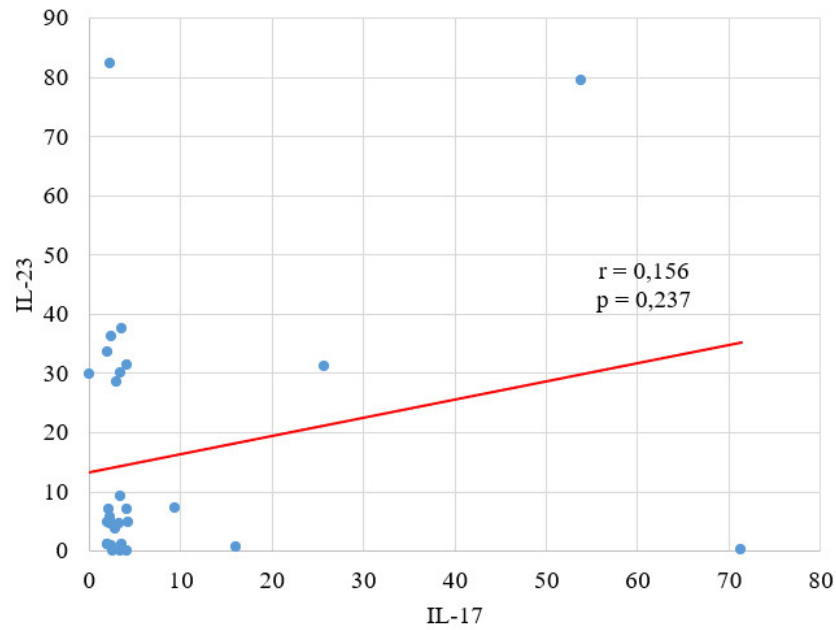
		<b>IL-17</b>	<b>IL-23</b>	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>
<b>IL-17</b>	r	1	0,156	-0,005
	p	1	0,24	0,61
<b>IL-23</b>	r		1	0,007
	p		1	0,64
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	r			1
	p			1

\* *Linear Regression Analysis*

*Nhận xét:* Không có môi tương quan giữa các chỉ số cytokine với  $p > 0,05$ .

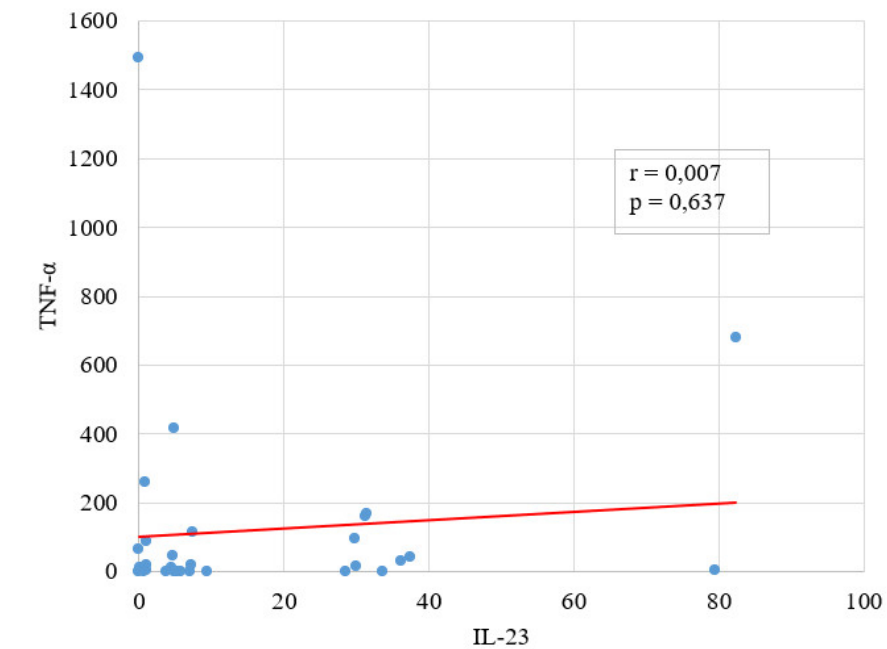
**Biểu đồ 3.11: Môi tương quan giữa nồng độ IL-17 và TNF- $\alpha$** 

*Nhận xét:* Không có môi tương quan giữa nồng độ IL-17 và TNF- $\alpha$  với  $p > 0,05$ .



**Biểu đồ 3.12: Mối tương quan giữa nồng độ IL-17 và IL-23**

*Nhận xét:* Không có mối tương quan giữa nồng độ IL-17 và IL-23 với  $p > 0,05$ .



**Biểu đồ 3.13: Mối tương quan giữa nồng độ IL-23 và TNF- $\alpha$**

*Nhận xét:* Không có mối tương quan giữa nồng độ IL-23 và TNF- $\alpha$  với  $p > 0,05$ .

### 3.3.3. Thay đổi nồng độ cytokine trước điều trị và khi đạt PASI 75

**Bảng 3.48. Sự thay đổi nồng độ cytokine trước điều trị và khi đạt PASI 75 (n=31)**

Chỉ số huyết thanh	Trước điều trị (n=31)		Khi đạt PASI 75 (n=31)		p*
	$\bar{X} \pm SD$	Min-Max	$\bar{X} \pm SD$	Min-Max	
IL-17 (pg/ml)	8,02 ± 15,52	0-71,36	3,28 ± 4,70	0-27,12	<b>0,0061</b>
IL-23 (pg/ml)	15,81 ± 21,75	0-82,38	8,79 ± 14,67	0-69,30	<b>0,0405</b>
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	120,80 ± 292,99	0-1493,93	41,11 ± 74,46	0-385,96	0,3418

\* *Wilcoxon test*

*Nhận xét:* Chỉ số IL-17 và IL-23 giảm có ý nghĩa thống kê ở 31 bệnh nhân khi đạt PASI 75 so với trước điều trị với  $p < 0,05$ . Nồng độ TNF- $\alpha$  có giảm nhưng không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



### 3.3.4. Sự thay đổi nồng độ cytokine trước điều trị và khi đạt PASI 75 theo đặc điểm bệnh nhân

**Bảng 3.49. Sự thay đổi nồng độ IL-17 trước điều trị và khi đạt PASI 75 theo đặc điểm bệnh nhân (n=31)**

Chỉ số IL17		n	Trước $\bar{X} \pm SD$	Sau $\bar{X} \pm SD$	IL-17 (T-S)	p*
Giới tính	Nam	21	10,07 ± 18,41	2,63 ± 2,63	7,44 ± 18,71	0,18
	Nữ	10	3,73 ± 4,48	5,16 ± 4,64		
			<b>p=0,012</b>			
			p=0,5			
Nhóm tuổi	< 33	17	10,0 ± 20,06	3,71 ± 6,10	6,30 ± 21,93	0,87
	≥ 33	14	7,42 ± 14,67	3,67 ± 5,25		
			<b>p=0,022</b>			
			p=0,128			
Tuổi khởi phát	<40	27	7,55 ± 16,12	3,44 ± 4,94	4,12 ± 17,47	0,09
	≥ 40	4	11,19 ± 11,19	2,21 ± 2,81		
			<b>p=0,025</b>			
			p=0,095			
Thời gian mắc bệnh	< 5 năm	12	8,42 ± 14,81	2,33 ± 0,78	6,09 ± 14,70	0,31
	≥ 5 năm	19	7,77 ± 16,35	3,88 ± 5,95		
			<b>p=0,009</b>			
			p=0,159			
Mức độ bệnh	Vừa	29	8,37 ± 16,01	3,31 ± 4,86	5,06 ± 17,14	0,60
	Nặng	2	3,03 ± 0,58	2,85 ± 0,45		
			<b>0,026</b>			
			p=0,5			
Tiền sử gia đình vẩy nến	Không	24	6,78 ± 11,4	2,59 ± 1,61	4,36 ± 11,0	0,27
	Có	7	12,32 ± 26,05	5,65 ± 9,59		
			<b>p=0,002</b>			
			p=0,735			
Đã từng dùng thuốc toàn thân	Không	19	8,71 ± 16,31	4,12 ± 5,83	4,59 ± 18,1207	0,94
	Có	12	6,93 ± 14,82	1,94 ± 1,23		
			<b>p=0,084</b>			
			p=0,055			

\* Wilcoxon test (so sánh ghép cặp trước – sau)

\* Kruskal-Wallis test (so sánh trung bình sự thay đổi của hai nhóm)

Nhận xét:

– Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa sự thay đổi nồng độ IL-17 trước và sau điều trị ở nhóm giới nam; nhóm ≥ 33 tuổi; nhóm có tuổi khởi phát dưới 40; nhóm có thời gian bị bệnh < 5 năm; nhóm mắc bệnh mức độ vừa và nhóm không có tiền sử gia đình, với  $p < 0,05$ .

– Sự khác biệt về sự thay đổi chỉ số IL-17 trước sau điều trị theo giới tính, nhóm tuổi, tuổi khởi phát, thời gian mắc bệnh, mức độ bệnh, tiền sử gia đình và tiền sử dùng thuốc toàn thân trước đó là không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.50. Sự thay đổi nồng độ IL-23 trước điều trị và khi đạt PASI 75 theo đặc điểm bệnh nhân (n=31)**

Chỉ số IL23		n	Trước	Sau	IL-23 (T-S)	P
			$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$		
<b>Giới tính</b>	Nam	21	16,05 ± 24,33	10,63 ± 16,87	5,41 ± 20,42	0,18
			p=0,503			
	Nữ	10	15,30 ± 16,16	4,91 ± 7,78	10,39 ± 13,93	
			p=0,039			
<b>Nhóm tuổi</b>	< 33	17	14,54 ± 21,41	6,32 ± 9,08	8,22 ± 21,25	0,87
			p=0,065			
	≥ 33	14	17,34 ± 22,86	11,79 ± 19,43	5,56 ± 15,12	
			p=0,330			
<b>Tuổi khởi phát</b>	< 40	27	14,81 ± 22,65	8,34 ± 14,92	6,47 ± 18,83	0,86
			p=0,045			
	≥ 40	4	22,56 ± 14,68	11,81 ± 14,46	10,75 ± 17,92	
			0,465			
<b>Thời gian mắc bệnh</b>	< 5 năm	12	13,91 ± 23,81	4,43 ± 7,8	9,49 ± 26,57	0,49
			p=0,503			
	≥ 5 năm	19	17,0 ± 20,93	11,54 ± 17,34	5,46 ± 11,46	
			p=0,044			
<b>Mức độ bệnh</b>	Vừa	29	16,57 ± 22,27	8,77 ± 14,99	7,80 ± 18,84	0,14
			p=0,036			
	Nặng	2	4,67 ± 6,60	9,00 ± 12,73	-4,34 ± 6,13	
			p=1			
<b>Tiền sử gia đình</b>	Không	24	18,52 ± 23,44	10,63 ± 16,19	13,37 ± 17,3	0,08
			p=0,079			
	Có	7	6,5 ± 11,32	2,48 ± 3,25	5,04 ± 8,4	
			p=0,270			
<b>Đã từng dùng thuốc toàn thân</b>	Không	19	9,27 ± 11,98	6,20 ± 9,16	3,07 ± 11,58	0,19
			p=0,24			
	Có	12	26,16 ± 29,40	12,89 ± 20,48	13,27 ± 25,35	
			p=0,033			

\* Wilcoxon test (so sánh ghép cặp trước – sau)

\* Kruskal-Wallis test (so sánh trung bình sự thay đổi của hai nhóm)

Nhận xét:

– Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa sự thay đổi nồng độ IL-23 trước và sau điều trị ở nhóm giới nữ; tuổi khởi phát < 40 tuổi; thời gian mắc bệnh ≥ 5 năm; mức độ bệnh vừa và đã từng dùng thuốc toàn thân với  $p < 0,05$ .

– Sự khác biệt về sự thay đổi chỉ số IL-23 trước sau điều trị theo giới tính, nhóm tuổi, thời gian mắc bệnh, mức độ bệnh, tiền sử gia đình và tiền sử dùng thuốc toàn thân trước đó là không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.51. Sự thay đổi nồng độ TNF- $\alpha$  trước điều trị và khi đạt PASI 75 theo đặc điểm bệnh nhân (n=31)**

TNF- $\alpha$		n	Trước	Sau	TNF- $\alpha$ (T-S)	p*
			$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$		
<b>Giới tính</b>	Nam	21	161,05 $\pm$ 349,51	46,24 $\pm$ 86,06	114,81 $\pm$ 342,43	0,64
			p=0,648			
	Nữ	10	36,28 $\pm$ 54,45	30,33 $\pm$ 42,80	5,96 $\pm$ 48,29	
			p=0,754			
<b>Nhóm tuổi</b>	< 33	17	144,78 $\pm$ 366,35	50,62 $\pm$ 93,88	94,17 $\pm$ 351,14	0,97
			p=0,435			
	$\geq$ 33	14	91,68 $\pm$ 176,78	50,62 $\pm$ 93,88	62,13 $\pm$ 189,27	
			p=0,489			
<b>Tuổi khởi phát</b>	< 40	27	129,21 $\pm$ 312,69	46,82 $\pm$ 78,30	82,39 $\pm$ 305,42	0,30
			p=0,589			
	$\geq$ 40	4	64,04 $\pm$ 78,04	2,54 $\pm$ 5,08	61,50 $\pm$ 80,88	
			0,353			
<b>Thời gian mắc bệnh</b>	< 5 năm	12	186,51 $\pm$ 432,41	65,65 $\pm$ 109,57	120,86 $\pm$ 421,0	0,48
			p=0,969			
	$\geq$ 5 năm	19	79,30 $\pm$ 155,26	25,60 $\pm$ 35,31	53,7 $\pm$ 160,49	
			p=0,220			
<b>Mức độ bệnh</b>	Vừa	29	129,13 $\pm$ 301,43	43,42 $\pm$ 76,49	85,71 $\pm$ 294,60	0,55
			p=0,425			
	Nặng	2	0,08 $\pm$ 0,11	7,55 $\pm$ 10,45	-7,47 $\pm$ 10,56	
			p=1			
<b>Tiền sử gia đình</b>	Không	24	144,20 $\pm$ 329,21	46,13 $\pm$ 82,04	134,8 $\pm$ 309,32	0,143
			p=0,539			
	Có	7	40,58 $\pm$ 136,96	41,11 $\pm$ 74,46	21,92 $\pm$ 23,24	
			p=0,237			
<b>Đã từng dùng thuốc toàn thân</b>	Không	19	133,64 $\pm$ 345,08	45,85 $\pm$ 89,68	87,79 $\pm$ 330,12	0,54
			p=0,500			
	Có	12	100,48 $\pm$ 196,27	33,60 $\pm$ 43,13	66,88 $\pm$ 209,24	
			p=0,61			

\* Wilcoxon test (so sánh ghép cặp trước – sau)

\* Kruskal-Wallis test (so sánh trung bình sự thay đổi của hai nhóm)

**Nhận xét:** Sự khác biệt về sự thay đổi chỉ số TNF- $\alpha$  trước sau điều trị theo giới tính, nhóm tuổi, tuổi khởi phát, thời gian mắc bệnh, mức độ bệnh, tiền sử gia đình và tiền sử dùng thuốc toàn thân trước đó là không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.3.5. Ảnh hưởng của hội chứng chuyển hóa đến sự thay đổi nồng độ các cytokine

**Bảng 3.52. Ảnh hưởng của hội chứng chuyển hóa đến sự thay đổi nồng độ IL-17 trước điều trị và khi đạt PASI 75 (n=31)**

Hội chứng chuyển hóa		n	Trước	Sau	IL-17 (T-S)	p*
			$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$		
<b>BMI</b>	<23	15	8,25 ± 17,81	3,88 ± 6,51	4,38 ± 20,03	0,65
			p=0,061			
	≥ 23	16	7,81 ± 13,63	2,71 ± 1,99	5,09 ± 13,29	
		p=0,028				
<b>Vòng bụng</b>	Bình thường	27	8,04 ± 16,54	3,16 ± 4,97	4,88 ± 17,71	0,46
			p=0,022			
	Tăng	4	7,90 ± 6,25	4,08 ± 2,40	3,83 ± 6,26	
		p=0,068				
<b>Huyết áp</b>	Bình thường	27	3,89 ± 4,63	3,43 ± 5,00	0,47 ± 6,40	0,10
			p=0,014			
	Tăng	4	35,91 ± 32,14	2,27 ± 1,57	33,64 ± 33,53	
		p=0,144				
<b>Cholesterol</b>	Bình thường	27	7,19 ± 16,19	3,07 ± 4,94	4,11 ± 17,48	0,03
			0,039			
	Tăng	4	13,67 ± 9,51	4,65 ± 2,58	9,02 ± 9,01	
		p=0,068				
<b>Triglycerid</b>	Bình thường	16	7,05 ± 17,19	1,97 ± 1,23	5,08 ± 17,73	0,64
			p=0,052			
	Tăng	15	9,07 ± 14,06	4,67 ± 6,45	4,39 ± 15,93	
		p=0,061				
<b>Glucose</b>	Bình thường	20	6,95 ± 15,46	3,46 ± 5,67	3,50 ± 17,29	0,76
			p=0,040			
	Tăng	11	9,97 ± 16,19	2,95 ± 2,23	7,02 ± 15,83	
		p=0,067				

\* *Wilcoxon test* (so sánh ghép cặp trước – sau)

\* *Kruskal-Wallis test* (so sánh trung bình sự thay đổi của hai nhóm)

**Nhận xét:**

– Sự giảm IL-17 trước và sau điều trị là có ý nghĩa thống kê ở nhóm có chỉ số BMI ≥ 23; vòng bụng bình thường; huyết áp bình thường; cholesterol máu bình thường và glucose máu bình thường với  $p < 0,05$ .

– Mức độ giảm IL-17 trước và sau điều trị ở nhóm có cholesterol máu tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có cholesterol máu bình thường với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.53. Ảnh hưởng của hội chứng chuyển hóa đến sự thay đổi nồng độ IL-23 trước điều trị và khi đạt PASI 75 (n=31)**

Hội chứng chuyển hóa		n	Trước	Sau	IL-23 (T-S)	p*
			$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$		
<b>BMI</b>	<23	15	18,54 ± 23,17	11,31 ± 18,56	7,23 ± 13,96	0,27
			<b>p=0,031</b>			
	≥ 23	16	13,24 ± 20,75	6,42 ± 9,82	6,82 ± 22,39	
			p=0,453			
<b>Vòng bụng</b>	Bình thường	27	17,51 ± 22,8	9,13 ± 15,46	8,38 ± 19,31	0,15
			<b>p=0,018</b>			
	Tăng	4	4,32 ± 4,72	6,50 ± 8,54	-2,19 ± 7,41	
			p=0,353			
<b>Huyết áp</b>	Bình thường	27	14,96 ± 19,15	9,78 ± 15,45	5,18 ± 13,36	1
			<b>p=0,047</b>			
	Tăng	4	21,50 ± 38,75	2,10 ± 3,95	19,41 ± 40,42	
			p=0,715			
<b>Cholesterol</b>	Bình thường	27	16,69 ± 22,68	8,56 ± 14,81	8,13 ± 19,49	0,25
			<b>0,023</b>			
	Tăng	4	9,81 ± 14,71	10,30 ± 15,73	-0,49 ± 6,09	
			p=0,578			
<b>Triglycerid</b>	Bình thường	16	12,59 ± 14,80	16,34 ± 9,26	6,24 ± 13,85	0,77
			p=0,066			
	Tăng	15	19,24 ± 27,47	11,4 ± 18,85	7,85 ± 22,92	
			p=0,320			
<b>Glucose</b>	Bình thường	20	14,96 ± 20,84	10,27 ± 16,50	4,69 ± 14,72	0,55
			p=0,211			
	Tăng	11	17,35 ± 24,28	6,09 ± 10,78	11,25 ± 24,14	
			p=0,056			

\* *Wilcoxon test* (so sánh ghép cặp trước – sau)

\* *Kruskal-Wallis test* (so sánh trung bình sự thay đổi của hai nhóm)

*Nhận xét:*

– Sự giảm IL-23 trước và sau điều trị là có ý nghĩa thống kê ở nhóm có chỉ số BMI < 23; vòng bụng bình thường; huyết áp bình thường và cholesterol máu bình thường với  $p < 0,05$ .

– Mức độ giảm IL-23 trước và sau điều trị theo BMI, vòng bụng, huyết áp, cholesterol máu, triglycerid máu và glucose máu khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.54. Ảnh hưởng của hội chứng chuyển hóa đến sự thay đổi nồng độ TNF- $\alpha$  trước điều trị và khi đạt PASI 75 (n=31)**

Hội chứng chuyển hóa		n	Trước	Sau	TNF- $\alpha$ (T-S)	p*
			$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$		
<b>BMI</b>	<23	15	66,96 $\pm$ 174,44	34,14 $\pm$ 43,89	32,82 $\pm$ 183,22	0,15
			p=0,609			
	$\geq 23$	16	171,28 $\pm$ 371,03	47,63 $\pm$ 95,90	123,64 $\pm$ 357,08	
			p=0,114			
<b>Vòng bụng</b>	Bình thường	27	134,38 $\pm$ 311,74	46,08 $\pm$ 78,70	88,30 $\pm$ 305,11	0,98
			p=0,355			
	Tăng	4	29,19 $\pm$ 57,38	7,57 $\pm$ 6,39	21,62 $\pm$ 59,39	
			p=0,853			
<b>Huyết áp</b>	Bình thường	27	138,05 $\pm$ 310,88	44,97 $\pm$ 78,88	93,08 $\pm$ 304,26	0,44
			p=0,225			
	Tăng	4	4,35 $\pm$ 4,95	15,01 $\pm$ 21,86	-10,66 $\pm$ 25,46	
			p=0,465			
<b>Cholesterol</b>	Bình thường	27	73,1 $\pm$ 153,48	44,28 $\pm$ 78,84	28,82 $\pm$ 143,71	<b>0,045</b>
			p=0,838			
	Tăng	4	442,79 $\pm$ 703,96	19,70 $\pm$ 29,56	423,10 $\pm$ 675,24	
			p=0,144			
<b>Triglycerid</b>	Bình thường	16	49,32 $\pm$ 102,77	59,17 $\pm$ 97,64	-9,85 $\pm$ 50,66	<b>0,03</b>
			p=0,066			
	Tăng	15	197,05 $\pm$ 400,70	21,84 $\pm$ 29,93	175,21 $\pm$ 391,22	
			p=0,064			
<b>Glucose</b>	Bình thường	20	151,44 $\pm$ 359,05	43,89 $\pm$ 87,07	107,55 $\pm$ 347,05	0,51
			p=0,27			
	Tăng	11	65,10 $\pm$ 85,41	36,05 $\pm$ 46,73	29,05 $\pm$ 106,86	
			p=0,722			

\* *Wilcoxon test* (so sánh ghép cặp trước – sau)

\* *Kruskal-Wallis test* (so sánh trung bình sự thay đổi của hai nhóm)

*Nhận xét:*

– Mức độ giảm TNF- $\alpha$  trước và sau điều trị giữa nhóm có cholesterol máu tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có cholesterol máu bình thường với  $p < 0,05$ .

– Mức độ giảm TNF- $\alpha$  trước và sau điều trị giữa nhóm có triglycerid máu tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có triglycerid máu bình thường với  $p < 0,05$ .

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

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

##### 4.1.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

###### *Phân bố theo tuổi*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân tham gia là  $33,46 \pm 12,45$ , độ tuổi trong lứa tuổi lao động. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước như nghiên cứu của Lê Anh Tuấn [126], Antoni và cộng sự [127], độ tuổi trung bình lần lượt là  $44,12 \pm 11,93$ ;  $47,10 \pm 12$ . Tuổi trung bình trong độ tuổi lao động. Theo kết quả ở bảng 3.1 cho thấy, bệnh vẩy nến phân bố rộng ở nhiều nhóm tuổi, nhóm tuổi dưới 50 tuổi chiếm số lượng bệnh nhân nhiều nhất (chiếm 85,72%) trong đó nhóm dưới 30 tuổi chiếm 46,43%, nhóm 30-39 chiếm 26,79%, 40-49 chiếm 12,50%. nhóm tuổi chiếm tỉ lệ thấp nhất (3,57%) là nhóm trên 60 tuổi. Kết quả này của chúng tôi tương tự với kết quả trong nghiên cứu của Trần Văn Tiến [15]. Điều này cho thấy rằng bệnh vẩy nến ảnh hưởng chủ yếu đến nhóm đang trong độ tuổi lao động chính của xã hội. Chính điều này ảnh hưởng đến chất lượng lao động cũng như ảnh hưởng mặt xã hội của bệnh nhân, tạo ra một gánh nặng lớn cho xã hội cũng như gia đình bệnh nhân.

###### *Phân bố theo giới tính*

Tỉ lệ giới tính ở bệnh nhân vẩy nến trong các nghiên cứu lâm sàng điều trị vẩy nến khác nhau tùy từng tác giả. Tuy nhiên, những nghiên cứu về điều trị vẩy nến bằng phương pháp chiếu tia cực tím thì hầu hết các tác giả đều thấy tỉ lệ bệnh nhân nam giới tham gia nhiều hơn nữ giới. Điều này có thể lý giải rằng tác dụng phụ hay gặp nhất trong điều trị vẩy nến bằng phương pháp chiếu tia cực tím là tăng sắc tố. Vì vậy, bệnh nhân nữ e ngại khá nhiều khi so sánh tình trạng tăng sắc tố sau chiếu tia cực tím với đặc điểm sắc của bệnh vẩy nến khi quyết định điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, theo biểu đồ 3.1 cho thấy tỉ lệ nam/nữ là 69,64/30,36%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi

phù hợp với nghiên cứu của Trần Văn Tiến tại bệnh viện Da liễu Trung ương [15] và Phan Huy Thục tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108 [128]. Ngoài ra, để giải thích điều này có thể vì nam giới có chế độ sinh hoạt không điều độ, hay sử dụng chất kích thích như uống rượu bia, hút thuốc lá. Ngoài ra nam giới đảm nhiệm vai trò trụ cột chính trong một gia đình, có nhiều công việc nặng, stress tâm lý nhiều hơn phụ nữ, dễ khởi phát và làm nặng bệnh vẩy nến hơn, nên nhu cầu điều trị cũng cao hơn.

#### *Phân bố theo tuổi khởi phát bệnh*

Tuổi khởi phát bệnh chúng tôi dựa vào kết quả chẩn đoán xác định vẩy nến lần đầu bệnh nhân đến khám tại cơ sở chuyên khoa da liễu. Theo biểu đồ 3.2, tuổi khởi phát bệnh của các đối tượng tham gia nghiên cứu chủ yếu dưới 40 tuổi chiếm 87,50 %, chỉ có 7 bệnh nhân chiếm 12,50% khởi phát bệnh từ 40 tuổi trở lên. Điều này cũng phù hợp với tuổi khởi phát bệnh của bệnh nhân vẩy nến thường từ 15-30 tuổi [4].

#### *Phân bố theo thời gian mắc bệnh*

Để xác định thời gian khởi phát bệnh là việc khó khăn. Tuy nhiên việc xác định tuổi khởi phát tương đối dựa trên trí nhớ của bệnh nhân về thời điểm khởi phát triệu chứng bệnh đầu tiên. Phân bố về thời gian bị bệnh, theo biểu đồ 3.3, nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh trên 5 năm là 57,14% và dưới 5 năm là 42,86%. Kết quả tác giả Atoni và cộng sự với thời gian mắc bệnh trung bình là  $8,40 \pm 7,20$ , của Đỗ Quang Trọng là 7,6 năm [127], [129]. Với kết quả của chúng tôi lấy mốc 5 năm để đánh giá, cần có nghiên cứu sâu hơn về vấn đề này.

#### **4.1.2. Đặc điểm tiền sử bệnh nhân**

##### *Tiền sử gia đình có vẩy nến*

Đã từ lâu, vẩy nến được xem là bệnh có tính chất gia đình. Người ta ước tính rằng nếu cả bố và mẹ đều bị bệnh vẩy nến thì nguy cơ bị bệnh ở con là 41%, tỷ lệ này là 14% nếu chỉ bố hoặc mẹ bị bệnh, 6% nếu có một người anh chị/em ruột bị bệnh và 2% nếu không có bố, mẹ, anh, chị, em ruột bị bệnh [17]. Như



nghiên cứu của Đỗ Quang Trọng, trong số 152 bệnh nhân nghiên cứu thì có 19,74% người có tiền sử gia đình mắc bệnh vẩy nến [129]. Nghiên cứu của Swanbeck và cộng sự cho thấy nếu trong gia đình không có cha mẹ bị bệnh vẩy nến, hoặc chỉ có một phụ huynh bị bệnh hoặc cả hai cha mẹ mắc bệnh vẩy nến thì nguy cơ con mắc bệnh vẩy nến tương ứng là 0,04; 0,28; 0,65. Nếu đã có một đứa trẻ bị ảnh hưởng trong gia đình, nguy cơ tương ứng là 0,24; 0,51 và 0,83 [130]. Theo Đặng Văn Em và cộng sự nghiên cứu trên các bệnh nhân vẩy nến ở Bệnh viện Trung ương quân đội 108 cho thấy tỉ lệ này là 10,46% [131]. Còn nghiên cứu của Trần Văn Tiến (2004) tại Bệnh viện Da liễu Trung ương tỉ lệ bệnh nhân có tiền sử gia đình là 7,46% [15]. Theo biểu đồ 3.4, 19,64% bệnh nhân có tiền sử gia đình bị vẩy nến. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước có thể do chúng tôi thu thập thông tin tiền sử gia đình bị vẩy nến của gia đình trong 3 thế hệ. Tuy nhiên, chúng ta cũng không thể phủ nhận rằng vẩy nến là bệnh có tính chất gia đình, nguy cơ mắc bệnh vẩy nến ở những người trong gia đình có người bị bệnh vẩy nến cao hơn những người không có tiền sử gia đình. Cần có thêm các nghiên cứu sâu hơn nữa về gen và di truyền ở bệnh nhân vẩy nến của Việt Nam để làm rõ vấn đề này.

#### *Tiền sử điều trị trước khi tham gia nghiên cứu*

Theo kết quả ở bảng 3.2, trong các thuốc bôi tại chỗ thì corticoid được sử dụng nhiều nhất (80,36%), sau đó đến các thuốc bạt sừng bong vẩy và cuối cùng là thuốc calcipotriol chiếm tỉ lệ lần lượt là 58,93% và 44,64%. Trong các thuốc đường toàn thân, được sử dụng nhiều nhất là methotrexate chiếm tỉ lệ 28,57%. Đặc biệt có 3 bệnh nhân (chiếm 5,36%) có sử dụng thuốc corticoid đường toàn thân. Trong 3 bệnh nhân này có một bệnh nhân sử dụng thuốc uống dạng viên có chứa thành phần corticoid không rõ nguồn gốc tự mua và hai bệnh nhân sử dụng corticoid đường tiêm (K-cort) tại phòng khám tư. Trong quá trình thực hành lâm sàng chúng tôi cũng nhận thấy nhiều trường hợp bệnh nhân vẩy nến thông thường được chỉ định uống hoặc tiêm corticoid

để điều trị vảy nến bởi các cơ sở y tế tư nhân, thời gian đầu bệnh nhân được ghi nhận có cải thiện triệu chứng tuy nhiên sau đó tổn thương thường bùng phát nặng hơn hoặc chuyển từ vảy nến thông thường sang vảy nến thể khác. Một bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đã ghi nhận bùng phát vảy nến thể mủ toàn thân sau tiêm K-cort liều cao (4 lọ/ngày) liên tục trong vòng 5 ngày. Sử dụng corticoid đường toàn thân để điều trị bệnh vảy nến thông thường không được khuyến cáo vì nguy cơ gặp phải tác dụng phụ của thuốc khi sử dụng lâu dài và nguy cơ tiến triển từ thể thông thường sang thể nặng như đỏ da toàn thân hay vảy nến thể mủ toàn thân. Theo nghiên cứu của Phạm Thị Thảo trên 60 bệnh nhân vảy nến thể nặng, có 13,3% bệnh nhân bùng phát bệnh sau dùng corticoid đường toàn thân, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân vảy nến thể mủ toàn thân là 23,3% [132]. Ngoài ra, trong nghiên cứu có một tỉ lệ cao bệnh nhân có tiền sử dùng thuốc đông y để điều trị bệnh chiếm 30,36%. Chúng ta cần khuyến cáo bệnh nhân thận trọng trong việc dùng thuốc đông y, đặc biệt là thuốc đông y không rõ nguồn gốc. Bởi vì, theo nghiên cứu của Phạm Thị Thảo 25% bệnh nhân bùng phát bệnh sau sử dụng thuốc nam, cũng tương tự như thể theo nghiên cứu của Trần Văn Tiến là 17,91% [15], [132].

#### ***4.1.3. Các yếu tố khởi phát bệnh***

Có nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng lao động thể lực và stress tâm lý là các yếu tố kích thích làm bệnh nặng lên. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra có 32,14% bệnh nhân có stress là yếu tố khởi phát tình trạng bệnh. Kết quả tác động của yếu tố tâm lý lên khởi phát bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Lê Anh Tuấn, Phan Huy Thục yếu tố stress chiếm lần lượt là 40,90% và 42,39% [126] [128]. Điều này có thể giải thích rằng trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ xét đến các yếu tố tinh thần, chưa đánh giá toàn bộ các vấn đề khác nên tỉ lệ thấp hơn. Tuy nhiên, nhìn chung cho thấy yếu tố tinh thần, stress là một trong những nguyên nhân khởi phát bệnh. Vì biểu hiện trên da khiến bệnh nhân mặc cảm, tự ti về bệnh, đồng thời ngại giao tiếp làm cho họ dễ bị stress và tình trạng bệnh nặng lên. Vòng xoắn

bệnh lý giữa vấn đề tâm lý tinh thần, stress và tình trạng nặng của bệnh. Do vậy, nhân viên y tế cần phối hợp giữa điều trị bệnh và tư vấn tâm lý.

Rượu – bia cũng là những yếu tố có liên quan đến khởi phát vẩy nến. Theo bảng 3.3 có 17,86% bệnh nhân có yếu tố khởi phát bệnh, kết quả này tương đồng với Caroline Svanstrom khi nghiên cứu trên 95 bệnh nhân vẩy nến thấy có 17-30% bệnh nhân có ảnh hưởng của rượu [133].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có đánh giá các yếu tố về thuốc, nhiễm trùng và hút thuốc lá tác động khởi phát vẩy nến với tỉ lệ lần lượt là 10,71%, 5,36% và 3,57%. Cần có đánh giá sâu hơn để có thể kết luận các yếu tố này tác động như thế nào đến vẩy nến.

#### **4.1.4. Đặc điểm lâm sàng nhóm nghiên cứu**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng được lựa chọn là những bệnh nhân vẩy nến mức độ vừa và nặng, trong đó theo bảng 3.4, đánh giá mức độ bệnh thông qua chỉ số PASI, nhóm mức độ vừa chiếm 87,50%, mức độ nặng chiếm 12,50%. Về biểu hiện tổn thương móng kèm theo trong nghiên cứu của chúng tôi là khá cao chiếm 69,64%. Kết quả này của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả trong nước như Trần Văn Tiến 70,9% [15], Phạm Thị Thảo là 81,7% [132], và một số tác giả nước ngoài như Bardazzi và cộng sự thấy biểu hiện móng ở bệnh nhân vẩy nến biểu hiện ở da là 50-79% và lên đến 80% bệnh nhân bị viêm khớp vẩy nến [134]. Tác giả Muneer và Masood thấy biểu hiện móng trên bệnh nhân vẩy nến thông thường và vẩy nến thể khớp với tỉ lệ lần lượt là 10% đến 55% và 80% đến 90% [135]. Biểu hiện niêm mạc nhóm nghiên cứu của chúng tôi theo bảng 3.7 là 3,57%.

Theo biểu đồ 3.5, triệu chứng cơ năng kèm theo phổ biến nhất của bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là ngứa chiếm 73,21%. Kết quả này tương đồng với nhiều tác giả như Szepietowski và Reich đánh giá ngứa ảnh hưởng đến 60-90% bệnh nhân mắc vẩy nến [136]. Tác giả Hawro và cộng sự thấy có 80% bệnh nhân vẩy nến có ngứa [137]. Ngoài ra, theo biểu đồ 3.5, trong

nghiên cứu của chúng tôi triệu chứng nóng rát chỉ có 1 bệnh nhân chiếm 1,79% và không có bệnh nhân có biểu hiện đau nhức tại da.

DLQI là thước đo phổ biến nhất được áp dụng để đánh giá chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe ở bệnh nhân vẩy nến. Đây là một trong những tiêu chí xác định bệnh vẩy nến từ trung bình đến nặng và có trong hướng dẫn điều trị. Đối tượng tham gia nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân mức độ vừa và nặng, điểm đánh giá chất lượng cuộc sống (DLQI) của bệnh nhân theo bảng 3.9 chủ yếu trong từ 6-20 điểm. Vẩy nến ảnh hưởng nhiều đến rất nhiều đến cuộc sống sinh hoạt của bệnh nhân. Điều này tương ứng với mục tiêu lựa chọn bên nhân tham gia nghiên cứu. Đánh giá mức độ bệnh vẩy nến ngoài việc thông qua chỉ số PASI, BSA còn cần dựa vào DLQI, để đưa ra lựa chọn điều trị phù hợp cho bệnh nhân.

#### ***4.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân trước điều trị***

Chúng tôi đánh giá các chỉ số công thức máu trước điều trị đánh giá tình trạng đồng thời theo dõi sau điều trị của bệnh nhân. Kết quả tại bảng 3.7 cho thấy chỉ số trung bình về hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu của các đối tượng tham gia nghiên cứu trước điều trị nằm trong giới hạn bình thường. Về sinh hóa máu, các chỉ số trong hội chứng chuyển hóa chúng tôi sẽ đề cập ở phía dưới. Theo bảng 3.8, xét về chức năng gan và thận thông qua giá trị trung bình của AST, ALT, bilirubin TP, TT và ure, creatinin đều nằm trong giới hạn bình thường.

#### ***4.1.6. Đặc điểm liên quan đến hội chứng rối loạn chuyển hóa***

Bệnh vẩy nến thể mảng mãn tính là một bệnh viêm da qua trung gian miễn dịch có liên quan đến các đặc điểm lâm sàng của hội chứng chuyển hóa gồm béo bụng, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, tiểu đường tít II, kháng insulin và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu. Đặc biệt, tỉ lệ mắc hội chứng chuyển hóa trên bệnh nhân vẩy nến dao động từ 20% đến 50%, với nguy cơ mắc ít nhất là gấp đôi so với những người không bị vẩy nến [30]. Trong nghiên cứu trước đây chúng tôi đánh giá hội chứng chuyển hóa trên 130 bệnh

nhân vảy nến thể mũ thực hiện tại bệnh viện Da liễu Trung ương tiến hành năm 2015, có 40 bệnh nhân mắc hội chứng chuyển hóa chiếm 30,80% [31]. Theo bảng 3.9, trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu có 8,93% bệnh nhân tăng huyết áp, 32,14% bệnh nhân tăng glucose lúc đói, tăng triglycerid, cholesterol lần lượt là 51,79%, 14,29%. Bên cạnh đó, nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu của chúng tôi có 29,41% bệnh nhân nữ và 12,82% bệnh nhân nam tăng chỉ số vòng bụng. Theo nghiên cứu của Gisondi và cộng sự [30], bệnh vảy nến và hội chứng chuyển hóa có chung nhiều yếu tố nguy cơ.

Mối liên quan giữa béo phì và bệnh vảy nến đã được báo cáo nhiều năm nay, trong nghiên cứu của Paroutoglou và cộng sự cho thấy béo phì có liên quan đến tỉ lệ mắc cao hơn cũng như mức độ nghiêm trọng của bệnh vảy nến, liên quan đến vấn đề đáp ứng kém với thuốc sinh học TNF- $\alpha$ . Việc điều chỉnh chế độ ăn và tập thể dục có thể cải thiện bệnh vảy nến có từ trước và ngăn ngừa xuất hiện vảy nến mới<sup>7</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi, theo bảng 3.10 nhóm bệnh nhân quá cân chiếm tỉ lệ 33,93%, béo phì độ I chiếm 14,29%. Từ kết quả này cho thấy cần phải có sự phối hợp toàn diện đối với mỗi bệnh nhân, từ điều trị đến tư vấn chế độ ăn, tập luyện, đặc biệt trên những bệnh nhân quá cân và béo phì.

## **4.2. Kết quả điều trị bệnh vảy nến thông thường mức độ vừa và nặng được chiếu tia cực tím dải hẹp (UVB 311nm)**

### **4.2.1. Kết quả điều trị lâm sàng**

#### **4.2.1.1. Kết quả điều trị theo chỉ số PASI 75 và chỉ số chất lượng cuộc sống**

Theo kết quả tại bảng 3.11, tổng số bệnh nhân đạt PASI 75 là 43 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 76,79% trong tổng số 56 bệnh nhân được điều trị đủ phác đồ (chiếu tối đa 36 lần hoặc đến khi đạt PASI 75). Trong 13 bệnh nhân còn lại không đạt PASI 75, có 7 bệnh nhân đạt kết quả giảm chỉ số PASI từ 50 - 75%, chiếm tỉ lệ 12,5%, có 6 bệnh nhân đáp ứng kém (không đạt PASI 50) chiếm tỉ lệ 10,71%.

Kết quả này cao hơn so với kết quả của một số nghiên cứu của các tác giả khác. Nghiên cứu mù đôi của Sami Yones và cộng sự trên 93 bệnh nhân vảy nến thể mảng mức độ vừa nặng điều trị PUVA và UVB dải hẹp, trong đó tác giả sử dụng phác đồ chiếu NB-UVB 2 lần/tuần ở 47 bệnh nhân. Kết quả cho tỉ lệ sạch tổn thương là 65% ở nhóm điều trị NB-UVB [118]. Có thể trong nghiên cứu này, tác giả sử dụng phác đồ chiếu 2 lần/tuần, ít hơn so với chúng tôi là 3 lần/tuần, bên cạnh đó tác giả lấy mốc kết quả điều trị là sạch tổn thương, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi lấy mốc kết quả chỉ là đạt PASI 75. Kết quả của chúng tôi cũng thấp hơn tỉ lệ sạch tổn thương ở nhóm bệnh nhân điều trị PUVA trong nghiên cứu này với 84% bệnh nhân đạt kết quả điều trị trong tổng số 46 bệnh nhân điều trị bằng PUVA. Tỉ lệ này cao hơn có ý nghĩa ( $p = 0,02$ ) so với nhóm NB-UVB, qua đó tác giả kết quả rằng PUVA 2 lần/tuần hiệu quả hơn NB-UVB 2 lần/tuần.

Tương tự với nghiên cứu của tác giả Sami Yones, kết quả của chúng tôi cũng cao hơn kết quả trong nghiên cứu của P.M.Gordon và cộng sự năm 1997 [139]. Gordon đã tiến hành nghiên cứu trên 100 bệnh nhân vảy nến thể mảng được chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm: 51 bệnh nhân vào nhóm NB-UVB điều trị 2 lần/tuần, 49 bệnh nhân vào nhóm PUVA điều trị 2 lần/tuần. Kết quả ở nhóm bệnh nhân được điều trị bằng NB-UVB cho tỉ lệ sạch tổn thương là 63%, do đó tỉ lệ này thấp hơn so với tỉ lệ đạt PASI 75 trong nghiên cứu của chúng tôi. Đồng thời kết quả này cũng thấp hơn có ý nghĩa ( $p = 0,02$ ) so với nhóm bệnh nhân điều trị PUVA với tỉ lệ sạch tổn thương là 84%.

Một nghiên cứu khác năm 2004 của Tahir và cộng sự, tiến hành trên 40 bệnh nhân vảy nến thể mảng mức độ vừa nặng trong đó có 20 bệnh nhân điều trị PUVA 3 lần/tuần và 20 bệnh nhân điều trị NB-UVB 3 lần/tuần. Phác đồ điều trị này tương đương với nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả cho thấy tỉ lệ sạch tổn thương ở nhóm PUVA 85% so với 60% ở nhóm NB-UVB với  $p = 0,038$ . Kết quả này cũng thấp hơn so với tỉ lệ đạt PASI 75 trong nghiên cứu

của chúng tôi. Tác giả cũng đã kết luận rằng PUVA 3 lần/tuần hiệu quả hơn NB-UVB 3 lần/tuần [119].

Tuy nhiên, kết quả điều trị của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của T. Markham và cộng sự trên 29 bệnh nhân điều trị bằng UVB dải hẹp 3 lần/tuần cho thấy 82,7% bệnh nhân đạt sạch tổn thương [117]. Tỷ lệ này cũng tương tự so với nhóm điều trị PUVA là 84%. Sự khác biệt ở 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê. Ở đây tác giả lấy mốc hiệu quả điều trị đạt sạch tổn thương. Tuy nhiên, tỷ lệ đạt hiệu quả vẫn cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Có thể giải thích là do trong nghiên cứu này tác giả cũng dùng phác đồ chiếu 3 lần/tuần tương tự chúng tôi, nhưng sử dụng liều khởi đầu là 70% MED và tăng 20% liều mỗi lần, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi với liều khởi đầu bằng 50% MED và tăng 10% liều mỗi lần chiếu.

Kết quả của chúng tôi cũng tương tự so với nghiên cứu của Hoàng Văn Tâm và cộng sự năm 2015, nghiên cứu được tiến hành cùng cơ sở với nghiên cứu của chúng tôi. Trong đó 30 bệnh nhân cũng điều trị NB-UVB 3 lần/tuần với tỷ lệ sạch tổn thương là 76,67% [122]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Hoàng Văn Tâm, tác giả sử dụng liều chiếu ban đầu dựa trên tỹ da, trung bình khởi đầu với liều  $500\text{mJ}/\text{cm}^2$ , cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Vì vậy tỷ lệ gặp các tác dụng phụ như đỏ da, ngứa, rối loạn sắc tố, ... nhiều hơn. Chúng tôi thấy nhận định điều trị NB-UVB với liều xác định thông qua liều đo da tối thiểu cho hiệu quả tốt, tương đương với ít tác dụng phụ hơn so với việc xác định liều qua tỹ da.

Như đã bàn luận ở trên, khi so sánh với PUVA, một số nghiên cứu đã cho thấy kết quả điều trị bằng NB-UVB tương đương với PUVA trong khi tác dụng không mong muốn ít hơn. Nghiên cứu tổng quan hệ thống của Chen và cộng sự năm 2013 trên tổng cộng 662 bệnh nhân vảy nến, cho thấy tỷ lệ bệnh nhân đạt PASI 75 ở những bệnh nhân điều trị NB-UVB và PUVA uống hầu như không có sự khác biệt. Liều chiếu tích lũy cũng như tỷ lệ tái phát cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phương pháp điều trị. Tuy

nhiên, những bệnh nhân điều trị PUVA có chất lượng cuộc sống cải thiện nhiều hơn, cũng như số buổi chiếu đạt sạch tổn thương ít hơn so với NB-UVB, đồng thời bệnh nhân điều trị PUVA uống gặp tác dụng phụ gây buồn nôn khá nhiều [116].

Bên cạnh chỉ số PASI75 là mục tiêu điều trị mà chúng tôi nghiên cứu, chúng tôi cũng đánh giá kết quả điều trị theo chỉ số chất lượng cuộc sống DLQI trước và sau điều trị khi kết thúc nghiên cứu, dựa theo mục tiêu điều trị đồng thuận của Châu Âu 2011 [125] khi bệnh nhân đạt  $DLQI \leq 5$ . Tại kết quả bảng 3.12 cho thấy sau điều trị tỉ lệ bệnh nhân đạt  $DLQI \leq 5$  là 35,71%. Tỉ lệ này thấp hơn đáng kể so với tỉ lệ bệnh nhân đạt PASI 75 là 76,79%. Điều này là do: thứ nhất, mục đích điều trị của nghiên cứu này là để bệnh nhân đạt PASI 75 chứ không phải mục tiêu nghiên cứu điều trị để bệnh nhân có chỉ số  $DLQI \leq 5$ . Do đó, khi bệnh nhân đạt PASI 75 nhưng vẫn có thể còn tổn thương ở những vùng da hở như mặt, cổ và bàn tay, ngoài ra, mặc dù đã đạt PASI75 tức là tổn thương da đã giảm 75% về mặt lâm sàng, hầu hết tổn thương đã hết vảy, mức độ dày da và đỏ da đã giảm đáng kể nhưng tổn thương tăng sắc tố do tác dụng phụ của chiếu tia cực tím vẫn còn ... nên đánh giá tại thời điểm này bệnh vẫn sẽ ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh, nhất là về mặt giao tiếp xã hội thường ngày. Thứ hai là, việc đánh giá điểm chất lượng cuộc sống phụ thuộc rất nhiều vào chủ quan của bệnh nhân và môi trường sống của bệnh nhân. Đa phần các bệnh nhân đã đạt PASI 75 sau điều trị nhưng chưa đạt điểm DLQI dưới 5 đều là những bệnh nhân làm các nghề nghiệp như kinh doanh, buôn bán... phải gặp gỡ, giao tiếp với nhiều người nên bệnh ảnh hưởng nhiều đến cuộc sống của họ, hay với phụ nữ thì nhu cầu về thẩm mỹ cao hơn, họ chú ý đến bề ngoài nhiều hơn so với nam giới nên khi bệnh đã giảm mà trên da vẫn còn dấu vết tổn thương thì họ cũng chưa thật sự hài lòng về chất lượng cuộc sống. Chúng tôi cho rằng sau điều trị, khi tổn thương da đã cải thiện rõ rệt, thì bệnh vẫn còn ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, chưa thực sự nhiều bệnh nhân đạt được một



mức chất lượng cuộc sống lý tưởng, điều này cũng tương tự với một số nghiên cứu trước đó. Trong nghiên cứu của Sami Yones trên 47 bệnh nhân vảy nến, chiếu UVB dải hẹp với mục tiêu sạch hoàn toàn tổn thương hoặc sau 30 buổi sau điều trị thì điểm DLQI trung bình của nhóm bệnh nhân là  $6,97 \pm 3,5$  [118], vẫn lớn hơn so với mục tiêu điều trị là 5. Nghiên cứu của Shweta Arora (2018) trên 37 bệnh nhân vảy nến mức độ vừa và nặng, chiếu NB UVB 3 lần 1 tuần x 36 lần, chỉ số PASI và DLQI được đánh giá tại thời điểm trước điều trị, lần chiếu 18 và 36. Tại lần chiếu 36, kết quả PASI giảm trung bình 79,6% trong khi đó DLQI cải thiện không đáng kể và không liên quan PASI, điều này cho thấy dù mức độ nặng của bệnh vảy nến giảm đáng kể sau điều trị nhưng chất lượng cuộc sống lại không cải thiện nhiều và dường như không có sự tương quan với mức độ nặng bệnh vảy nến [140].

#### 4.2.1.2. Thay đổi chỉ số PASI và kết quả điều trị qua các lần chiếu

Theo bảng 3.13, ở nhóm bệnh nhân đạt PASI 75 chỉ số PASI trung bình dễ dàng nhận thấy có cải thiện rất rõ rệt từ  $14,36 \pm 4,57$  trước điều trị xuống còn  $2,91 \pm 1,03$  sau điều trị. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Mặt khác khi so sánh giá trị PASI trung bình trước điều trị của nhóm đạt và không đạt PASI 75 thì không có sự khác biệt, do đó trong nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy rõ sự ảnh hưởng của chỉ số PASI ban đầu đến hiệu quả điều trị.

Bên cạnh đó, chúng tôi cũng đã khảo sát hiệu quả điều trị đã đạt được trên nhóm bệnh nhân không đạt PASI 75 như mục tiêu điều trị kỳ vọng. Theo bảng 3.13, ở nhóm bệnh nhân không đạt PASI 75, chỉ số PASI trung bình cũng giảm đáng kể có ý nghĩa sau 36 lần chiếu, từ  $16,61 \pm 5,36$  xuống còn  $8,32 \pm 2,57$  với  $p = 0,0015$ . Chúng tôi cho rằng trong những trường hợp không đạt được PASI 75 thì liệu pháp UVB dải hẹp vẫn có cải thiện đáng kể tổn thương da của bệnh nhân, khi đó có thể cân nhắc kéo dài hơn thời gian chiếu hoặc phối hợp thêm với các phương pháp điều trị khác để tăng hiệu quả điều trị.

#### 4.2.1.3. Một số đặc điểm nhóm bệnh nhân đạt và không đạt PASI 75

Theo bảng 3.14, phân bố về tỉ lệ các nhóm tuổi ở nhóm đạt PASI 75 và không đạt PASI 75 khá tương đồng, các nhóm tuổi dưới 40 tuổi chiếm đa số, tỷ lệ bệnh nhân  $\geq 60$  là rất thấp, mặt khác tuổi trung bình của hai nhóm cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa. Điều này gợi ý rằng có thể độ tuổi không phải là một trong những yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị, tương tự như kết quả nghiên cứu của Sami Yones và cộng sự [118], không thấy có sự ảnh hưởng của độ tuổi bệnh nhân đến tỉ lệ đạt PASI 75. Các yếu tố về giới, tuổi khởi phát bệnh, thời gian bị bệnh cũng có tỉ lệ khá tương đồng, không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm đạt PASI 75 và nhóm không đạt.

Bảng 3.15, cũng cho thấy tỉ lệ bệnh nhân có tiền sử gia đình bị bệnh vẩy nến khác giữa nhóm đạt PASI 75 và nhóm bệnh nhân nghiên cứu không có nhiều khác biệt. Chúng tôi nhận định các yếu tố này chưa phải là yếu tố có ảnh hưởng nhiều đến kết quả điều trị.

#### 4.2.1.4. Đặc điểm bệnh của nhóm bệnh nhân đạt và không đạt PASI 75

Theo bảng 3.16, trong nhóm bệnh nhân đạt PASI 75, tỉ lệ bệnh nhân có triệu chứng cơ năng ngứa sau điều trị chiếm 32,56%, giảm hơn nhiều so với tỉ lệ bệnh nhân có triệu chứng ngứa trước điều trị là 79,07%. Chúng tôi cũng đã khảo sát cụ thể về kết quả cải thiện triệu chứng ngứa ở những bệnh nhân ban đầu có triệu chứng cơ năng này. Theo bảng 3.17, trong 34 bệnh nhân trước điều trị có triệu chứng ngứa, có 21 bệnh nhân cải thiện không còn triệu chứng ngứa sau điều trị, chiếm tỉ lệ 61,76%. Có thể thấy bên cạnh kết quả cải thiện tổn thương da, NB-UVB cũng có tác dụng trên giảm triệu chứng ngứa của bệnh nhân. Chúng tôi đánh giá mức độ giảm tỉ lệ triệu chứng ngứa (từ 79,07% còn 32,56%) ít hơn so với mức độ giảm tổn thương da (giảm từ 75% trở lên). Tỉ lệ có triệu chứng ngứa vẫn còn cao, điều này có thể giải thích được là do chúng tôi lấy mốc tiêu chuẩn điều trị khỏi là khi đạt PASI 75%, tức là bệnh nhân đạt tiêu chuẩn có thể chưa sạch hết tổn thương nên vẫn có thể còn triệu chứng ngứa, bên cạnh tác dụng phụ gây ngứa của phương pháp chiếu UVB.

Ở nhóm bệnh nhân không đạt PASI 75, tỷ lệ triệu chứng ngứa sau điều trị là 23,08% so với 53,85% trước điều trị, mức giảm này thấp hơn so với nhóm bệnh nhân đạt PASI 75. Mặt khác khi khảo sát cụ thể về triệu chứng ngứa ở bảng 3.17, chỉ có 1/6 bệnh nhân có ngứa trước điều trị cải thiện triệu chứng sau điều trị. Có thể giải thích do ở nhóm bệnh nhân không đạt PASI 75, còn nhiều tổn thương da sau điều trị do đó triệu chứng cơ năng ngứa trong nhóm này chưa cải thiện được nhiều.

Ngoài triệu chứng ngứa, tỉ lệ các triệu chứng nóng rát, đau nhức trong nhóm bệnh nhân đạt và không đạt PASI 75 ở thời điểm trước và sau điều trị đều không có sự khác biệt. Chúng tôi nhận định rằng các triệu chứng nóng rát, đau nhức không phải là những triệu chứng thường gặp của vẩy nến, và chưa thấy được hiệu quả cải thiện các triệu chứng này khi điều trị bằng NB-UVB trong nghiên cứu của chúng tôi.

Chúng tôi cũng khảo sát về kết quả cải thiện các tổn thương móng và tổn thương niêm mạc của vẩy nến sau điều trị. Dựa theo bảng 3.18, trong nhóm bệnh nhân đạt PASI 75 khi mà tổn thương da đã cải thiện rõ rệt thì khả năng cải thiện về tổn thương móng khiêm tốn hơn nhiều (tỉ lệ có tổn thương móng trước điều trị là 69,77% và sau điều trị là 62,79%, chỉ có 3/30 bệnh nhân là có cải thiện về tổn thương móng sau điều trị). Tương tự ở nhóm bệnh nhân không đạt PASI 75, chỉ có 1/9 bệnh nhân có tổn thương móng cải thiện sau điều trị, mặc dù đây là nhóm bệnh nhân được chiếu nhiều hơn (tới lần 36). Điều này cũng phù hợp với các dữ liệu hiện tại khi UVB hay các liệu pháp ánh sáng nói chung không phải là một chỉ định có kết quả cao trong điều trị các tổn thương móng vẩy nến. Các lý giải được đưa ra đa phần là do khả năng đâm xuyên rất kém của tia UV qua bản móng [141], [142].

Không có bệnh nhân nào trong nghiên cứu của chúng tôi có tổn thương khớp vẩy nến, do đó chúng tôi chưa đánh giá được tác động của UVB lên tổn thương này.

#### 4.2.1.5. Liều chiếu ban đầu trung bình, tổng liều chiếu trung bình và số lần chiếu trung bình để đạt PASI 75

Theo kết quả điều trị bảng 3.19, số lần chiếu trung bình để đạt PASI 75 là  $25,2 \pm 7,3$  lần. Kết quả này khá tương đồng với các nghiên cứu trước đây, như nghiên cứu T. Markham và cộng sự với số lần chiếu ở nhóm UVB là 25,5 lần chiếu [117], nghiên cứu của P. M. Gordon và cộng sự với trung bình 25,3 lần chiếu [139] và nghiên cứu của Sami S. Yones với trung bình 28,5 lần [118]. So với nghiên cứu của Hoàng Văn Tâm và cộng sự, số lần chiếu trung bình của chúng tôi cao hơn. Trong nghiên cứu của Hoàng Văn Tâm và cộng sự, để đạt PASI 75, các bệnh nhân điều trị UVB dài hẹp cần số lần chiếu trung bình chỉ là 19,69 lần [122]. Điều này cũng có thể giải thích dựa vào mức liều chiếu khác nhau của mỗi nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều khởi đầu điều trị dựa theo liều đo da tối thiểu (liều ban đầu bằng 50% MED), do đó thấp hơn cách xác định liều theo tít da như trong nghiên cứu của Hoàng Văn Tâm. Vì vậy, chúng tôi cần số lần chiếu nhiều hơn để đạt kết quả tương đương.

Ngoài ra, theo bảng 3.20, đối với nhóm bệnh nhân có mức độ bệnh nặng, số lần chiếu trung bình là 24 lần, tương đồng với nhóm bệnh nhân có mức độ bệnh vừa là 25,3 lần. Đồng thời kết quả này cũng tương tự như số lần chiếu trung bình của cả 2 nhóm khi không phân chia. Điều này cho thấy rằng mức độ bệnh chưa có ảnh hưởng nhiều đến số lần điều trị để đạt hiệu quả PASI 75. Chúng tôi cần thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để nhận định được mối liên quan này.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều chiếu tổng tích lũy mà bệnh nhân cần để đạt PASI 75 trung bình là  $18778,9 \pm 8217,6$  ( $\text{mJ}/\text{cm}^2$ ). Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Hoàng Văn Tâm và cộng sự là 20150  $\text{mJ}/\text{cm}^2$  và một số tác giả khác [143]. Bên cạnh đó, về mặt tổng liều tích lũy là tương đương, nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi có số lần chiếu cao hơn

với liều khởi đầu thấp và tăng chậm. Điều này có thể giúp giảm các tác dụng phụ trên bệnh nhân, do đó một số tác giả ưu tiên dùng cách xác định liều này.

#### 4.2.1.6. Sự thay đổi chất lượng cuộc sống trước và sau điều trị

Từ bảng 3.21, có thể thấy điểm chất lượng cuộc sống trung bình của nhóm bệnh nhân đạt PASI 75 giảm rõ rệt sau điều trị. Điểm DLQI trung bình giảm từ 11,35 trước điều trị xuống còn 6,00 sau điều trị sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,00001 (< 0,001)$ . Ở nhóm bệnh nhân không đạt PASI 75 thì điểm trung bình DLQI cũng giảm từ 12,9 xuống 10,5, mức độ giảm có ý nghĩa sau điều trị với  $p = 0,016$ . Kết quả này cho thấy hiệu quả của UVB dải hẹp trong việc cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Điều này cũng tương tự với các nghiên cứu của các tác giả khác khi thấy được hiệu quả tăng chất lượng cuộc sống này. Nghiên cứu của Sami Yones trên 2 nhóm bệnh nhân vẩy nến được điều trị bằng ánh sáng trong đó có 1 nhóm được điều trị bằng NB-UVB, sau điều trị cả hai nhóm đều có cải thiện chất lượng cuộc sống có ý nghĩa thống kê [118], hơn nữa hiệu quả cải thiện chất lượng cuộc sống trong nghiên cứu này đã thấy được rõ sau 8 lần điều trị.

Theo bảng 3.22, sau điều trị, trong nhóm bệnh nhân đạt PASI 75 tỉ lệ bệnh nhân có chỉ số  $DLQI \leq 5$ , tức là các bệnh nhân có độ ảnh hưởng của bệnh lên chất lượng cuộc sống ở mức thấp - đích điều trị theo đồng thuận của Châu Âu 2011 [125], tăng từ 4,65% trước điều trị lên 46,51% sau điều trị, với  $p < 0,01$ . Kết quả này một lần nữa khẳng định hiệu quả cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân điều trị UVB dải hẹp.

Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy kết quả tương tự về sự cải thiện chất lượng cuộc sống ở người bệnh vẩy nến được điều trị bằng UVB dải hẹp. Nghiên cứu của Robaee và cộng sự (2011) thực hiện trên 72 bệnh nhân vẩy nến thể mảng, nghiên cứu về sự cải thiện chất lượng cuộc sống khi điều trị bằng UVB dải hẹp cho thấy điểm DLQI trung bình sau điều trị bằng UVB dải hẹp cải thiện đáng kể so với trước điều trị ( $p < 0,01$ ); đồng thời sự cải thiện chất lượng cuộc sống có liên quan chặt chẽ với sự giảm PASI [144]. Nghiên

cứu trên 90 bệnh nhân của Cathy Lim cũng cho thấy có sự cải thiện chất lượng cuộc sống rõ rệt sau điều trị UVB dải hẹp [145].

Một điểm cần lưu ý là trong nghiên cứu của chúng tôi, tuy rằng điểm chất lượng cuộc sống đã giảm một cách có ý nghĩa sau điều trị nhưng vẫn còn ở mức trung bình ( $6 \pm 3,09$ ), hơn nữa trong nhóm bệnh nhân tại thời điểm sau điều trị, những bệnh nhân còn bị ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống ở mức độ vừa còn chiếm tỉ lệ cao. Điều này có nghĩa là khi mà tổn thương da đã cải thiện đáng kể thì bệnh vẩy nến vẫn còn ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống người bệnh, chỉ giảm từ mức độ ảnh hưởng nặng xuống trung bình. Điều này cũng gặp trong nghiên cứu của Sami Yones sau điều trị điểm DLQI của nhóm 1 là  $6 \pm 3,09$ , của nhóm 2 (điều trị UVB dải hẹp) là  $6,97 \pm 3,5$  [118]. Nghiên cứu của Shweta Arora và cộng sự (2018) tiến hành đánh giá sự cải thiện chất lượng cuộc sống ở những bệnh nhân điều trị vẩy nến bằng NB-UVB cho thấy dù mức độ nặng bệnh vẩy nến giảm đáng kể sau điều trị. Tuy nhiên điểm chất lượng cuộc sống lại không cải thiện đáng kể và dường như không có sự tương quan đến mức độ nặng bệnh vẩy nến. Trên 29 bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu, điểm PASI trung bình giảm từ 11,2 xuống còn 2,13 trong khi điểm chất lượng cuộc sống DLQI từ 10,68 chỉ giảm xuống 8,89 [140]. Có thể giải thích điều này là do một mặt trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu khác thường lấy mốc điều trị là PASI 75 tức là sau điều trị bệnh nhân có thể vẫn còn tổn thương da. Mặt khác khi điều trị bằng chiếu ánh sáng, bệnh nhân mất nhiều thời gian hơn, cần phải đến cơ sở điều trị nhiều lần, do đó chất lượng cuộc sống có thể bị ảnh hưởng nhiều do điều trị bất tiện, ngoài ra, trong quá trình chiếu da của các bệnh nhân bị sạm đi đáng kể, hoặc gặp phải các tác dụng phụ cũng góp phần vào làm giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Theo kết quả bảng 3.23, đánh giá riêng hiệu quả cải thiện chất lượng cuộc sống trên hai nhóm có mức độ bệnh nặng và vừa, có thể thấy ở cả hai nhóm đều giảm điểm DLQI có ý nghĩa thống kê sau điều trị. Điều này một lần nữa nói lên trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa nhận thấy rõ sự ảnh hưởng

của mức độ nặng bệnh trước điều trị đối với hiệu quả điều trị cả về tổn thương da và mục tiêu chất lượng cuộc sống.

#### 4.2.1.7. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị

##### **Giới tính**

Theo bảng 3.24, tỉ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân nam là 76,92% không có sự khác biệt với tỉ lệ đạt PASI 75 của nhóm bệnh nhân nữ là 76,47% ( $p > 0,05$ ). Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Hoàng Văn Tâm và cộng sự khi cho thấy không có sự khác biệt giữa tỉ lệ đạt PASI 75 giữa nhóm bệnh nhân nam và nữ. Nghiên cứu của Sami Yones cũng cho thấy giới tính không phải là một yếu tố dự đoán hiệu quả làm sạch tổn thương vảy nến [118].

Nghiên cứu của C. Ryan và cộng sự (2010) trên 119 bệnh nhân vảy nến thể mảng điều trị bằng UVB dải hẹp, đã đánh giá các yếu tố về lâm sàng và di truyền trên sự đáp ứng của bệnh nhân với liệu pháp NB-UVB. Kết quả cho thấy tỉ lệ đáp ứng sạch tổn thương ở nhóm bệnh nhân nữ cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân nam ( $p = 0,043$ ) [146]. Trong nghiên cứu này của C. Ryan, tác giả cũng sử dụng liệu chiếu theo liều đồ da tối thiểu với số lần chiếu trung bình 26 lần tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi cần thêm các nghiên cứu tiếp theo để đánh giá liệu giới có phải là một yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị hay không.

##### **Tuổi bệnh nhân**

Chúng tôi đã tiến hành khảo sát về ảnh hưởng của độ tuổi lên kết quả điều trị. Chúng tôi nhận thấy khi phân chia nhóm bệnh nhân đạt PASI 75 theo độ tuổi dưới 33 và từ 33 tuổi trở lên, sự khác biệt giữa tỉ lệ đạt PASI 75 của 2 nhóm tuổi này là có ý nghĩa.

Theo bảng 3.25, tỉ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân nhiều tuổi hơn (từ 33 tuổi trở lên) là 90,91%, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân ít tuổi (dưới 33 tuổi) chỉ đạt 67,65% ( $p = 0,042$ ).

Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Duy Nhâm năm 2018 trên 30 bệnh nhân điều trị bằng UVB dải hẹp, cho thấy tỉ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân < 30 tuổi thấp hơn tỉ lệ đạt PASI 75 của nhóm bệnh nhân  $\geq$  30 tuổi [147].

Đặc biệt trong nhóm bệnh nhân đáp ứng điều trị kém (không đạt PASI50) hầu hết các bệnh nhân (5/6 bệnh nhân) có độ tuổi < 33 tuổi. Điều này chứng minh rằng UVB dải hẹp thực sự có hiệu quả cao hơn ở các bệnh nhân lớn tuổi, mặc dù chưa có nghiên cứu giải thích về cơ chế cho vấn đề này.

### **Nhóm tuổi**

Từ kết quả biểu đồ 3.7, có thể thấy tỉ lệ đạt PASI 75 trong các nhóm tuổi trên 30 đều cao hơn so với nhóm tuổi dưới 30 tuổi, trong đó nhóm bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên cho hiệu quả điều trị cao nhất (có 2/2 bệnh nhân đạt PASI 75). Tuy nhiên, cần thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn hoặc tập trung vào nhóm tuổi này để đánh giá chính xác đáp ứng điều trị với tia UVB dải hẹp ở nhóm bệnh nhân này. Các nhóm tuổi từ 30 - 60 tuổi cho hiệu quả điều trị gần tương đương nhau, với tỉ lệ đạt PASI 75 từ 83,33 - 86,67%.

### **Tuổi khởi phát bệnh**

Chúng tôi đã chia các bệnh nhân thành hai nhóm dựa theo độ tuổi khởi phát bệnh vẩy nến, để khảo sát liệu tuổi khởi phát có thể là yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị với UVB dải hẹp hay là không, với 2 mốc là khởi phát sớm (trước 40 tuổi) và khởi phát muộn (từ 40 tuổi) tương ứng với vẩy nến tít I và II theo Henseler và Christophers [148].

Từ kết quả ở bảng 3.26, tỉ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân khởi phát bệnh muộn từ 40 tuổi trở lên (type II) là 85,71%, cao hơn một chút so với tỉ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân khởi phát bệnh sớm trước 40 tuổi (tít I) là 75,51% ( $p = 0,481$ ). Sự khác biệt là không có ý nghĩa, vì vậy chúng tôi nhận định rằng tuổi khởi phát vẩy nến sớm hay muộn, tít I hay tít II, không phải là một trong các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị bệnh bằng UVB dải hẹp.



### **Thời gian mắc bệnh**

Bảng 3.27 cho thấy tỉ lệ đạt PASI 75 của nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh ngắn ( $\leq 5$  năm) là 75%, tương đương với tỉ lệ ở nhóm bệnh nhân mắc bệnh lâu ( $> 5$  năm) là 78,13% ( $p = 0,78$ ).

Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của C.Ryan và nghiên cứu của Hoàng Văn Tâm [143], [146]. Do đó thời gian bị bệnh dài hay ngắn không ảnh hưởng đến tỉ lệ đạt PASI 75 của UVB dải hẹp.

### **Liều chiếu ban đầu**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân được chiếu UVB dải hẹp với liều được tính theo liều đỏ da tối thiểu (MED). Liều chiếu khởi đầu của chúng tôi được xác định bằng 50% MED, sau đó tăng liều 10% MED mỗi lần. Liều chiếu khởi đầu trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 226 mJ/cm<sup>2</sup>. Do đó chúng tôi đã chia các bệnh nhân thành hai nhóm: nhóm bệnh nhân có liều chiếu khởi đầu thấp ( $< 226\text{mJ/cm}^2$ ) và nhóm bệnh nhân có liều chiếu khởi đầu cao hơn ( $\geq 226\text{mJ/cm}^2$ ) để khảo sát xem liệu tỉ lệ đạt PASI 75 của nhóm bệnh nhân với liều chiếu khởi đầu cao hơn có thật sự tốt hơn nhóm bệnh nhân với liều chiếu khởi đầu thấp hơn hay là không.

Theo bảng 3.28, tỉ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân được chiếu liều ban đầu cao là 80%, cao hơn so với tỉ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân được chiếu liều ban đầu thấp là 74,19%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,43$ ). Mặt khác, theo bảng 3.19, liều ban đầu trung bình của nhóm đạt và không đạt PASI 75 cũng không có sự khác biệt ( $p = 0,57$ ).

Kết quả này cũng phù hợp với kết quả của một số tác giả khác. Trong nghiên cứu của C. Ryan và cộng sự cho thấy không có sự ảnh hưởng đáng kể của MED đối với tỉ lệ sạch tổn thương ( $p = 0,06$ ), tuy nhiên trong nghiên cứu của C. Ryan, tác giả chọn liều ban đầu là 70% MED, chiếu trên nhóm bệnh nhân có điểm PASI ban đầu thấp (PASI ban đầu trung bình là 7,5 điểm, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi là 14,99 điểm), cùng với thời gian chiếu dài hơn do đó tỉ lệ đạt sạch tổn thương cao hơn so với nghiên cứu của chúng

tôi (tỉ lệ đạt sạch tổn thương trong nghiên cứu này là 94%) [146]. Vì vậy, có thể trong nghiên cứu của C. Ryan, liều chiếu ban đầu không thể hiện rõ ảnh hưởng đến tỉ lệ sạch tổn thương của các bệnh nhân.

Tương tự như nghiên cứu của C. Ryan, trong nghiên cứu của Sami Yones và cộng sự, tác giả cũng chọn liều chiếu ban đầu bằng 70% MED và tăng 20% mỗi lần. Tuy nhiên, tác giả lựa chọn phác đồ chiếu 2 lần/tuần. Tỉ lệ đạt PASI 75 trong nghiên cứu này 65% thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi, và cũng không thấy sự khác biệt có ý nghĩa về tỉ lệ đạt PASI 75 khi chia nhóm nghiên cứu dựa vào MED.

Trong nghiên cứu của Hoàng Văn Tâm và cộng sự, tác giả chọn liều chiếu ban đầu dựa theo type da với liều chiếu ban đầu là  $500\text{mJ}/\text{cm}^2$ . Liều chiếu này cao hơn so với liều chiếu dựa theo MED mà chúng tôi áp dụng. Tuy nhiên tỉ lệ đạt PASI 75 trong nghiên cứu này là 76,67%, tương đương so với nghiên cứu của chúng tôi [143]. Chúng tôi nhận định ở liều chiếu cao hơn, hiệu quả cải thiện tổn thương chưa chắc tăng, mặt khác liều chiếu cao lại liên quan đến tỉ lệ tác dụng phụ và khả năng dung nạp kém hơn của bệnh nhân.

#### **Tiền sử gia đình vẩy nến**

Theo bảng 3.29, tỉ lệ đạt PASI 75 của nhóm bệnh nhân không có tiền sử gia đình vẩy nến là 77,78%, tỉ lệ này tương đương so với nhóm bệnh nhân có tiền sử gia đình vẩy nến là 72,73%. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Hoàng Văn Tâm và 1 số tác giả khác [143], đều cho thấy rằng tỉ lệ sạch tổn thương ở 2 nhóm bệnh nhân có tiền sử gia đình vẩy nến và không có tiền sử gia đình vẩy nến là như nhau. Từ kết quả này, chúng tôi nhận định rằng, tiền sử gia đình bị vẩy nến không phải là một yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị UVB dải hẹp.

### **Tiền sử dùng thuốc toàn thân**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân đều cần ngừng điều trị các thuốc toàn thân ít nhất 3 tháng trước khi bắt đầu với liệu pháp UVB. Tuy vậy, chúng tôi cũng đã khảo sát xem các liệu pháp điều trị toàn thân trước đó có ảnh hưởng lên kết quả điều trị bằng UVB dải hẹp hay không. Chúng tôi đã tiến hành khảo sát trên các nhóm bệnh nhân đã điều trị toàn thân bằng thuốc cũng như khảo sát riêng các nhóm bệnh nhân đã điều trị bằng corticoid toàn thân, methotrexat cũng như thuốc Đông y, đây là các nhóm chiếm tỉ lệ cao trong nhóm bệnh nhân có tiền sử điều trị toàn thân.

Từ bảng 3.30, tỉ lệ đạt PASI 75 trong các nhóm không có nhiều sự khác biệt rõ ràng. Tỉ lệ đạt PASI 75 trong các nhóm có dùng thuốc toàn thân, dùng methotrexat và dùng thuốc Đông y tương tự nhau và tương đương với nhóm bệnh nhân không dùng thuốc. Nhóm có tiền sử dùng corticoid toàn thân trước đó (3/53 bệnh nhân) có tỉ lệ đạt PASI 75 cao nhất (100%) và cao hơn nhiều so với nhóm không có tiền sử corticoid toàn thân (75,47%), tuy nhiên sự khác biệt này là không có ý nghĩa ( $p = 0,445$ ). Như vậy, chúng tôi nhận định rằng các thuốc toàn thân đã sử dụng trên ba tháng trước đó không có ảnh hưởng đến kết quả điều trị của UVB dải hẹp trong nghiên cứu của chúng tôi, cũng như khoảng thời gian ngừng thuốc ít nhất 3 tháng có thể là đủ an toàn để không làm ảnh hưởng đến kết quả điều trị UVB sau đó.

### **Mức độ bệnh**

PASI ban đầu trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $14,99 \pm 4,57$ . Theo lý thuyết, điểm PASI ban đầu càng thấp thì tỉ lệ sạch tổn thương càng nhanh. Do đó chúng tôi chia các bệnh nhân thành hai nhóm: nhóm bệnh nhân có mức độ bệnh vừa (PASI ban đầu 10 - 20) và nhóm bệnh nhân có mức độ bệnh nặng (điểm PASI ban đầu > 20) nhằm khảo sát xem có sự khác biệt trong hiệu quả điều trị giữa nhóm bệnh nhân có PASI ban đầu thấp và nhóm bệnh nhân có PASI ban đầu cao hay là không.

Theo bảng 3.31, tỉ lệ đạt PASI 75 ở nhóm bệnh nhân có mức độ bệnh vừa (chỉ số PASI 10-20) là 79,59%, cao hơn so với nhóm bệnh nhân có mức độ bệnh nặng (chỉ số PASI >20) là 57,14%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,196$ ).

Kết quả này tương tự kết quả trong nghiên cứu của Hoàng Văn Tâm và cộng sự. Tác giả cũng không thấy sự khác biệt giữa tỉ lệ đạt PASI 75 trong nhóm bệnh nhân có điểm PASI ban đầu thấp (PASI ban đầu < 20) và nhóm có điểm PASI ban đầu cao (PASI ban đầu  $\geq$  20) [143]. Nghiên cứu của C. Ryan và cộng sự lại cho thấy những bệnh nhân có chỉ số PASI ban đầu thấp thì tỉ lệ sạch tổn thương cao hơn những bệnh nhân có chỉ số PASI ban đầu cao ( $p = 0,004$ ) [146]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này tác giả chọn nhóm bệnh nhân có PASI ban đầu khá thấp (PASI ban đầu trung bình là 7,5). Chúng tôi cho rằng có thể thật sự có mối liên quan giữa điểm PASI ban đầu và tỉ lệ đạt hiệu quả điều trị. Mặc dù vậy, có thể do nghiên cứu của chúng tôi chỉ lấy bệnh nhân mức độ vừa và nặng, điểm PASI trung bình ban đầu khá cao, mặt khác có thể do cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn để thấy được sự khác biệt.

### **Hội chứng rối loạn chuyển hoá**

Chúng tôi cũng đã khảo sát về ảnh hưởng của các yếu tố liên quan đến hội chứng chuyển hoá như: nguy cơ tim mạch, BMI, vòng bụng, huyết áp, đường máu, mỡ máu trên kết quả điều trị bằng UVB dải hẹp. Kết quả từ bảng 3.32 cho thấy các chỉ số này đều không có ảnh hưởng nhiều đến kết quả điều trị. Theo bảng 3.32, tỉ lệ đạt PASI 75 trong các nhóm bệnh nhân có các chỉ số liên quan đến hội chứng chuyển hoá tăng và chỉ số bình thường không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Như vậy, các yếu tố liên quan đến hội chứng chuyển hoá như BMI, vòng bụng, huyết áp, đường máu, mỡ máu không ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị bằng UVB dải hẹp. Tuy nhiên, đây là các yếu tố có liên quan đến nguy cơ biến cố tim mạch trên bệnh nhân vẩy nến, do đó có thể ảnh hưởng đến sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân, bởi thời gian

điều trị UVB dải hẹp kéo dài, bệnh nhân cần điều trị đều đặn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong nhóm bệnh nhân ban đầu được lấy vào nghiên cứu, đã có 1 trường hợp bệnh nhân có biến cố bệnh mạch vành cần can thiệp và phải ngừng điều trị. Vì vậy, bên cạnh kiểm soát và điều trị tổn thương da do vảy nến, việc tầm soát các bệnh lý đồng mắc, đặc biệt là các yếu tố nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân là rất cần thiết để đảm bảo khả năng tuân thủ của bệnh nhân cũng như hiệu quả điều trị vảy nến.

Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận 6 bệnh nhân có đáp ứng kém với điều trị (không đạt PASI50). Tuy vậy các bệnh nhân này vẫn ghi nhận đáp ứng một phần với điều trị, tất cả các bệnh nhân đều có cải thiện chỉ số PASI và 2 bệnh nhân có cải thiện gần 50% PASI sau 36 lần chiếu. Hầu hết các bệnh nhân (5/6 bệnh nhân) trong số này có độ tuổi < 33 tuổi nên có đáp ứng kém hơn như chúng tôi đã bàn luận ở trên. Tuy nhiên chúng tôi cũng ghi nhận 1 bệnh nhân trên 33 tuổi có đáp ứng cải thiện gần 50% chỉ số PASI. Ngoài ra chúng tôi chưa ghi nhận các yếu tố nào khác như việc tuân thủ điều trị, mức độ bệnh của bệnh nhân, tiền sử điều trị, liều chiếu ban đầu... ảnh hưởng đến kết quả điều trị ở mức độ kém ở nhóm 6 bệnh nhân này.

#### *4.2.1.8. Tác dụng phụ trên lâm sàng*

Theo bảng 3.33, trong nhóm 43 bệnh nhân đạt PASI 75, tác dụng không mong muốn gây đỏ da gặp ở 18,6%. Kết quả này của chúng tôi tương đối thấp hơn kết quả trong nghiên cứu của Hoàng Văn Tâm và cộng sự với 23,33% bệnh nhân gặp tác dụng phụ đỏ da [122]. Nghiên cứu của Hoàng Văn Tâm cũng thực hiện trên cùng đối tượng người Việt Nam với nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên tác giả lại sử dụng cách chọn liều theo tốp da với liều khởi đầu là 500 mJ/cm<sup>2</sup> cao hơn của chúng tôi. Điều này cũng nói lên phần nào đó thuận lợi của cách tính liều chiếu ban đầu theo liều đỏ da tối thiểu (MED).

Tỉ lệ gặp tác dụng không mong muốn gây đỏ da của chúng tôi cũng thấp hơn đáng kể so với kết quả của một số tác giả khác như Gonca và cộng

sự với tỉ lệ đỏ da là 57%, của Gordon là 73%, của T. Markham là 75% [117], [139], [143]. Các tác giả này đều sử dụng liều khởi đầu bằng 70% liều đỏ da tối thiểu và tăng mỗi 20% qua các lần chiếu, trong khi nghiên cứu của chúng tôi dùng liều khởi đầu là 50% liều đỏ da tối thiểu và tăng liều mỗi lần chiếu là 10% liều đỏ da tối thiểu. Mặt khác các nghiên cứu trên đều thực hiện trên type da người da trắng dễ bị ảnh hưởng bởi ánh sáng UVB hơn so với các bệnh nhân của chúng tôi là người châu Á với type da tối màu hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm bệnh nhân đạt PASI 75, tác dụng phụ lâm sàng – triệu chứng ngứa gặp ở 9/43 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 20,93%. Kết quả này tương đương so với một số nghiên cứu khác, bên cạnh đó trong các nghiên cứu thì tỉ lệ gặp tác dụng phụ ngứa khá thay đổi và không tương đồng với nhau. Nghiên cứu của Gonca và cộng sự năm 2001 là 24% bệnh nhân gặp tác dụng phụ ngứa, của T. Markham và cộng sự là 20% [117], [143]. Đặc biệt tác dụng phụ ngứa trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Hoàng Văn Tâm và cộng sự, khi ghi nhận tỉ lệ ngứa lên đến 76,67% [143]. Có thể là do mức độ bệnh của các bệnh nhân trong nghiên cứu của Hoàng Văn Tâm và cộng sự tương đối cao nên gặp tác dụng không mong muốn là ngứa nhiều hơn. Trong nghiên cứu này của Hoàng Văn Tâm, điểm PASI ban đầu trung bình của các bệnh nhân khá cao là 19,23 điểm, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi là 14,99 điểm. Mặt khác trong nghiên cứu của Hoàng Văn Tâm và cộng sự, tác giả dùng liều chiếu khởi đầu cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi (liều khởi đầu là 500 mJ/cm<sup>2</sup>), có lẽ vì thế nên tỉ lệ gặp ngứa trong khi chiếu cao hơn so với chúng tôi. Tuy nhiên tác dụng phụ ngứa này không phải là tác dụng phụ quá nghiêm trọng, bệnh nhân có thể chỉ cần sử dụng dưỡng ẩm hoặc đôi khi dùng thuốc kháng histamin để kiểm soát triệu chứng.

Ngoài ra, cũng theo bảng 3.33, tỉ lệ tăng sắc tố gặp phải ở nhóm bệnh nhân đạt PASI 75 trong nghiên cứu của chúng tôi là 97,67%, đây cũng là tác

dụng phụ hay gặp phải nhất. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Hoàng Văn Tâm và cộng sự [143], và nghiên cứu này cũng thực hiện trên nhóm bệnh nhân là người Việt Nam. Chúng tôi nhận định điều này có thể liên quan đến type da người châu Á, dễ bị tăng sắc tố khi tiếp xúc với tia UV. Thông thường tăng sắc tố gặp sau vài lần chiếu, tác dụng phụ này sẽ giảm và mất đi sau vài tháng dừng điều trị vì thế chúng tôi nhận thấy đây không phải là tác dụng phụ nghiêm trọng, không ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống hay sự dung nạp điều trị, có thể cần trấn an bệnh nhân, để bệnh nhân yên tâm điều trị.

Về các tác dụng phụ khác, trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận bệnh nhân nào bị herpes tái phát. Một số tác giả khác đã gặp tái phát herpes ở những bệnh nhân điều trị ánh sáng nhưng tỉ lệ ít gặp. Chúng tôi cũng không gặp trường hợp nào có vấn đề về mắt vì chúng tôi đã tuân thủ bảo vệ mắt nghiêm ngặt khi điều trị. Các tác dụng phụ như bỏng nước, nhiễm độc ánh sáng bán cấp, tái phát bệnh lý mạn tính,... cũng không ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi.

Về các tác dụng phụ lâu dài của phương pháp, như lão hoá da do ánh sáng, ung thư da, chúng tôi cần thời gian theo dõi dài hơn để có thể đánh giá khả năng xuất hiện các tác dụng phụ này. Tuy nhiên như chúng tôi đã đề cập trong chương I, UVB dải hẹp có ít nguy cơ tác dụng không mong muốn lâu dài hơn khi so với PUVA. Một nghiên cứu tại 16 trung tâm thực hiện bởi Stern và Laird không phát hiện được mối liên quan giữa chiếu UVB và ung thư da không hắc tố [149]. Một nghiên cứu khác tại Anh trên 3867 bệnh nhân điều trị UVB dải hẹp cũng không thấy có mối liên quan đáng kể nào giữa điều trị UVB dải hẹp với ung thư tế bào đáy, ung thư tế bào vảy cũng như ung thư hắc tố [150]. Có sự tăng nhẹ ung thư tế bào đáy ở một số bệnh nhân, tuy nhiên những bệnh nhân này đều đã từng điều trị PUVA trước đó. So sánh với UVB dải rộng, khi nghiên cứu trên từng tế bào, cho thấy với cùng liều chiếu, mức độ tổn thương DNA khi chiếu UVB dải hẹp và UVB dải rộng có sự khác biệt không đáng kể [151]. Do UVB dải hẹp điều trị vảy nên hiệu quả hơn

UVB dải rộng nên liều tích lũy cần chiếu để đạt được đáp ứng điều trị thấp hơn là UVB dải hẹp, do đó các tác giả cho rằng khả năng gây ung thư của UVB dải hẹp thấp hơn so với UVB dải rộng. Năm 2012, Archier và cộng sự thực hiện một nghiên cứu phân tích hệ thống (systematic review) cho thấy không có sự tăng nguy cơ gây ung thư ở những đối tượng dùng UVB dải hẹp. Mặt khác, các tác dụng phụ lâu dài của UVB, đặc biệt là ung thư da, thường gặp ở người có type da I, II [106], không tương đồng với quần thể nghiên cứu của chúng tôi.

Chúng tôi cũng đã khảo sát các tác dụng phụ gặp phải ở nhóm bệnh nhân không đạt hiệu quả điều trị, đây là nhóm bệnh nhân được chiếu đủ 36 lần, đa phần có số lần chiếu nhiều hơn so với số lần chiếu của các bệnh nhân đạt PASI 75. Từ bảng 3.33 cho thấy, tác dụng phụ đỏ da ở nhóm bệnh nhân không đạt PASI 75 là 7,69% thấp hơn nhiều so với nhóm đạt PASI 75, tác dụng phụ ngứa có tỉ lệ 38,46% tương đối cao hơn so với nhóm đạt PASI 75, tỉ lệ tăng sắc tố của 2 nhóm là tương đương nhau. Từ đó chúng tôi nhận định phác đồ chiếu 3 buổi/tuần đến lần thứ 36 nếu bệnh nhân chưa đạt hiệu quả điều trị không làm tăng nguy cơ tác dụng phụ ở bệnh nhân, chúng tôi cũng cần các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để khẳng định tính an toàn này của phác đồ chiếu 36 lần.

#### **4.2.2. Kết quả cận lâm sàng**

Chúng tôi đã tiến hành khảo sát sự thay đổi về các chỉ số công thức máu, sinh hoá máu trước điều trị và tại thời điểm kết thúc điều trị của nhóm bệnh nhân đạt PASI 75 và không đạt PASI 75.

Từ bảng 3.34, trong nhóm bệnh nhân đạt PASI 75, chỉ số về các dòng tế bào máu (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu) trung bình của nhóm bệnh nhân đạt PASI 75 sau điều trị đều nằm trong giới hạn bình thường. Giá trị trung bình các xét nghiệm này không thay đổi nhiều so với trước điều trị. Chúng tôi nhận định liệu pháp UVB trong nghiên cứu của chúng tôi không có ảnh hưởng đến xét nghiệm công thức máu của bệnh nhân. Thực tế chưa có nhiều nghiên cứu của



các tác giả về ảnh hưởng của liệu pháp ánh sáng nói chung và UVB dải hẹp nói riêng lên các dòng tế bào máu. Nghiên cứu của Roni Biran và cộng sự (2019) trên cỡ mẫu nhỏ gồm 9 bệnh nhân vảy nến điều trị UVB dải hẹp, cho thấy liệu pháp này đã có tác động làm giảm khả năng biến dạng của các tế bào hồng cầu ở tất cả các bệnh nhân [152]. Điều này dẫn đến gia tăng khả năng bị vỡ của các tế bào hồng cầu, làm tăng sức cản dòng máu và rối loạn vi tuần hoàn, đồng thời gia tăng nguy cơ các biến cố tim mạch [153] trên các bệnh nhân vảy nến. Chúng tôi thấy rằng cần các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá sâu hơn về các nguy cơ ảnh hưởng lên hồng cầu cũng như biến cố tim mạch này ở các bệnh nhân vảy nến điều trị UVB.

Theo bảng 3.34, ở nhóm bệnh nhân đạt PASI 75, sự thay đổi về các chỉ số sinh hoá sau điều trị, chúng tôi nhận thấy về nhóm các chỉ số chức năng thận cũng như men gan đều không có tỉ lệ bất thường cao và không có sự thay đổi đáng kể có ý nghĩa so với trước điều trị. Với chỉ số triglycerid và cholesterol, liên quan đến hội chứng chuyển hoá, cho thấy giá trị trung bình của các chỉ số về mỡ máu này đều giảm sau điều trị. Chưa có nghiên cứu nào đề cập về tác động lên các chỉ số mỡ máu ở bệnh nhân điều trị UVB. Tuy nhiên, chúng tôi nhận thấy các chỉ số xét nghiệm này bị ảnh hưởng nhiều bởi chế độ ăn cũng như thời điểm lấy máu xét nghiệm. Đó đó đối với cỡ mẫu nhỏ, chúng tôi chưa thể đánh giá chính xác về các ảnh hưởng lên chỉ số sinh hoá này.

Đối với nhóm bệnh nhân không đạt PASI 75, là nhóm bệnh nhân được chiếu đủ đến 36 lần, bảng 3.35 cho thấy các chỉ số xét nghiệm của bệnh nhân sau điều trị cũng đều trong giới hạn bình thường và thay đổi không có ý nghĩa so với trước điều trị. Chúng tôi nhận định dù bệnh nhân có được chiếu với số buổi tối đa là 36 thì vẫn chưa nhận thấy được các ảnh hưởng bất thường của UVB dải hẹp lên các chỉ số xét nghiệm cơ bản của bệnh nhân, một lần nữa chúng minh tính an toàn của phác đồ chiếu 36 lần.

### **4.3. Thay đổi nồng độ IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$ trong huyết thanh trước và sau điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng được chiếu tia cực tím dải hẹp (UVB 311nm)**

#### ***4.3.1. Một số đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu cytokine***

Tuổi trung bình của 31 bệnh nhân trong nghiên cứu là  $34,76 \pm 12,02$ , tương đương với tuổi trung bình của 56 bệnh nhân trong toàn bộ nghiên cứu này ( $33,46 \pm 12,45$  tuổi). Tuổi của nhóm bệnh nhân này cao hơn so với một số tác giả nghiên cứu về sự thay đổi nồng độ cytokine trước và sau điều trị bằng UVB dải hẹp như của S.Coimbra năm 2010 ( $41 \pm 16$  tuổi) [64], Elghandour năm 2013 ( $39,2 \pm 18,1$  tuổi) [154], Farid năm 2020 ( $45 \pm 11,2$  tuổi) [155]. Nhóm nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là những bệnh nhân thuận tiện về khả năng đi lại cũng như dễ dàng tiếp cận với ánh sáng trị liệu trong vẩy nến là những bệnh nhân có tuổi trẻ hơn (nhóm  $<40$  tuổi chiếm tới 70,96%).

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, nam giới chiếm phần lớn (67,74%). Tỷ lệ này tương đương với 56 bệnh nhân trong toàn bộ nghiên cứu này (69,64%). Sự khác biệt về giới trong bệnh vẩy nến là chưa rõ ràng tuy nhiên vài nghiên cứu chỉ ra có sự khác biệt về giới trong bệnh vẩy nến, về tỷ lệ mắc bệnh và mức độ nặng. Nghiên cứu của Hagg trên 5438 bệnh nhân vẩy nến trung bình và nặng thấy có 59,8% là nam giới và điểm PASI trung bình ở nhóm bệnh nhân nữ cũng thấp hơn (5,4 điểm) so với nhóm bệnh nhân nam (7,5 điểm) [156]. Vì vậy, trong các nghiên cứu về các phương pháp điều trị thuốc toàn thân hay ánh sáng trị liệu, tỷ lệ nam giới thường cao hơn so với nữ giới.

Thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm nghiên cứu là  $9,29 \pm 6,93$  năm. Trong đó nhóm có thời gian mắc bệnh từ 5 năm trở lên chiếm tỷ lệ 61,29%. Thời gian này tương đương với một số tác giả cùng mục đích nghiên cứu như Elghandour là  $8,0 \pm 5,5$  năm [154], của Farid là  $8,0 \pm 6,1$  năm [155].

Bệnh vẩy nến có thể khởi phát ở bất kỳ lứa tuổi nào, nhưng ít gặp hơn ở người lớn. Có 2 đỉnh khởi phát vẩy nến là tuổi từ 30-39 (týp I) và từ 50-69

(týp II) [157]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số các bệnh nhân có tuổi khởi phát dưới 40 tuổi (týp I) với tỉ lệ 87,1%.

Thang điểm PASI (Psoriasis Area Severity Index) được sử dụng rộng rãi để đánh giá mức độ nặng của bệnh vẩy nến, từ đó đánh giá được đáp ứng điều trị một cách khách quan nhất. Điểm PASI trung bình 31 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi là  $14,05 \pm 4,01$ . Kết quả này tương ứng với điểm PASI của nhóm 56 bệnh nhân nghiên cứu ( $14,99 \pm 4,57$ ). Đồng thời, kết quả của chúng tôi tương đương với một số tác giả, S.Coimbra là 17,2 điểm [64], Elghandour là  $21,1 \pm 0,6$  điểm [154], Farid là  $14,3 \pm 7,1$  điểm [155]. Trong số 31 bệnh nhân này, chỉ có 2 bệnh nhân có mức độ bệnh nặng.

#### **4.3.2. Nồng độ các cytokine trước điều trị và một số yếu tố liên quan**

##### **4.3.2.1. Nồng độ các cytokine trước điều trị**

Vẩy nến là một bệnh mạn tính thường gặp, biểu hiện bởi tổn thương viêm ở da và phản ứng viêm hệ thống. Mức độ viêm trong vẩy nến làm tăng nguy cơ mắc các bệnh kèm theo như viêm khớp vẩy nến, bệnh tim mạch, đột quỵ, hội chứng chuyển hóa (béo phì, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, đái tháo đường), bệnh thận mạn tính, bệnh tiêu hóa, rối loạn tâm thần và các bệnh ác tính [158]. Các cytokine đóng vai trò quan trọng trong bệnh vẩy nến và các bệnh đồng mắc cùng vẩy nến. Trong y văn, có nhiều nghiên cứu cho thấy nồng độ cao các cytokine như IL-17, IL-23 và TNF- $\alpha$  ở bệnh nhân vẩy nến so với nhóm đối chứng là người hoàn toàn khỏe mạnh. Hơn thế nữa, nhiều nghiên cứu còn chứng minh có mối liên quan giữa nồng độ cytokine và mức độ nặng của bệnh [159]. Vì thế, ức chế các cytokine này được coi là một mục tiêu quan trọng trong điều trị vẩy nến. Thuốc kháng TNF- $\alpha$  (adalimumab, etanercept, infliximab), kháng IL-12/23p40 (ustekinumab), kháng IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab) đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị bệnh vẩy nến mức độ vừa và nặng [96].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, theo kết quả bảng 3.38, nồng độ trung bình của IL-17, IL-23 và TNF- $\alpha$  lần lượt là  $8,02 \pm 15,52$ ,  $15,81 \pm 21,70$ ,

120,80±293 (pg/ml). Trong nghiên cứu của Phan Huy Thục năm 2015, nồng độ trung bình của IL-17, IL-23 và TNF- $\alpha$  lần lượt là 21,56±44,84, 14,98±23,77, 37,16±133,97 (pg/ml) [128]. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi có nồng độ IL-17 thấp hơn trong nghiên cứu của Phan Huy Thục, nhưng có nồng độ TNF- $\alpha$  cao hơn.

Nhìn chung, IL-17 trong máu của bệnh nhân vẩy nến có nồng độ khá thấp và kết quả rất khác nhau giữa các nghiên cứu. Nghiên cứu của H.Takahashi là 79,4pg/ml [62], trong khi nghiên cứu của S. Coimbra là 6,9 pg/ml [64]. Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IL-17 trung bình trong máu là 8,02 thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của H.Takahashi nhưng lại khá tương đồng với nghiên cứu của S.Coimbra.

#### 4.3.2.2. *Mối tương quan giữa nồng độ cytokine và PASI*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không thấy mối tương quan giữa nồng độ IL-17, IL-23 và TNF- $\alpha$  so với điểm PASI cũng như không có sự khác biệt về nồng độ IL-17, IL-23 và TNF- $\alpha$  giữa hai nhóm vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng.

##### *a, Il-17*

Vai trò của IL-17 trong việc hình thành tổn thương da của vẩy nến đã được đề cập nhiều trong các nghiên cứu. Thông qua việc hoạt hóa và kích thích một loạt các tế bào miễn dịch và tế bào sừng, IL-17 kích thích các tế bào này tiết ra các cytokine gây ra một loạt các biến đổi ở mô da của bệnh nhân vẩy nến bao gồm: quá trình viêm với xâm nhập bạch cầu đơn nhân và bạch cầu trung tính, quá sản thượng bì đồng thời phá hủy hàng rào bảo vệ da [160]. Nhiều nghiên cứu cũng đã chỉ ra rằng nồng độ IL-17 và IL-17 mRNA tăng cao ở tổn thương da vẩy nến thông thường so với da lành [161], [162].

Có nhiều nghiên cứu chỉ ra vai trò trung tâm của IL-17 trong cơ chế bệnh sinh bệnh vẩy nến [35]. IL-17 có tác dụng kích hoạt tế bào sừng ở thượng bì tăng sinh và giải phóng các phân tử gây viêm [163]. Vai trò quan trọng của IL-17 trong cơ chế bệnh sinh của vẩy nến còn được chứng minh qua

hiệu quả rõ rệt của một loạt thuốc sinh học kháng IL-17A trong điều trị bệnh vẩy nến [43], [44].

Về sự liên quan giữa nồng độ IL-17 và mức độ nặng của bệnh, trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có mối liên quan giữa điểm PASI trên lâm sàng và nồng độ cytokine (với  $r = -0,001$ ,  $p = 0,628$ ). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nhiều nghiên cứu trên thế giới. Trên nghiên cứu gồm 32 bệnh nhân vẩy nến, Kyriakou và cộng sự không thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa chỉ số PASI và nồng độ của IL-17 ( $r = -0,035$ ,  $p = 0,849$ ) [96]. Tương tự, El-Moaty Zaher và cộng sự cũng không thấy mối liên quan giữa nồng độ IL-17 với các yếu tố về giới, tuổi, tốp da cũng như mức độ nặng và điểm PASI trên 48 bệnh nhân vẩy nến [164]. Pirowska cũng không thấy mối liên quan giữa PASI, diện tích tổn thương so với nồng độ cytokine IL-17 [165]. Oliveira và cộng sự đánh giá trên 53 bệnh nhân vẩy nến người Brazil cũng cho kết quả tương tự [166].

Ngoài ra, trên bệnh nhân vẩy nến thể mũ và đỏ da toàn thân vẩy nến, Phạm Thị Thảo và cộng sự cũng thấy nồng độ IL-17 trong máu không liên quan đến mức độ nặng, tổn thương da và diện tích da của bệnh nhân [132].

Phan Huy Thục và cộng sự nghiên cứu trên 72 bệnh nhân vẩy nến thông thường cho thấy nồng độ IL-17 ở nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng và ở nhóm bệnh mức độ nặng cao hơn mức độ nhẹ, vừa. Tác giả cũng tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ IL-17 với chỉ số PASI với  $r=0,37$ ,  $p<0,01$  [128]. Trên thế giới, các tác giả Takahashi, Arica, Michalak-Stoma cũng cho thấy có mối tương quan giữa nồng độ IL-17 và điểm PASI, mặc dù không thấy sự khác biệt về nồng độ IL-17 giữa nhóm bệnh nhân vẩy nến và nhóm chứng [21], [60], [62]. IL-17 hiếm khi phát hiện ở trên da bình thường nhưng được phát hiện ở vùng da vẩy nến [167]. IL-17 được sản xuất bởi các tế bào TCD4+ hoạt hóa, hiệp đồng với TFN-gamma để tăng cường sản xuất các cytokine từ các tế bào sừng, bao gồm IL-6, IL-8 [168].

*b. IL-23*

IL-23 được biết đến là loại cytokine giúp hoạt hóa tế bào lympho T non thành Th-17, đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh vẩy nến. Một số nghiên cứu cho thấy có sự gia tăng của IL-23 tại tổn thương vẩy nến so với vùng da lành và nồng độ IL-23 giảm khi người bệnh đáp ứng với điều trị [58], [79], [80]. Vai trò của IL-23 càng rõ ràng hơn khi các nghiên cứu lâm sàng cho thấy hiệu quả của Ustekinumab, một kháng thể đơn dòng cạnh tranh với IL-12/23 trong điều trị bệnh vẩy nến [84]. Gần đây, thuốc sinh học ức chế đơn thuần IL-23 qua tiểu thể p40 là Guselkumab có hiệu quả cao trên vẩy nến thông thường và viêm khớp vẩy nến [169].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có mối liên quan giữa nồng độ IL-23 và độ nặng cũng như điểm PASI. Ở Việt Nam và trên thế giới, có rất ít nghiên cứu về sự thay đổi nồng độ IL-23 trong bệnh vẩy nến cũng như mối liên quan với mức độ nặng của bệnh.

Ở Việt Nam, Phan Huy Thục và cộng sự nghiên cứu trên 72 bệnh nhân vẩy nến thông thường cho thấy nồng độ IL-23 ở nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng và ở nhóm bệnh mức độ nặng cao hơn mức độ nhẹ, vừa. Tác giả cũng tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ IL-23 với chỉ số PASI với  $r=0,27$ ,  $p<0,02$  [128].

Kyriakou và cộng sự khảo sát nồng độ IL-12/23p40 trên 32 bệnh nhân vẩy nến và 32 người khỏe mạnh cho thấy nồng độ của IL-12/23p40 của người bệnh vẩy nến và người khỏe mạnh không có sự khác biệt, cũng như không có liên quan đến điểm số PASI [96]. Pirowska và cộng sự mặc dù thấy nồng độ IL-23 cao hơn ở bệnh nhân vẩy nến so với nhóm chứng nhưng không thấy mối liên quan của nồng độ cytokine này với PASI, diện tích da tổn thương vẩy nến [165].

Ngược lại, nghiên cứu của Attallah và cộng sự trên 49 bệnh nhân vẩy nến cho thấy có mối liên quan giữa nồng độ IL-23 với điểm PASI [170]. Tuy nhiên,

tác giả khảo sát trên cả những bệnh nhân mắc virus viêm gan C. Viêm gan C cũng là một bệnh lý viêm và có tăng nồng độ IL-23 trong máu [171].

*c. TNF- $\alpha$*

TNF- $\alpha$  là cytokine đã được đề cập trong nhiều nghiên cứu, phát hiện ra từ thế kỉ 19 [172]. TNF- $\alpha$  là một cytokine tiền viêm hoạt lực mạnh, có vai trò trong nhiều bệnh nhiễm trùng và không nhiễm trùng, được tiết ra bởi các loại tế bào miễn dịch (đại thực bào, dưỡng bào, tế bào T) và tế bào không miễn dịch (tế bào biểu mô, tế bào cơ trơn đường dẫn khí và tế bào keratin) [173]. TNF- $\alpha$  là các chất trung gian quan trọng của các tình trạng viêm da, hầu như tất cả bệnh viêm da đều sinh ra TNF- $\alpha$ , thậm chí là khi da tiếp xúc với tia cực tím. Khi bị kích thích bởi TNF- $\alpha$ , các tế bào Langerhan di chuyển về các hạch lympho, gây miễn cảm các tế bào T ngây thơ [174].

Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng, không có mối liên quan giữa TNF- $\alpha$  và độ nặng của vảy nến. Nghiên cứu của F. Abdel-hamid năm 2011 cho thấy rằng, nồng độ TNF- $\alpha$  tăng so với nhóm chứng tuy nhiên không có sự khác biệt giữa hai nhóm vảy nến nhẹ, vừa và nặng [97]. Tương tự, nghiên cứu của tác giả Anderson và cộng sự cũng cho thấy rằng, TNF- $\alpha$  cũng như một số cytokine khác như IL-1, EGF (yếu tố phát triển biểu bì) cũng không liên quan đến chỉ số PASI và không giảm sau ánh sáng trị liệu [175]. Nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng, những bệnh nhân viêm khớp vảy nến được điều trị bằng infliximab (kháng TNF) vẫn duy trì nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh cao sau điều trị. Thời gian bán thải của TNF- $\alpha$  là trong vài phút, và sự không liên quan giữa tổn thương da và nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh có thể gợi ý rằng, cytokine này được sản xuất liên tục thông qua phản ứng viêm hệ thống. Kyriakou và cộng sự (năm 2014) nghiên cứu trên 32 bệnh nhân vảy nến cũng cho thấy không có mối liên quan giữa nồng độ TNF- $\alpha$  và chỉ số PASI ( $r=-0,174$ ,  $p=0,340$ ). Ở Việt Nam, tác giả Phan Huy Thục nghiên cứu trên 72 bệnh nhân vảy nến thể mảng cũng đã chỉ ra rằng nồng độ TNF- $\alpha$  trong máu không có liên quan tuyến tính đồng biến với mức độ nặng của bệnh [128].

Ngược lại, một số tác giả báo cáo có sự liên quan giữa TNF- $\alpha$  với chỉ số PASI và giảm sau điều trị. Takahashi nghiên cứu trên 122 bệnh nhân vẩy nến người Nhật Bản cho thấy có mối tương quan giữa nồng độ TNF- $\alpha$  và PASI với  $r=0,473$  ( $p=0,0001$ ). Tuy nhiên, nghiên cứu này phát hiện được nồng độ thấp nhất của TNF- $\alpha$  là 2,4 pg/ml, trong khi đó, trong nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác có điểm phát hiện cao hơn (15pg/ml) [62]. Ngoài ra, sự khác biệt về tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân và địa điểm nghiên cứu cũng có thể gây ra những sự khác biệt giữa các nghiên cứu.

Thang điểm PASI được sử dụng rộng rãi trong đánh giá mức độ nặng, theo dõi điều trị trong bệnh vẩy nến thông thường bởi tính đo lường được của thang điểm và có thể xác lập được mục tiêu điều trị rõ ràng dựa trên thang điểm PASI [176]. Tuy nhiên, nhiều ý kiến cho rằng PASI là một thang điểm để đánh giá một cách khách quan. Một số vị trí nhất định ảnh hưởng nhiều đến thẩm mỹ chưa được đánh giá riêng (như móng, bàn tay, bàn chân, mặt, cơ quan sinh dục). Đồng thời, các triệu chứng như ngứa, các bệnh đồng mắc và chất lượng cuộc sống cũng không được đánh giá trong thang điểm này. [177]

#### 4.3.2.3. Mối liên quan giữa nồng độ cytokine và một số yếu tố khác

Chúng tôi khảo sát mối liên quan giữa nồng độ cytokine IL-17, IL-23 và TNF- $\alpha$  với tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, tiền sử gia đình, tiền sử dùng thuốc toàn thân. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào được ghi nhận.

Theo Hagg và cộng sự, có sự khác biệt về điểm PASI giữa nữ và nam mà trong đó, ở nữ thường nhẹ hơn ở nam [156]. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu ghi nhận không có sự khác biệt về nồng độ một số cytokine giữa 2 nhóm nam và nữ [60].

Nghiên cứu tổng quan hệ thống (phân tích gộp) gồm 63 nghiên cứu trên 2876 bệnh nhân vẩy nến của Fan Bai và cộng sự năm 2018 cho thấy, nồng độ IL-23 và TNF- $\alpha$  không khác biệt giữa hai giới nhưng nồng độ IL-17 cao hơn ở nam ( $p=0,02$ ) [178]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy nồng độ IL-17 cao hơn ở nam ( $10,07\pm 18,41$  ở nam và  $3,73\pm 4,48$  ở nữ) tuy nhiên không có ý



nghĩa thống kê ( $p=0,13$ ). Chưa có cơ chế rõ ràng về sự khác biệt về cytokine theo giới, tuy nhiên, có thể liên quan đến mức độ nặng của bệnh, nam giới thường có điểm PASI cao hơn so với nữ.

Phân tích của Fan Bai cũng cho thấy không có sự khác biệt về tuổi đời với nồng độ các cytokine này [178]. Tương tự, Arican và cộng sự cũng không thấy mối liên quan giữa các nồng độ TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18 về tuổi và giới [60].

Phan Huy Thục cũng khảo sát trên 72 bệnh nhân vảy nến cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ các cytokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$  và IFN- $\gamma$  về tuổi, giới, thời gian mắc bệnh [128].

#### *4.3.2.3. Mối tương quan giữa các chỉ số cytokine*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ 3 loại cytokine IL-17, IL-23 và TNF- $\alpha$  với nhau.

Arican và cộng sự cũng không thấy mối liên quan về nồng độ của các cytokine với nhau, bao gồm TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18 [60]. Ngược lại, Michalak tìm thấy mối tương quan thuận giữa nồng độ IL-17 và IL-23 ( $p<0,05$ ;  $r=0,271$ )<sup>21</sup>. IL-23 kích hoạt tế bào Th17 sản xuất ra IL-17 và các cytokine tiền viêm khác, hoạt hóa tế bào diệt tự nhiên và sản xuất kháng thể [160].

#### **4.3.3. Thay đổi nồng độ cytokine trước điều trị và khi đạt PASI 75**

Vảy nến là bệnh viêm mạn tính ở da, có sự thay đổi đặc trưng về mô bệnh học và hệ thống các tế bào có thẩm quyền miễn dịch tại da và toàn thân. Các cytokine đóng vai trò trung tâm trong quá trình tiến triển bệnh và sự thay đổi nồng độ cytokine cũng có thể là một gợi ý cho việc đáp ứng điều trị [172]. Bệnh vảy nến trước đây được phát hiện là do căn nguyên bởi Th1. Hiện nay, Th17 được chứng minh là có vai trò chính trong sinh bệnh học vảy nến thông qua các cytokine trong đó có IL-17A là một trong những thành phần chính của con đường Th17 [179].

Cho đến nay, hiểu biết về cơ chế của NB-UVB trong điều trị vẩy nến vẫn chưa đầy đủ. Ở mức độ tế bào, NB-UVB gây ra nhiều đáp ứng miễn dịch. NB-UVB làm giảm tế bào T do gây ra quá trình chết theo chương trình [180]. Điều này cũng được chứng minh ở mô hình trong ống nghiệm [181]. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy số lượng tế bào Langerhans giảm sau liệu pháp này. NB-UVB đặc biệt nhằm vào mục tiêu là các tế bào Th1 sản xuất IFN-gamma và các cytokine như IL-12, IL-23 và các trung gian viêm như IL-6, IL-18 [182].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành khảo sát sự thay đổi nồng độ của những cytokine quan trọng phản ánh sự hoạt động của các dòng tế bào miễn dịch chủ yếu tham gia vào cơ chế bệnh sinh của vẩy nến trước và sau khi điều trị bằng NB-UVB. Nồng độ IL-17, IL-23 và TNF- $\alpha$  được đánh giá ở cả hai thời điểm, trước điều trị và khi đạt PASI 75 với các giá trị trung bình lần lượt là 8,02; 15,81; 120,80 và 3,28; 8,79; 41,11 pg/ml. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng, nồng độ IL-17 và IL-23 giảm có ý nghĩa thống kê ở 31 bệnh nhân khi đạt PASI 75 so với trước điều trị bằng UVB dải hẹp với  $p < 0,05$ . Nồng độ TNF- $\alpha$  huyết thanh có giảm nhưng không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

#### *a. IL-17*

##### *Sự thay đổi nồng độ IL-17 và PASI*

Nhiều nghiên cứu chỉ ra sự tương quan giữa sự giảm nồng độ của IL-17 trong máu với sự cải thiện của chỉ số PASI.

Racz và cộng sự báo cáo nồng độ IL-17 giảm sau điều trị NB-UVB [183]. Coimbra và cộng sự cũng báo cáo nồng độ IL-17 giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân được điều trị bằng NB-UVB, tỉ lệ với mức độ giảm PASI, gợi ý về việc ức chế IL-17 là một điểm quan trọng trong điều trị bệnh vẩy nến liên quan đến cơ chế bệnh sinh. NB-UVB xâm nhập thượng bì và tác động đến các tế bào tua gai và tế bào T, từ đó có thể làm giảm sản xuất các cytokine viêm [184]. Một số nghiên cứu dựa vào đếm dòng chảy tế bào

(flow cytometry) cho thấy rằng, UVB có thể trực tiếp ức chế sản xuất cytokine từ tế bào T [185].

Budamakuntla và cộng sự nghiên cứu trên 28 bệnh nhân vẩy nến mức độ vừa và nặng (điểm PASI>10) trước và sau 12 tuần điều trị bằng NB-UVB tuần 2 lần và methotrexate 15mg tiêm bắp hàng tuần. Kết quả cho thấy nồng độ IL-17 đã giảm từ  $2,65 \pm 0,7$  pg/ml xuống  $1,99 \pm 0,57$  pg/ml với  $p < 0,0001$  [179]. Đồng thời, có mối tương quan giữa phần trăm mức độ giảm nồng độ IL-17 và phần trăm giảm điểm PASI ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,0414$ ).

Coimbra và cộng sự đánh giá sự thay đổi cytokine trên 17 bệnh nhân điều trị bằng NB-UVB và 17 bệnh nhân điều trị bằng PUVA ở các thời điểm: tuần đầu tiên, tuần 3, tuần 6 và tuần 12. Nồng độ IL-17 được quan sát thấy giảm kể từ tuần 6 và tiếp tục giảm ở tuần 12 ở cả 2 nhóm.

Elghandour và cộng sự đánh giá sự thay đổi nồng độ IL-17 trên 30 bệnh nhân vẩy nến mức độ nặng, của hai nhóm điều trị chiếu NB-UVB tuần 3 lần trong 8 tuần và methotrexate uống  $0,3\text{mg/kg/tuần}$  trong 8 tuần [154]. Nhóm bệnh nhân được chiếu NB-UVB có sự giảm nồng độ IL-17 sau 8 tuần điều trị, giảm từ  $2,0 \pm 1,5$  ng/l xuống còn  $1,32 \pm 1,2$  ng/l ( $p=0,041$ ), tương tự ở nhóm dùng methotrexate cũng giảm nồng độ IL-23 huyết thanh từ  $2,2 \pm 0,6$  ng/l xuống còn  $1,1 \pm 0,5$  ng/l ( $p<0,001$ ). Không có sự khác biệt về sự giảm nồng độ IL-17 giữa 2 nhóm nghiên cứu [154]. Johnson-Huang và cộng sự cũng ủng hộ rằng, NB-UVB đã ức chế con đường IL-23/IL-17 ở các tổn thương vẩy nến thông qua nghiên cứu trên 14 bệnh nhân vẩy nến thể mảng mức độ trung bình đến nặng [182]. NB-UVB làm giảm số lượng các tế bào  $\text{CD11c}^+$  DCs và sản phẩm của chúng bao gồm IL-20, iNOS, IL-12/23p40 và IL-23p19. Hơn thế nữa, NB-UVB đã ức chế IL-17 và mRNA của IL-22, mức độ ức chế tương đương với độ giảm tổn thương. Như vậy, ngoài vai trò đã biết trong việc ngăn chặn sản xuất IFN-gamma, NB-UVB còn đánh vào con đường IL17 – qua đó có tác dụng làm giảm quá trình viêm trong vẩy nến [182].

Ở Việt Nam, Phan Huy Thục nghiên cứu trên 52 bệnh nhân vảy nến thể mảng mức độ vừa và nặng được điều trị bằng methotrexate 7,5mg/tuần đạt PASI-75 cho thấy nồng độ IL-17 sau điều trị giảm có ý nghĩa thống kê [128]. Methotrexate cũng là một thuốc ức chế miễn dịch, chống viêm thông qua Adenosin, giảm tiết nhiều cytokine tiền viêm, điều chỉnh rối loạn miễn dịch trong vảy nến [186]. Các đáp ứng điều trị với methotrexate ở bệnh nhân vảy nến có thể nhìn thấy ở cấp độ lâm sàng và phân tử.

#### *Sự thay đổi nồng độ IL-17 và một số yếu tố liên quan*

Theo bảng kết quả 3.49, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa sự thay đổi nồng độ IL-17 trước và sau điều trị ở nhóm giới nam; nhóm khởi phát dưới 40 tuổi; nhóm có thời gian bị bệnh dưới 5 năm; nhóm mắc bệnh mức độ vừa và nhóm không có tiền sử gia đình, với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, cần thêm các nghiên cứu sâu hơn với các cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá ảnh hưởng của từng yếu tố đến sự thay đổi nồng độ IL-17 trước và sau điều trị bằng NB-UVB.

Khác biệt về sự thay đổi nồng độ IL-17 trong huyết thanh bệnh nhân trước sau điều trị theo giới tính, nhóm tuổi, thời gian mắc bệnh, mức độ bệnh, tiền sử gia đình và tiền sử dùng thuốc toàn thân trước đó là không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Tuy nhiên, trong từng nhóm, lại có sự khác biệt giữa nồng độ IL-17 trước và sau điều trị: giới nam; nhóm  $\geq 33$  tuổi; nhóm có tuổi khởi phát dưới 40; nhóm có thời gian bị bệnh  $\geq 5$  năm; nhóm mắc bệnh mức độ vừa và nhóm không có tiền sử gia đình, với  $p < 0,05$ . Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân  $\geq 33$  tuổi có tỉ lệ đạt PASI 75 cao hơn so với nhóm bệnh nhân  $< 33$  tuổi (Bảng 3.25). Trong số những bệnh nhân đạt PASI 75 này, sự thay đổi nồng độ IL-17 ở nhóm bệnh nhân  $\geq 33$  tuổi có ý nghĩa thống kê. Ở nhóm tuổi  $\geq 33$ , hiệu quả điều trị tốt hơn và nồng độ cytokine IL-17 cũng giảm rõ rệt hơn, điều này cho thấy rằng, tác động của UVB dải hẹp lên nhóm tuổi này có hiệu quả rõ rệt về cả mặt lâm sàng và miễn dịch, cả tại chỗ và toàn thân. Vì vậy, có thể xem xét ưu tiên sử dụng UVB dải hẹp cho nhóm tuổi  $\geq 33$ .

Mức bệnh mức độ vừa cũng cho thấy sự thay đổi nồng độ IL-17 có ý nghĩa thống kê trước và sau điều trị ở nhóm bệnh nhân đạt PASI 75. Trong khi đó, nhóm bệnh nhân mức độ bệnh nặng, nồng độ IL-17 còn có xu hướng tăng lên sau điều trị. Vì vậy, bác sĩ lâm sàng có thể xem xét áp dụng liệu pháp UVB dải hẹp sớm cho những bệnh nhân vảy nến mức độ vừa.

Tuổi khởi phát bệnh < 40 cũng thấy sự thay đổi về nồng độ IL-17 có ý nghĩa thống kê trước và sau đạt PASI 75. Hiện nay, phân loại khởi phát sớm hay muộn dựa vào mốc trước và sau 40 tuổi, và nhiều tác giả thống nhất hai típ vảy nến: vảy nến típ 1 (khởi phát sớm, có HLA-CW6, HLA-DR4, có tiền sử gia đình, có di truyền, chiếm 80-85%) và vảy nến típ 2 (khởi phát bệnh muộn, không mang HLA-CW6, HLA-DR4, không có tiền sử gia đình, không di truyền và chiếm 15-20%) [131]. Có thể thấy rằng, ở nhóm dưới 40 tuổi, có nhiều yếu tố liên quan đến di truyền, gen và miễn dịch hơn, vì vậy, ở nhóm tuổi khởi phát này, cytokine nói chung và IL-17 nói riêng cũng thay đổi rõ rệt hơn sau điều trị.

Nghiên cứu của Arican năm 2005 cho thấy không có sự liên quan giữa tuổi, giới tính với nồng độ IL-17 [60]. Nghiên cứu của tác giả Phan Huy Thục năm 2015 cũng chỉ ra rằng không có sự liên quan giữa nồng độ IL-17 với giới tính, tuổi đời và thời gian bị bệnh [128]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Lệ Thủy năm 2019 cũng cho thấy sự thay đổi nồng độ IL-17 trong máu trước và sau điều trị không liên quan đến các yếu tố như: giới tính, thời gian bị bệnh, mức độ bệnh, tiền sử gia đình, tuổi khởi phát và típ da [187].

Về ảnh hưởng của hội chứng chuyển hóa đến sự thay đổi của IL-17: Theo kết quả bảng 3.52, sự giảm IL-17 trước và sau điều trị là có ý nghĩa thống kê ở nhóm có chỉ số BMI  $\geq 23$ ; vòng bụng bình thường; huyết áp bình thường; cholesterol máu bình thường và glucose máu bình thường với  $p < 0,05$ . Mức độ giảm IL-17 trước và sau điều trị ở nhóm có cholesterol máu tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có cholesterol máu bình thường với

$p < 0,05$ . Tuy nhiên, vẫn cần thêm các nghiên cứu chuyên sâu hơn để đánh giá ảnh hưởng của hội chứng chuyển hóa đến sự thay đổi của IL-17.

*b. IL-23*

*Sự thay đổi nồng độ IL-23 và PASI*

Khi đánh giá tác động của UVB dải hẹp lên sự biến đổi IL-23, rất nhiều nghiên cứu chỉ ra sự giảm một cách có ý nghĩa thống kê của IL-23 trong máu đi kèm với sự cải thiện của chỉ số PASI trên lâm sàng. Nghiên cứu của S.Coimbra và cộng sự cho thấy ngay từ tuần thứ 3, nồng độ IL-23 trong máu ở bệnh nhân vẩy nến được điều trị bằng UVB dải hẹp đã có sự giảm có ý nghĩa thống kê. Xu hướng giảm này tiếp tục duy trì ở tuần thứ 6 và tuần thứ 12 của quá trình điều trị [64]. Tác giả đưa ra giả thuyết rằng, sự giảm IL-23 là sự kiện quan trọng kéo theo việc các cytokine khác giảm ở giai đoạn sau. Sau điều trị, giá trị nồng độ IL-23 trở về tương đương với nồng độ IL-23 trong máu ở bệnh nhân khỏe mạnh [64].

Nghiên cứu của Johnson-Huang và cộng sự [182] cũng chỉ ra sự giảm một cách có ý nghĩa thống kê nồng độ IL-23 tại vị trí chiếu UVB dải hẹp ở tuần thứ 6. Tác giả Elghandour và cộng sự cũng cho thấy sự giảm nồng độ IL-23 huyết tương sau 8 tuần điều trị bằng NB-UVB [154].

Tác giả Bajaj và cộng sự khảo sát nồng độ IL-23 trên 30 bệnh nhân vẩy nến thể mảng điều trị bằng NB-UVB 3 lần/tuần trong 3 tháng cho thấy nồng độ IL-23 giảm sau điều trị so với trước điều trị, tuy nhiên còn cao hơn với nhóm chứng với các giá trị IL-23 huyết thanh nhóm chứng, bệnh nhân vẩy nến trước điều trị và sau điều trị lần lượt là  $18,87 \pm 2,160$  pg/ml,  $56,55 \pm 10,63$  pg/ml và  $31,29 \pm 5,26$ pg/ml [85].

Ở nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận sự giảm nồng độ IL-23 trong máu giảm một cách có ý nghĩa thống kê từ 15,81 pg/ml trước điều trị xuống còn 8,79 pg/ml khi đạt PASI 75. Kết quả của chúng tôi phù hợp với hầu hết các nghiên cứu trên thế giới, góp một tiếng nói quan trọng khẳng định vai trò của IL-23 trong cơ chế bệnh sinh của bệnh vẩy nến.

### *Sự thay đổi nồng độ IL-23 và một số yếu tố liên quan*

Theo kết quả tại bảng 3.50, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa sự thay đổi nồng độ IL-23 trước và sau điều trị ở nhóm giới nữ; nhóm khởi phát dưới 40 tuổi; nhóm mắc bệnh  $\geq 5$  năm; mức độ bệnh vừa và đã từng dùng thuốc toàn thân với  $p < 0,05$ . Tương tự như IL-17, có thể do liên quan chặt chẽ đến các yếu tố di truyền và miễn dịch mà ở nhóm tuổi  $<40$ , sự thay đổi nồng độ IL-23 rõ rệt hơn trước và sau điều trị.

Sự khác biệt về sự thay đổi nồng độ IL-23 trong huyết thanh bệnh nhân trước sau điều trị theo giới tính, nhóm tuổi, thời gian mắc bệnh, mức độ bệnh, tiền sử gia đình và tiền sử dùng thuốc toàn thân trước đó là không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Trong nghiên cứu của tác giả Phan Huy Thục năm 2015 cũng chỉ ra rằng không có sự liên quan giữa nồng độ IL-23 với giới tính, tuổi đời và thời gian bị bệnh [128].

Về ảnh hưởng của hội chứng chuyển hóa đến sự thay đổi của nồng độ IL-23: theo kết quả bảng 3.53, sự giảm IL-23 trước và sau điều trị là có ý nghĩa thống kê ở nhóm có chỉ số BMI  $< 23$ ; vòng bụng bình thường; huyết áp bình thường và cholesterol máu bình thường với  $p < 0,05$ . Mức độ giảm IL-23 trước và sau điều trị theo BMI, vòng bụng, huyết áp, cholesterol máu, triglycerid máu và glucose máu khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### *c. TNF- $\alpha$*

#### *Sự thay đổi nồng độ TNF- $\alpha$ và PASI*

Vai trò của TNF- $\alpha$  trong cơ chế bệnh sinh của vẩy nến liên quan tới một loạt tác động trực tiếp hoặc gián tiếp của cytokine này. Nghiên cứu của Ogawa và cộng sự chỉ ra TNF- $\alpha$  hoạt hóa con đường NF- $\kappa$ B con, từ đó ảnh hưởng tới sự sống sót của tế bào, làm tế bào tăng sinh và chống lại sự chết theo chương trình của tế bào sừng [89]. Nghiên cứu của Chiricozzi và cộng sự cho thấy, khi kết hợp với IL-17A, TNF- $\alpha$  tạo nên một sức mạnh tổng hợp khuếch đại các phản ứng tạo thành một cơn bão cytokine [87]. Nghiên cứu về nồng độ TNF- $\alpha$  trong máu của bệnh nhân vẩy nến đưa ra những kết quả rất

khác nhau, không có sự đồng nhất [188], [189], [190], [191]. Coimbra và cộng sự đánh giá sự thay đổi nồng độ của các cytokine trước, trong và sau điều trị bằng UVB dải hẹp trên 34 bệnh nhân cho thấy nồng độ TNF- $\alpha$  trước điều trị không thay đổi so với người khỏe mạnh và giảm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  sau 3 tuần điều trị,  $p < 0,001$  sau 6 tuần điều trị và  $p < 0,0001$  sau 12 tuần điều trị [64]. Trong một nghiên cứu khác của Rossi và cộng sự năm 2018 cho kết quả hoàn toàn trái ngược. Nghiên cứu này đánh giá nồng độ TNF- $\alpha$  ở 28 bệnh nhân vẩy nến thông thường được điều trị bằng UVB dải hẹp. Kết quả cho thấy nồng độ TNF- $\alpha$  tăng lên sau điều trị bằng UVB dải hẹp, đặc biệt là ở tuần thứ 12 (1,52 pg/mL so với 1,86pg/mL), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Điều này được giải thích là do sau khi chiếu UVB dải hẹp làm tăng giải phóng cytokine từ cả vùng da bị tổn thương và vùng da không bị tổn thương [98]. Một số tác giả cho rằng cytokine này có vai trò chủ yếu ở tại vị trí tổn thương da [192], do đó, nồng độ trong máu thấp hơn nhiều so với tại vị trí tổn thương da.

Nghiên cứu của Rui và cộng sự trên 55 bệnh nhân vẩy nến được điều trị NB-UVB 2 ngày 1 lần, khảo sát nồng độ TNF- $\alpha$  sau 10 lần chiếu, chỉ ra rằng, TNF- $\alpha$  giảm sau điều trị nhưng không có ý nghĩa thống kê [193].

Không chỉ TNF- $\alpha$ , những thành phần liên quan đến TNF- $\alpha$  cũng đã được khảo sát trong một số nghiên cứu trước sau điều trị bằng NB-UVB. Serwin và cộng sự đánh giá nồng độ receptor TNF- $\alpha$  hòa tan tít 1 (sTNF-R1) và enzym chuyển TNF- $\alpha$  (TACE) trong máu ngoại vi ở 40 bệnh nhân vẩy nến trước và sau 20 lần điều trị bằng NB-UVB. Tác giả thấy rằng, cả nồng độ sTNF-R1 và TACE sau 20 lần chiếu đều giảm có ý nghĩa thống kê [194].

#### *Sự thay đổi nồng độ TNF- $\alpha$ và một số yếu tố liên quan*

Theo kết quả bảng tại 3.51, khác biệt về sự thay đổi nồng độ TNF- $\alpha$  trong huyết thanh trước sau điều trị theo giới tính, nhóm tuổi, thời gian mắc bệnh, mức độ bệnh, tiền sử gia đình và tiền sử dùng thuốc toàn thân trước đó



là không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Trong nghiên cứu của tác giả Phan Huy Thục năm 2015 cũng chỉ ra rằng không có sự liên quan giữa nồng độ TNF- $\alpha$  với giới tính, tuổi đời và thời gian bị bệnh [128]. Trong nghiên cứu của Arican năm 2005 cũng cho thấy không có sự liên quan giữa tuổi, giới tính với nồng độ TNF- $\alpha$  [60].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi, cũng tương đồng với một số tác giả Việt Nam và trên thế giới mà chúng tôi tham khảo được. Ngoài ra, chúng tôi cũng không thấy có mối liên quan giữa nồng độ TNF- $\alpha$  với mức độ bệnh, tiền sử gia đình hay là tiền sử đã sử dụng thuốc toàn thân trước đó.

Về ảnh hưởng của hội chứng chuyển hóa đến sự thay đổi của nồng độ TNF- $\alpha$  trong huyết thanh: Theo kết quả bảng 3.54, mức độ giảm TNF- $\alpha$  trước và sau điều giữa nhóm có cholesterol máu tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có cholesterol máu bình thường với  $p < 0,05$ . Mức độ giảm TNF- $\alpha$  trước và sau điều giữa nhóm có triglycerid máu tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có triglycerid máu bình thường với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, cần thêm các nghiên cứu sâu hơn để đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố này đến sự thay đổi TNF- $\alpha$ .

Nghiên cứu của chúng tôi tập trung đánh giá sự thay đổi của các cytokine IL-17, IL-23 và TNF- $\alpha$ . Ngày nay, cơ chế bệnh sinh của bệnh vẩy nến ngày càng được sáng tỏ, với sự phát hiện vai trò của các tế bào miễn dịch cũng như các cytokine miễn dịch khác như: IL-22, Th-17, Th-22, TGF- $\beta$ 1... [195] cho chúng ta thấy mạng lưới cytokine trong cơ thể chúng ta rất phức tạp, phụ thuộc nhiều yếu tố và sự tương tác giữa chúng với nhau cùng sự ảnh hưởng đến cơ chế bệnh sinh vẫn cần thêm các nghiên cứu cơ bản và lâm sàng để có hiểu biết sâu hơn. Nghiên cứu của chúng tôi là một trong các nghiên cứu bước đầu về hiệu quả lâm sàng và tác dụng của UVB dải hẹp chiếu theo liều MED tới một số cytokine ở bệnh vẩy nến thể thông thường mức độ vừa và nặng, nó tạo tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo đánh giá sâu hơn vai trò các cytokine miễn dịch trong bệnh vẩy nến ở người Việt Nam.

## KẾT LUẬN

### 1. Kết quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng được chiếu tia cực tím dải hẹp (UVB 311nm)

- Sau 36 lần chiếu UVB dải hẹp, trong tổng số 56 bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu có 43 bệnh nhân (chiếm 76,79%) đạt PASI 75. Còn lại các bệnh nhân khác mặc dù không đạt PASI 75 nhưng kết quả so sánh chỉ số PASI trước điều trị vẫn giảm rõ rệt so với sau điều trị với  $p < 0,05$ , trong đó số bệnh nhân đáp ứng PASI 50-75 (hiệu quả khá) chiếm tỉ lệ 12,5%; số bệnh nhân đáp ứng điều trị kém (đạt PASI dưới 50%) chiếm tỉ lệ 10,71%.
- Liều chiếu ban đầu trung bình của nhóm nghiên cứu là  $226,79 \pm 44,32$  mJ/cm<sup>2</sup>, trong đó liều chiếu ban đầu trung bình của nhóm bệnh nhân đạt PASI75 là  $229,1 \pm 46,5$  mJ/cm<sup>2</sup>. Không có sự khác biệt về kết quả điều trị đạt PASI 75 khi so sánh giữa nhóm bệnh nhân được chiếu liều cao hơn liều chiếu trung bình và nhóm còn lại.
- Số lần chiếu trung bình để đạt được PASI 75 là  $25,20 \pm 7,30$  lần.
- Tổng liều chiếu tích lũy trung bình của nhóm đạt PASI 75 là  $18778,9 \pm 8217,6$  (mJ/cm<sup>2</sup>).
- Tỉ lệ đạt PASI 75 cao hơn ở những bệnh nhân trong nhóm tuổi  $\geq 33$ , mức độ bệnh vừa.
- Các yếu tố giới, tiền sử gia đình, tuổi khởi phát, thời gian mắc bệnh, mức độ bệnh, tiền sử điều trị không ảnh hưởng đến tỉ lệ đạt PASI 75.
- Điểm chất lượng cuộc sống trung bình tại thời điểm kết thúc nghiên cứu của 2 nhóm đạt và không đạt PASI 75 khi so sánh trước và sau điều trị đều giảm có ý nghĩa thống kê với  $p$  đều  $< 0,05$ . Trong đó ở nhóm đạt PASI 75, có 35,71% bệnh nhân có điểm chất lượng cuộc sống  $\leq 5$  sau điều trị.
- Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là tăng sắc tố chiếm 97,67%, các tác dụng phụ khác hiếm gặp.

– Các chỉ số công thức máu và sinh hóa máu trước và sau điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm đạt và không đạt PASI 75.

**2. Thay đổi nồng độ IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$  trong huyết thanh trước và sau điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng được chiếu tia cực tím dải hẹp (UVB 311nm)**

– Khi bắt đầu điều trị:

+ Nồng độ trung bình của IL-17, IL-23 và TNF- $\alpha$  lần lượt là  $8,02 \pm 15,52$ ,  $15,81 \pm 21,70$ ,  $120,80 \pm 293$  (pg/ml).

+ Không có mối liên quan giữa nồng độ IL-17, IL-23 và TNF- $\alpha$  với tuổi, giới, mức độ bệnh, thời gian mắc bệnh, tiền sử dùng thuốc toàn thân, tiền sử gia đình.

+ Không có mối liên quan giữa các chỉ số IL-17, IL-23 và TNF- $\alpha$  với nhau.

– Khi đạt PASI 75:

+ ***Nồng độ IL-17 và IL-23 giảm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Nồng độ TNF- $\alpha$  giảm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .***

+ Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa sự thay đổi nồng độ IL-17 trước và sau điều trị ở các nhóm: giới nam;  $\geq 33$  tuổi; tuổi khởi phát dưới 40; thời gian bị bệnh  $\geq 5$  năm; mắc bệnh mức độ vừa và không có tiền sử gia đình.

+ Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa sự thay đổi nồng độ IL-23 trước và sau điều trị ở các nhóm giới nữ; tuổi khởi phát  $< 40$  tuổi; thời gian mắc bệnh  $\geq 5$  năm; mắc bệnh mức độ vừa và đã từng dùng thuốc toàn thân.

## **KIẾN NGHỊ**

- Áp dụng phác đồ điều trị vảy nến thông thường thể vừa và thể nặng bằng phương pháp chiếu tia UVB dải hẹp với liều chiếu tính theo liều đồ da tối thiểu, với các cơ sở điều trị chưa có máy đo liều MED thì có thể áp dụng liều MED trung bình của nghiên cứu làm liều khởi đầu cho phác đồ điều trị.
- Nghiên cứu hiệu quả điều trị vảy nến thông thường thể vừa và nặng bằng chiếu tia cực tím dải hẹp với thời gian theo dõi trong nhiều năm để đánh giá tính ổn định của kết quả điều trị cũng như tác dụng phụ lâu dài.
- Nghiên cứu điều trị vảy nến thông thường thể vừa và nặng bằng chiếu tia cực tím dải hẹp phối hợp với các phương pháp điều trị khác.

## CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ

1. **Đinh Hữu Nghị**, Nguyễn Duy Nhâm, Nguyễn Duy Hưng, Nguyễn Văn Thường (2018). Điều trị vẩy nến thông thường bằng tia cực tím dải hẹp dựa trên liều đo da tối thiểu, *Tạp chí Da liễu học Việt Nam*, 09/2018, số 27: 5-11.
2. **Đinh Hữu Nghị**, Nguyễn Văn Thường, Phạm Thị Minh Phương (2020). Hiệu quả điều trị vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng bằng tia cực tím dải hẹp (NBUVB – 311nm), *Tạp chí da liễu học Việt Nam*, 8/2020, số 31: 11-18.
3. **Nghi Dinh Huu**, Thuong Nguyen Van, Treatment results and changes of some cytokines in psoriasis vulgaris patients treated by narrow-band ultraviolet B, July 2021, No. 33, *Vietnamese Journal of Dermatology and Venereology*, p82-92.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thomas P. Habif MD (2015). Psoriasis. *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy*, sixth edition, 263–298.
2. Rodríguez-Cerdeira C., Molares-Vila A., Sánchez-Blanco E. và cộng sự. (2014). Study on Certain Biomarkers of Inflammation in Psoriasis Through “OMICS” Platforms. *Open Biochem J*, **8**, 21–34.
3. Lebwohl M. (2003). Psoriasis. *Lancet*, **361(9364)**, 1197–1204.
4. E. Gudjonsson J. và T. Elder J. (2012). Psoriasis. *Fitzpatrick’s dermatology in general medicine*. Eight edition, 197–231.
5. Arnold H.L., O.R.B., và James W.D. (1990), *Psoriasis*, W.B. Saunders company.
6. Kimball A.B., Guérin A., Tsaneva M. và cộng sự. (2011). Economic burden of comorbidities in patients with psoriasis is substantial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **25(2)**, 157–163.
7. Trần Văn Tiến (2017). Bệnh vẩy nến. *Bệnh học da liễu*, xuất bản lần 2, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, 1, 103–113.
8. Đặng Văn Em (2013), *Bệnh vẩy nến: Sinh bệnh học và chiến lược điều trị*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
9. Mrowietz U. và Reich K. (2009). Psoriasis—New Insights Into Pathogenesis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*, **106(1–2)**, 11–19.
10. Kim W.B., Jerome D., và Yeung J. (2017). Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*, **63(4)**, 278–285.
11. Koo K., Jeon C., và Bhutani T. (2017). Beyond monotherapy: a systematic review on creative strategies in topical therapy of psoriasis. *J Dermatolog Treat*, **28(8)**, 702–708.
12. Morita A. (2018). Current developments in phototherapy for psoriasis. *J Dermatol*, **45(3)**, 287–292.

13. Nguyễn Xuân Hiền N.C.C.N.X. (1992), *Bệnh vẩy nến*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội
14. Trần Văn Tiến (2014). *Bệnh vẩy nến. Bệnh học da liễu*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, 103–113.
15. Trần Văn Tiến T.V.T (2004). *Nghiên cứu lâm sàng và miễn dịch tại chỗ của bệnh nhân vẩy nến thông thường*. Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
16. C.E.M. Griffiths<sup>1</sup> & J.N.W.N. Barker (2010). Psoriasis, *Rook's textbook of Dermatology*, eight edition, 1, 871-918
17. [Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories] - PubMed. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7096085/>>, accessed: 03/08/2021.
18. Christophers E. và Henseler T. (1992). Psoriasis type I and II as subtypes of nonpustular psoriasis. *Semin Dermatol*, **11(4)**, 261–266.
19. Nograles K.E., Davidovici B., và Krueger J.G. (2010). New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg*, **29(1)**, 3–9.
20. Sanchez A.P.G. (2010). Immunopathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol*, **85(5)**, 747–749.
21. Michalak-Stoma A., Bartosińska J., Kowal M. và cộng sự. (2013). Serum levels of selected Th17 and Th22 cytokines in psoriatic patients. *Dis Markers*, **35(6)**, 625–631.
22. Weigle N. và McBane S. (2013). Psoriasis. *Am Fam Physician*, **87(9)**, 626–633.
23. Pflingstler L.F., Maroon M., và Mowad C. (2016). Guttate psoriasis outcomes. *Cutis*, **97(2)**, 140–144.
24. Otto Braun-Falco (2000), *Dermatology*, Springer.
25. Bergstedt C., Gamborg Nielsen P., Karlsson L. và cộng sự. (1992). Treatment of nummular psoriasis with a clobetasol propionate stick. *Dermatology*, **184(1)**, 51–53.

26. Beylot C., Puissant A., Bioulac P. và cộng sự. (1979). Particular clinical features of psoriasis in infants and children. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, **87**, 95–97.
27. Langley R.G.B., Krueger G.G., và Griffiths C.E.M. (2005). Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **64(suppl 2)**, ii18–ii23.
28. Van de Kerkhof (2003), *Textbook of Psoriasis*, Blackwell Science Ltd, London.
29. Menter A., Gelfand J.M., Connor C. và cộng sự. (2020). Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **82(6)**, 1445–1486.
30. Gisondi P., Fostini A.C., Fossà I. và cộng sự. (2018). Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*, **36(1)**, 21–28.
31. Nguyễn Đức Phong, Đinh Hữu Nghị (2015). *Hội chứng chuyển hóa trên bệnh nhân vẩy nến thể mảng tại bệnh viện Da liễu Trung ương*, Khóa luận tốt nghiệp bác sĩ đa khoa, Đại học Y Hà Nội.
32. Oliveira M. de F.S.P. de, Rocha B. de O., và Duarte G.V. (2015). Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*, **90(1)**, 9–20.
33. Lowes M.A., Bowcock A.M., và Krueger J.G. (2007). Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, **445(7130)**, 866–873.
34. Nestle F.O., Kaplan D.H., và Barker J. (2009). Psoriasis. *N Engl J Med*, **361(5)**, 496–509.
35. Ghoreschi K., Weigert C., và Röcken M. (2007). Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol*, **25(6)**, 574–580.



36. Gudjonsson J.E., Johnston A., và Ellis C.N. (2012). Novel systemic drugs under investigation for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, **67**(1), 139–147.
37. Nickoloff B.J. và Nestle F.O. (2004). Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest*, **113**(12), 1664–1675.
38. Gudjonsson J.E., Johnston A., Sigmundsdottir H. và cộng sự. (2004). Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol*, **135**(1), 1–8.
39. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses - PubMed.  
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18039949/>>, accessed: 05/08/2021.
40. Ten Bergen L.L., Petrovic A., Krogh Aarebrot A. và cộng sự. (2020). The TNF/IL-23/IL-17 axis-Head-to-head trials comparing different biologics in psoriasis treatment. *Scand J Immunol*, **92**(4), e12946.
41. Pappu R., Ramirez-Carrozzi V., Ota N. và cộng sự. (2010). The IL-17 Family Cytokines in Immunity and Disease. *J Clin Immunol*, **30**(2), 185–195.
42. Li J., Chen X., Liu Z. và cộng sự. (2007). Expression of Th17 cytokines in skin lesions of patients with psoriasis. *J Huazhong Univ Sc Technol*, **27**(3), 330–332.
43. Papp K.A., Leonardi C., Menter A. và cộng sự. (2012). Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med*, **366**(13), 1181–1189.
44. Leonardi C., Matheson R., Zachariae C. và cộng sự. (2012). Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*, **366**(13), 1190–1199.
45. Martin D.A., Towne J.E., Kricorian G. và cộng sự. (2013). The Emerging Role of Interleukin-17 in the Pathogenesis of Psoriasis: Preclinical and Clinical Findings. *J Invest Dermatol*, **133**(1), 17–26.

46. Lynde C.W., Poulin Y., Vender R. và cộng sự. (2014). Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **71(1)**, 141–150.
47. Blauvelt A. và Chiricozzi A. (2018). The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*, **55(3)**, 379–390.
48. Weaver C.T., Hatton R.D., Mangan P.R. và cộng sự. (2007). IL-17 Family Cytokines and the Expanding Diversity of Effector T Cell Lineages. *Annu Rev Immunol*, **25(1)**, 821–852.
49. Iwakura Y., Ishigame H., Saijo S. và cộng sự. (2011). Functional Specialization of Interleukin-17 Family Members. *Immunity*, **34(2)**, 149–162.
50. Kagami S., Rizzo H.L., Kurtz S.E. và cộng sự. (2010). IL-23 and IL-17A, but Not IL-12 and IL-22, Are Required for Optimal Skin Host Defense against *Candida albicans*. *The Journal of Immunology*, **185(9)**, 5453–5462.
51. Piskin G., Sylva-Steenland R.M.R., Bos J.D. và cộng sự. (2006). In Vitro and In Situ Expression of IL-23 by Keratinocytes in Healthy Skin and Psoriasis Lesions: Enhanced Expression in Psoriatic Skin. *The Journal of Immunology*, **176(3)**, 1908–1915.
52. Rizzo H.L., Kagami S., Phillips K.G. và cộng sự. (2011). IL-23–Mediated Psoriasis-Like Epidermal Hyperplasia Is Dependent on IL-17A. *The Journal of Immunology*, **186(3)**, 1495–1502.
53. Res P.C.M., Piskin G., Boer O.J. de và cộng sự. (2010). Overrepresentation of IL-17A and IL-22 Producing CD8 T Cells in Lesional Skin Suggests Their Involvement in the Pathogenesis of Psoriasis. *PLOS ONE*, **5(11)**, e14108.
54. Blauvelt A. (2007). New concepts in the pathogenesis and treatment of psoriasis: key roles for IL-23, IL-17A and TGF- $\beta$ 1. *Expert Review of Dermatology*, **2(1)**, 69–78.

55. Kryczek I., Bruce A.T., Gudjonsson J.E. và cộng sự. (2008). Induction of IL-17+ T Cell Trafficking and Development by IFN- $\gamma$ : Mechanism and Pathological Relevance in Psoriasis. *The Journal of Immunology*, **181**(7), 4733–4741.
56. Nograles K.E., Zaba L.C., Guttman-Yassky E. và cộng sự. (2008). Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol*, **159**(5), 1092–1102.
57. Harper E.G., Guo C., Rizzo H. và cộng sự. (2009). Th17 Cytokines Stimulate CCL20 Expression in Keratinocytes In Vitro and In Vivo: Implications for Psoriasis Pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*, **129**(9), 2175–2183.
58. Kagami S., Rizzo H.L., Lee J.J. và cộng sự. (2010). Circulating Th17, Th22, and Th1 Cells Are Increased in Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, **130**(5), 1373–1383.
59. Zhang L., Yang X.-Q., Cheng J. và cộng sự. (2010). Increased Th17 cells are accompanied by FoxP3+ Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity. *Clinical Immunology*, **135**(1), 108–117.
60. Arican O., Aral M., Sasmaz S. và cộng sự. (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), 273–279.
61. Caproni M., Antiga E., Melani L. và cộng sự. (2009). Serum Levels of IL-17 and IL-22 Are Reduced by Etanercept, but not by Acitretin, in Patients with Psoriasis: a Randomized-Controlled Trial. *Journal of Clinical Immunology*, **29**(2), 210–214.
62. Takahashi H., Tsuji H., Hashimoto Y. và cộng sự. (2010). Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, **35**(6), 645–649.

63. Yilmaz S.B., Cicek N., Coskun M. và cộng sự. (2012). Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Arch Dermatol Res*, **304(6)**, 465–469.
64. Coimbra S., Oliveira H., Reis F. và cộng sự. (2010). Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- $\alpha$  levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy: Psoriasis vulgaris cytokines and PUVA/NB-UVB therapy. *British Journal of Dermatology*, **163(6)**, 1282–1290.
65. Zaba L.C., Suárez-Fariñas M., Fuentes-Duculan J. và cộng sự. (2009). Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not immediate response TNF genes. *J Allergy Clin Immunol*, **124(5)**, 1022-1010.e1–395.
66. Fitz L., Zhang W., Soderstrom C. và cộng sự. (2018). Association between serum interleukin-17A and clinical response to tofacitinib and etanercept in moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, **43(7)**, 790–797.
67. Oppmann B., Lesley R., Blom B. và cộng sự. (2000). Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*, **13(5)**, 715–725.
68. Sheibanie A.F., Tadmori I., Jing H. và cộng sự. (2004). Prostaglandin E2 induces IL-23 production in bone marrow-derived dendritic cells. *FASEB J*, **18(11)**, 1318–1320.
69. Stockinger B. và Veldhoen M. (2007). Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr Opin Immunol*, **19(3)**, 281–286.
70. Blauvelt A. (2008). T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol*, **128(5)**, 1064–1067.

71. Tesmer L.A., Lundy S.K., Sarkar S. và cộng sự. (2008). Th17 cells in human disease. *Immunol Rev*, **223**, 87–113.
72. Gerosa F., Baldani-Guerra B., Lyakh L.A. và cộng sự. (2008). Differential regulation of interleukin 12 and interleukin 23 production in human dendritic cells. *J Exp Med*, **205(6)**, 1447–1461.
73. Uyemura K., Yamamura M., Fivenson D.F. và cộng sự. (1993). The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol*, **101(5)**, 701–705.
74. Boniface K., Blom B., Liu Y.-J. và cộng sự. (2008). From interleukin-23 to T-helper 17 cells: human T-helper cell differentiation revisited. *Immunol Rev*, **226**, 132–146.
75. Yen D., Cheung J., Scheerens H. và cộng sự. (2006). IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest*, **116(5)**, 1310–1316.
76. Torti D.C. và Feldman S.R. (2007). Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol*, **57(6)**, 1059–1068.
77. Wolk K., Witte E., Wallace E. và cộng sự. (2006). IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol*, **36(5)**, 1309–1323.
78. Mudigonda P., Mudigonda T., Feneran A.N. và cộng sự. (2012). Interleukin-23 and interleukin-17: Importance in pathogenesis and therapy of psoriasis. *Dermatology Online Journal*, **18(10)**.
79. Kagami S., Rizzo H.L., Lee J.J. và cộng sự. (2010). Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol*, **130(5)**, 1373–1383.

80. Guttman-Yassky E., Lowes M.A., Fuentes-Duculan J. và cộng sự. (2008). Low expression of the IL-23/Th17 pathway in atopic dermatitis compared to psoriasis. *J Immunol*, **181**(10), 7420–7427.
81. Chan J.R., Blumenschein W., Murphy E. và cộng sự. (2006). IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med*, **203**(12), 2577–2587.
82. Kopp T., Lenz P., Bello-Fernandez C. và cộng sự. (2003). IL-23 production by cosecretion of endogenous p19 and transgenic p40 in keratin 14/p40 transgenic mice: evidence for enhanced cutaneous immunity. *J Immunol*, **170**(11), 5438–5444.
83. Liu Y., Helms C., Liao W. và cộng sự. (2008). A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet*, **4**(3), e1000041.
84. Krueger G.G., Langley R.G., Leonardi C. và cộng sự. (2007). A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med*, **356**(6), 580–592.
85. Bajaj S., Gautam R.K., Khurana A. và cộng sự. (2017). Effect of narrow band ultraviolet B phototherapy on T helper 17 cell specific cytokines (interleukins-17, 22 and 23) in psoriasis vulgaris. *Journal of Dermatological Treatment*, **28**(1), 14–17.
86. Keffer J., Probert L., Cazlaris H. và cộng sự. (1991). Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J*, **10**(13), 4025–4031.
87. Chiricozzi A., Guttman-Yassky E., Suárez-Fariñas M. và cộng sự. (2011). Integrative responses to IL-17 and TNF- $\alpha$  in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol*, **131**(3), 677–687.

88. Johnston A., Fritz Y., Dawes S.M. và cộng sự. (2013). Keratinocyte overexpression of IL-17C promotes psoriasiform skin inflammation. *J Immunol*, **190**(5), 2252–2262.
89. Ogawa E., Sato Y., Minagawa A. và cộng sự. (2018). Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *The Journal of Dermatology*, **45**(3), 264–272.
90. Chaudhari U., Romano P., Mulcahy L.D. và cộng sự. (2001). Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*, **357**(9271), 1842–1847.
91. Papp K.A., Poulin Y., Bissonnette R. và cộng sự. (2012). Assessment of the long-term safety and effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population. *J Am Acad Dermatol*, **66**(2), e33-45.
92. Swindell W.R., Xing X., Stuart P.E. và cộng sự. (2012). Heterogeneity of inflammatory and cytokine networks in chronic plaque psoriasis. *PLoS ONE*, **7**(3), e34594.
93. Tsoi L.C., Spain S.L., Knight J. và cộng sự. (2012). Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet*, **44**(12), 1341–1348.
94. Dowlatshahi E.A., van der Voort E.A.M., Arends L.R. và cộng sự. (2013). Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*, **169**(2), 266–282.
95. Mussi A., Bonifati C., Carducci M. và cộng sự. (1997). Serum TNF- $\alpha$  levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Agents*, **11**(3), 115–118.
96. Kyriakou A., Patsatsi A., Vyzantiadis T.-A. và cộng sự. (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.

97. Abdel-Hamid M.F., Aly D.G., Saad N.E. và cộng sự. (2011). Serum levels of interleukin-8, tumor necrosis factor- $\alpha$  and  $\gamma$ -interferon in Egyptian psoriatic patients and correlation with disease severity: IL-8, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  correlation with psoriasis. *The Journal of Dermatology*, **38(5)**, 442–446.
98. ROSSI M.T., VENTURINI M., ZANCA A. và cộng sự. (2018). Serum levels of tumor necrosis factor-alpha in patients with psoriasis before, during and after narrow-band UVB phototherapy. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, **153(1)**, 1–4.
99. Akçali C., Guven E.H., Kirtak N. và cộng sự. (2014). Serum concentrations of interleukin-2 and tumour necrosis factor- $\alpha$  under cyclosporine versus acitretin treatment in plaque-type psoriasis. *Journal of International Medical Research*, **42(5)**, 1118–1122.
100. Ozawa M., Ferenczi K., Kikuchi T. và cộng sự. (1999). 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med*, **189(4)**, 711–718.
101. Lapolla W., Yentzer B.A., Bagel J. và cộng sự. (2011). A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol*, **64(5)**, 936–949.
102. Gupta R., Debbaneh M., Butler D. và cộng sự. (2013). The Goeckerman Regimen for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis. *J Vis Exp*, (**77**).
103. Perry H.O., Soderstrom C.W., và Schulze R.W. (1968). The Goeckerman treatment of psoriasis. *Arch Dermatol*, **98(2)**, 178–182.
104. Parrish J.A. và Jaenicke K.F. (1981). Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol*, **76(5)**, 359–362.
105. Jennifer A. Cafardi, Brian P. Pollack, và Craig A. Elmets (2012). Phototherapy. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Eighth Edition, The McGraw-Hill Companies, Inc, 2841–2850.



106. Beani J.-C. và Jeanmougin M. (2010). Narrow-band UVB therapy in psoriasis vulgaris: good practice guideline and recommendations of the French Society of Photodermatology. *Ann Dermatol Venereol*, **137**(1), 21–31.
107. Gibbs N.K., Tye J., và Norval M. (2008). Recent advances in urocanic acid photochemistry, photobiology and photoimmunology. *Photochem Photobiol Sci*, **7**(6), 655–667.
108. Fritsche E., Schäfer C., Calles C. và cộng sự. (2007). Lightning up the UV response by identification of the arylhydrocarbon receptor as a cytoplasmatic target for ultraviolet B radiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, **104**(21), 8851–8856.
109. Heck D.E., Vetrano A.M., Mariano T.M. và cộng sự. (2003). UVB light stimulates production of reactive oxygen species: unexpected role for catalase. *J Biol Chem*, **278**(25), 22432–22436.
110. Krutmann J., Morita A., và Elmetts C.A. (2001). Mechanisms of Photo(chemo)therapy. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 54–68.
111. Shreedhar V., Giese T., Sung V.W. và cộng sự. (1998). A cytokine cascade including prostaglandin E2, IL-4, and IL-10 is responsible for UV-induced systemic immune suppression. *J Immunol*, **160**(8), 3783–3789.
112. Bethea D., Fullmer B., Syed S. và cộng sự. (1999). Psoralen photobiology and photochemotherapy: 50 years of science and medicine. *J Dermatol Sci*, **19**(2), 78–88.
113. Racz E. và Prens E.P. (2015). Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatol Clin*, **33**(1), 79–89.
114. Zanolli M.D. và Feldman S.R. (2005), *Phototherapy treatment protocols: for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses*, Taylor & Francis, London; New York.

115. Archier E., Devaux S., Castela E. và cộng sự. (2012). Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **26 Suppl 3**, 22–31.
116. Chen X., Yang M., Cheng Y. và cộng sự. (2013). Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*, (10), CD009481.
117. Markham T., Rogers S., và Collins P. (2003). Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol*, **139(3)**, 325–328.
118. Yones S.S., Palmer R.A., Garibaldinos T.T. và cộng sự. (2006). Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol*, **142(7)**, 836–842.
119. Tahir R. và Mujtaba G. (2004). Comparative efficacy of psoralen - UVA photochemotherapy versus narrow band UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Coll Physicians Surg Pak*, **14(10)**, 593–595.
120. Almutawa F., Alnomair N., Wang Y. và cộng sự. (2013). Systematic Review of UV-Based Therapy for Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*, **14(2)**, 87–109.
121. Archier E., Devaux S., Castela E. và cộng sự. (2012). Efficacy of Psoralen UV-A therapy vs. Narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **26(s3)**, 11–21.
122. Hoàng Văn Tâm (2015). *Điều trị bệnh vẩy nến thông thường bằng UVB dải hẹp*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Trường Đại Học Y Hà Nội.

- 123.Foerster J., Boswell K., West J. và cộng sự. (2017). Narrowband UVB treatment is highly effective and causes a strong reduction in the use of steroid and other creams in psoriasis patients in clinical practice. *PLoS ONE*, **12(8)**, e0181813.
- 124.Rodgers M., Epstein D., Bojke L. và cộng sự. (2011), *Estimation of Psoriasis Area and Severity Index score for treatment responders in the decision model*, NIHR Journals Library.
- 125.Mrowietz U., Kragballe K., Reich K. và cộng sự. (2011). Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*, **303(1)**, 1–10.
- 126.Lê Anh Tuấn (2017). *Đánh giá kết quả của thuốc Infliximab ( Remicade) trong điều trị viêm khớp vảy nến*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- 127.Antoni C.E., Kavanaugh A., van der Heijde D. và cộng sự. (2008). Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol*, **35(5)**, 869–876.
- 128.Phan Huy Thục (2015). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và mối liên quan giữa nồng độ cytokine với kết quả điều trị bệnh vảy nến thông thường bằng methotrexate*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- 129.Đỗ Quang Trọng (2017). *Thay đổi chất lượng cuộc sống bệnh nhân vảy nến thông thường điều trị bằng UVB dải hẹp*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- 130.Swanbeck G., Inerot A., Martinsson T. và cộng sự. (1997). Genetic counselling in psoriasis: empirical data on psoriasis among first-degree relatives of 3095 psoriatic probands. *Br J Dermatol*, **137(6)**, 939–942.

- 131.Đặng Văn Em (2000). *Nghiên cứu một số yếu tố khởi động, cơ địa và thay đổi miễn dịch trong vẩy nến thông thường*, Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- 132.Phạm Thị Thảo (2015). *Thay đổi nồng độ IL-17 trong máu bệnh nhân vẩy nến thể đặc biệt và mối tương quan với mức độ nặng của bệnh*, Luận văn bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.
- 133.Psoriasis and alcohol.  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709030/>>, accessed: 04/07/2021.
- 134.Bardazzi F., Starace M., Bruni F. và cộng sự. (2019). Nail Psoriasis: An Updated Review and Expert Opinion on Available Treatments, Including Biologics. *Acta Derm Venereol*, **99(6)**, 516–523.
- 135.Muneer H. và Masood S. (2021). Psoriasis of the Nails. *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- 136.Szepietowski J.C. và Reich A. (2016). Pruritus in psoriasis: An update. *Eur J Pain*, **20(1)**, 41–46.
- 137.Hawro T., Hawro M., Zalewska-Janowska A. và cộng sự. (2020). Pruritus and sleep disturbances in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res*, **312(2)**, 103–111.
- 138.Paroutoglou K., Papadavid E., Christodoulatos G.S. và cộng sự. (2020). Deciphering the Association Between Psoriasis and Obesity: Current Evidence and Treatment Considerations. *Curr Obes Rep*, **9(3)**, 165–178.
- 139.Gordon P.M., Diffey B.L., Matthews J.N. và cộng sự. (1999). A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, **41(5 Pt 1)**, 728–732.
- 140.Arora S. và Kar B.R. (2018). Narrow-band UVB Phototherapy does not Consistently Improve Quality of Life in Psoriasis Patients: A Prospective Observational Study from Eastern India. *Indian Dermatol Online J*, **9(6)**, 394–404.

141. Tzung T.-Y., Chen C.-Y., Yang C.-Y. và cộng sự. (2008). Calcipotriol used as monotherapy or combination therapy with betamethasone dipropionate in the treatment of nail psoriasis. *Acta Derm Venereol*, **88**(3), 279–280.
142. Stern D.K., Creasey A.A., Quijije J. và cộng sự. (2011). UV-A and UV-B penetration of normal human cadaveric fingernail plate. *Arch Dermatol*, **147**(4), 439–441.
143. Boztepe G., Karaduman A., Sahin S. và cộng sự. (2006). The effect of maintenance narrow-band ultraviolet B therapy on the duration of remission for psoriasis: a prospective randomized clinical trial. *Int J Dermatol*, **45**(3), 245–250.
144. Al Robaee A.A. và Alzolibani A.A. (2011). Narrowband ultraviolet B phototherapy improves the quality of life in patients with psoriasis. *Saudi Med J*, **32**(6), 603–606.
145. Lim C. và Brown P. (2006). Quality of life in psoriasis improves after standardized administration of narrowband UVB phototherapy. *Australas J Dermatol*, **47**(1), 37–40.
146. Ryan C., Renfro L., Collins P. và cộng sự. (2010). Clinical and genetic predictors of response to narrowband ultraviolet B for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, **163**(5), 1056–1063.
147. Nguyễn Duy Nhâm (2018). *Thay đổi một số tế bào miễn dịch tại tổn thương trên bệnh nhân vẩy nến thông thường điều trị bằng UVB dải hẹp*, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
148. Henseler T. và Christophers E. (1985). Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, **13**(3), 450–456.

- 149.Stern R.S. và Laird N. (1994). The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy Follow-up Study. *Cancer*, **73(11)**, 2759–2764.
- 150.Hearn R.M.R., Kerr A.C., Rahim K.F. và cộng sự. (2008). Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol*, **159(4)**, 931–935.
- 151.Tzung T.Y. và Rünger T.M. (1998). Assessment of DNA damage induced by broadband and narrowband UVB in cultured lymphoblasts and keratinocytes using the comet assay. *Photochem Photobiol*, **67(6)**, 647–650.
- 152.Biran R., Hadayer N., Ramot Y. và cộng sự. (2019). Phototherapy decreases red blood cell deformability in patients with psoriasis. *Clin Hemorheol Microcirc*, **73(4)**, 489–496.
- 153.Radosinska J. và Vrbjar N. (2016). The role of red blood cell deformability and Na,K-ATPase function in selected risk factors of cardiovascular diseases in humans: focus on hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia. *Physiol Res*, **65 Suppl 1**, S43-54.
- 154.Elghandour T.M., Youssef S.E.S., Aly D.G. và cộng sự. (2013). Effect of Narrow Band Ultraviolet B Therapy versus Methotrexate on Serum Levels of Interleukin-17 and Interleukin-23 in Egyptian Patients with Severe Psoriasis. *Dermatology Research and Practice*, **2013**, 1–6.
- 155.Farid A., Tawfik A., Elsioufy B. và cộng sự. (2020). Narrow band ultraviolet B therapy deactivates Th1/Th17 pathway and activates Th2 cytokines secretion in Egyptian psoriatic arthritis patients. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, **13(1)**, 356–361.
- 156.Hägg D., Sundström A., Eriksson M. và cộng sự. (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. *Am J Clin Dermatol*, **18(4)**, 583–590.

157. Parisi R., Symmons D.P.M., Griffiths C.E.M. và cộng sự. (2013). Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*, **133**(2), 377–385.
158. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M. và cộng sự. (2017). Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*, **76**(3), 377–390.
159. Gerkowicz A., Pietrzak A., Szepietowski J.C. và cộng sự. (2012). Biochemical markers of psoriasis as a metabolic disease. *Folia Histochem Cytobiol*, **50**(2), 155–170.
160. Michalak-Stoma A., Pietrzak A., Szepietowski J.C. và cộng sự. (2011). Cytokine network in psoriasis revisited. *Eur Cytokine Netw*, **22**(4), 160–168.
161. Wilson N.J., Boniface K., Chan J.R. và cộng sự. (2007). Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol*, **8**(9), 950–957.
162. Zaba L.C., Cardinale I., Gilleaudeau P. và cộng sự. (2007). Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med*, **204**(13), 3183–3194.
163. Miossec P., Korn T., và Kuchroo V.K. (2009). Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*, **361**(9), 888–898.
164. El-Moaty Zaher H.A., El-Komy M.H.M., Hegazy R.A. và cộng sự. (2013). Assessment of interleukin-17 and vitamin D serum levels in psoriatic patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **69**(5), 840–842.
165. Pirowska M., Obtulowicz A., Lipko-Godlewska S. và cộng sự. (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. *pdia*, **35**(4), 360–366.

166. Oliveira P.S.S. de, Cardoso P.R.G., Lima E.V. de A. và cộng sự. (2015). IL-17A, IL-22, IL-6, and IL-21 Serum Levels in Plaque-Type Psoriasis in Brazilian Patients. *Mediators of Inflammation*, **2015**, 1–5.
167. Witowski J., Książek K., và Jörres A. (2004). Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci*, **61(5)**, 567–579.
168. Teunissen M.B., Koomen C.W., de Waal Malefyt R. và cộng sự. (1998). Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol*, **111(4)**, 645–649.
169. Al-Salama Z.T. và Scott L.J. (2018). Guselkumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*, **19(6)**, 907–918.
170. Attallah D.A., Awad S.M., Salama R.H.M. và cộng sự. (2016). Serum levels of IL-12 and IL-23 in psoriatic patients with or without concomitant hepatitis C: a comparative study. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*, **13(2)**, 71–76.
171. Ashrafi Hafez A., Ahmadi Vasmehjani A., Baharlou R. và cộng sự. (2014). Analytical assessment of interleukin - 23 and -27 cytokines in healthy people and patients with hepatitis C virus infection (genotypes 1 and 3a). *Hepat Mon*, **14(9)**, e21000.
172. Brotas A.M., Cunha J.M.T., Lago E.H.J. và cộng sự. (2012). Tumor necrosis factor-alpha and the cytokine network in psoriasis. *An Bras Dermatol*, **87(5)**, 673–681; quiz 682–683.
173. Schulte W., Bernhagen J., và Bucala R. (2013). Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets--an updated view. *Mediators Inflamm*, **2013**, 165974.
174. Ho A.W. and Kupper T.S. (2019). Soluble mediators of the cutaneous immune system. Fitzpatrick's Dermatology, 9th edition, McGraw Hill Education, p. 159-192.



175. Anderson K.S., Petersson S., Wong J. và cộng sự. (2010). Elevation of serum epidermal growth factor and interleukin 1 receptor antagonist in active psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*, **163**(5), 1085–1089.
176. Carlin C.S., Feldman S.R., Krueger J.G. và cộng sự. (2004). A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, **50**(6), 859–866.
177. Jacobson C.C. và Kimball A.B. (2004). Rethinking the Psoriasis Area and Severity Index: the impact of area should be increased. *Br J Dermatol*, **151**(2), 381–387.
178. Bai F., Zheng W., Dong Y. và cộng sự. (2018). Serum levels of adipokines and cytokines in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, **9**(1), 1266–1278.
179. Budamakuntla L, Loganathan E, Gundappa P, Sreelakshmi, Kini T, et al. (2017) IL 17 Cytokine in Psoriasis: Before and After Methotrexate and NB-UVB Phototherapy: A Longitudinal Study. *Clin Dermatol Res J* 2:1.
180. Carrascosa J.-M., Tapia G., Bielsa I. và cộng sự. (2007). Effects of narrowband UV-B on pharmacodynamic markers of response to therapy: an immunohistochemical study over sequential samples. *J Cutan Pathol*, **34**(10), 769–776.
181. Aufiero B.M., Talwar H., Young C. và cộng sự. (2006). Narrow-band UVB induces apoptosis in human keratinocytes. *J Photochem Photobiol B*, **82**(2), 132–139.
182. Johnson-Huang L.M., Suárez-Fariñas M., Sullivan-Whalen M. và cộng sự. (2010). Effective Narrow-Band UVB Radiation Therapy Suppresses the IL-23/IL-17 Axis in Normalized Psoriasis Plaques. *Journal of Investigative Dermatology*, **130**(11), 2654–2663.

183. Rácz E., Prens E.P., Kurek D. và cộng sự. (2011). Effective Treatment of Psoriasis with Narrow-Band UVB Phototherapy Is Linked to Suppression of the IFN and Th17 Pathways. *Journal of Investigative Dermatology*, **131**(7), 1547–1558.
184. Krueger J.G., Wolfe J.T., Nabeya R.T. và cộng sự. (1995). Successful ultraviolet B treatment of psoriasis is accompanied by a reversal of keratinocyte pathology and by selective depletion of intraepidermal T cells. *J Exp Med*, **182**(6), 2057–2068.
185. Piskin G., Koomen C.W., Picavet D. và cộng sự. (2003). Ultraviolet-B irradiation decreases IFN-gamma and increases IL-4 expression in psoriatic lesional skin in situ and in cultured dermal T cells derived from these lesions. *Exp Dermatol*, **12**(2), 172–180.
186. Furiati S.C., Catarino J.S., Silva M.V. và cộng sự. (2019). Th1, Th17, and Treg Responses are Differently Modulated by TNF- $\alpha$  Inhibitors and Methotrexate in Psoriasis Patients. *Sci Rep*, **9**(1), 7526.
187. Nguyễn Thị Lê Thủy (2019). *Khảo sát nồng độ IL-17A trong máu và kết quả điều trị vẩy nến thông thường bằng chiếu tia cực tím B dải hẹp (NB-UVB)*, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
188. Jacob S.E., Nassiri M., Kerdel F.A. và cộng sự. (2003). Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*, **12**(5), 309–313.
189. Abanmi A., Al Harthi F., Al Agla R. và cộng sự. (2005). Serum levels of proinflammatory cytokines in psoriasis patients from Saudi Arabia. *Int J Dermatol*, **44**(1), 82–83.
190. Roussaki-Schulze A.V., Kouskoukis C., Petinaki E. và cộng sự. (2005). Evaluation of cytokine serum levels in patients with plaque-type psoriasis. *Int J Clin Pharmacol Res*, **25**(4), 169–173.

191. Chodorowska G., Juskiewicz-Borowiec M., Czelej D. và cộng sự. (2001). Activity of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and selected acute phase proteins in plasma of psoriatic patients receiving local treatment. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*, **56**, 165–169.
192. Pietrzak A.T., Zalewska A., Chodorowska G. và cộng sự. (2008). Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta*, **394**(1–2), 7–21.
193. Rui W., Xiangyu D., Fang X. và cộng sự. (2017). Metabolic syndrome affects narrow-band UVB phototherapy response in patients with psoriasis. *Medicine*, **96**(50), e8677.
194. Serwin A.B., Sokolowska M., và Chodynicka B. (2007). Tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )-converting enzyme (TACE) and soluble TNF- $\alpha$  receptor type 1 in psoriasis patients treated with narrowband ultraviolet B. *Photoderm Photoimm Photomed*, **23**(4), 130–134.
195. Georgescu S.-R., Tampa M., Caruntu C. và cộng sự. (2019). Advances in Understanding the Immunological Pathways in Psoriasis. *Int J Mol Sci*, **20**(3), 739.

## PHỤ LỤC

### Phụ Lục 1:

#### PHIẾU CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Ông/Bà được mời tham gia tự nguyện vào một nghiên cứu điều trị bệnh vẩy nến bằng tia cực tím dải hẹp (NB-UVB). Trước khi đồng ý tham gia vào nghiên cứu này, Ông/Bà cần biết các nguy cơ và lợi ích để có thể đưa ra quyết định sau khi đã hiểu rõ. Quá trình này được gọi là “Chấp thuận tham gia nghiên cứu”.

Thông tin trong phiếu này cho biết về nghiên cứu mà có thể Ông/Bà muốn tham gia. Xin vui lòng đọc kỹ thông tin và thảo luận với bất kỳ ai mà Ông/Bà muốn. Đó có thể là bạn bè hoặc người thân. Nếu có bất kỳ thắc mắc nào, hãy hỏi Bác sĩ hoặc nhân viên nghiên cứu để được giải đáp.

Việc tham gia nghiên cứu này không thay thế cho chăm sóc y tế thường quy của Ông/Bà.

Khi đã biết rõ về nghiên cứu và các qui trình sẽ thực hiện, Ông/Bà sẽ được yêu cầu ký tên vào phiếu này để tham gia nghiên cứu. Quyết định tham gia của Ông/Bà là tự nguyện. Có nghĩa là Ông/Bà được tự do quyết định tham gia hoặc không, và việc từ chối tham gia sẽ không ảnh hưởng đến sự chăm sóc y tế của Ông/Bà. Ông/Bà cũng được tự do ngưng tham gia nghiên cứu và các hoạt động liên quan đến nghiên cứu vào bất cứ lúc nào mà không cần đưa ra lý do. Nếu chọn phương án không tham gia, Ông/Bà có thể thảo luận với Bác sĩ nghiên cứu về việc chăm sóc y khoa thông thường.

**Nếu có (những) triệu chứng khác thường vào bất kỳ lúc nào trong thời gian nghiên cứu, xin vui lòng báo cho Bác sĩ hoặc nhân viên nghiên cứu biết.**

Chúng tôi sẽ cho Ông/Bà biết mọi thông tin mới có thể ảnh hưởng đến sự tham gia của Ông/Bà trong nghiên cứu. Khi ấy, Ông/Bà có thể quyết định

xem có muốn tiếp tục điều trị và các hoạt động khác liên quan tới nghiên cứu hay không.

Bác sĩ nghiên cứu có thể rút Ông/Bà ra khỏi nghiên cứu này vì bất kỳ một lý do chính đáng nào theo đề cương.

Các ví dụ về lý do tại sao Ông/Bà phải ngừng một số hoặc tất cả các hoạt động nghiên cứu, bao gồm điều trị nghiên cứu, là:

1. Tiếp tục nghiên cứu sẽ có hại cho Ông/Bà.
2. Ông/Bà cần một điều trị không được phép dùng trong nghiên cứu này.
3. Ông/Bà không tuân thủ hướng dẫn.
4. Mang thai.
5. Nghiên cứu bị hủy bỏ.

Nếu Ông/Bà quyết định ngừng điều trị nghiên cứu và/hoặc các hoạt động khác liên quan với nghiên cứu, hãy thông báo với Bác sĩ hoặc nhân viên nghiên cứu. Các quy trình yêu cầu tiếp theo sẽ được thực hiện.

### **Điều trị nghiên cứu**

Điều trị vẩy nến bằng tia UVB là phương pháp điều trị ánh sáng hay dùng trong điều trị một số bệnh da như vẩy nến, bạch biến, chàm và một số bệnh da khác. Điều trị vẩy nến bằng ánh sáng đã được phát hiện và sử dụng từ rất lâu. Phương pháp quang trị liệu chủ yếu là tia cực tím bước sóng trung bình UVB và quang hóa trị liệu có sự kết hợp của sử dụng chất tăng tác dụng tia cực tím là Psoralen với chiếu tia cực tím bước sóng dài (PUVA) có hiệu quả tốt trong điều trị vẩy nến và một số bệnh da có viêm khác. Mặc dù có một số tác dụng phụ như bỏng nắng, tăng sắc tố, đỏ da, hay nguy cơ xa là thoái hóa da và ung thư da, nhưng với hiệu quả điều trị vẩy nến cùng chi phí điều trị thấp, hai phương pháp này được cho là sự lựa chọn hàng đầu cho các trường hợp vẩy nến với diện tích tổn thương da lớn.

Ông/Bà sẽ được chiếu tia cực tím bước sóng 311nm có năng lượng cao với khoảng thời gian thay đổi. Điều trị này có thể giúp kiểm soát và cải thiện tình trạng bệnh. Người bệnh sử dụng phương pháp này có thể ổn định trong một hoặc nhiều năm.

Mỗi tình trạng bệnh và mỗi bệnh nhân khác nhau đòi hỏi thời gian và tần suất điều trị khác nhau trong một tuần và thời gian sạch tổn thương cũng khác nhau. Hầu hết bệnh nhân khởi đầu điều trị 3 lần/tuần. Ông/Bà lúc đầu sẽ được chiếu tia trong khoảng thời gian ngắn sau đó sẽ tăng dần theo sự chỉ định của Bác sĩ. Khoảng thời gian điều trị sạch tổn thương thường là từ 15 – 25 lần chiếu hoặc đôi khi dài hơn.

Trong nghiên cứu này, Ông/Bà sẽ được chiếu tối đa 36 buổi trong vòng 12 tuần (mỗi tuần 3 buổi). Không phải tất cả bệnh nhân đều sạch toàn bộ thương tổn. Một số ít bệnh nhân cải thiện ít và đôi khi không cải thiện với phương pháp điều trị này và phải ngừng điều trị để chuyển sang phương pháp điều trị khác.

### **Mục đích nghiên cứu và triển khai thực hiện**

Đây là một nghiên cứu của nghiên cứu sinh đã được Hội đồng đạo đức trường Đại học Y Hà Nội phê duyệt.

Mục đích của nghiên cứu này là đánh giá kết quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường thể vừa và nặng bằng chiếu tia cực tím dải hẹp (UVB 311nm) theo liều da tối thiểu. Xác định một số thay đổi miễn dịch: IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$  trong máu trước và sau điều trị khi PASI đạt giảm 75%.

Nếu đồng ý tham gia nghiên cứu, Ông/Bà sẽ được yêu cầu đến bệnh viện mỗi tuần 3 lần để chiếu tia UVB 311nm theo phác đồ điều trị.

### **Các giai đoạn nghiên cứu**

Nghiên cứu này các bước tiến hành khác nhau: Khám, chỉ định xét nghiệm, chỉ định chiếu tia.

Ông/Bà đồng ý và được ký chấp thuận tham gia nghiên cứu, khám lâm sàng và làm bệnh án theo mẫu, tính chỉ số PASI.

Ông/Bà được chỉ định làm các xét nghiệm

1. Sinh hóa
2. Công thức máu
3. Sinh thiết làm giải phẫu bệnh để chẩn đoán (nếu cần)
4. Khám mắt kiểm tra thủy tinh thể và đáy mắt
5. Đo IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$  trong máu trước và sau điều trị khi đạt PASI 75

Ông/Bà sẽ được chỉ định xét nghiệm trước khi điều trị và khi đạt PASI 75 hoặc sau 36 lần chiếu.

Xác định liều đồ da tối thiểu: Được xác định bằng cách cho ánh sáng chiếu vào 10 vị trí liên tiếp của vùng ít tiếp xúc với ánh sáng như lưng, mông, mỗi vị trí có đường kính 1cm. Tương ứng mỗi vị trí liều NBUVB là 120, 160, 240, 320, 400, 460, 500, 600, 700, 800 mJ/cm<sup>2</sup>. Đọc kết quả sau 24 giờ, vị trí nào gây ra đỏ da tối thiểu thì giá trị đó chính là MED.

Khởi đầu 50% MED

Lần 2-10: tăng 10% MED

Lần 21 trở đi: theo lâm sàng, không vượt quá 3 lần liều đồ da tối thiểu hoặc không quá 5000 mJ/cm<sup>2</sup>

Điều trị duy trì sau khi đạt 75% sạch tổn thương theo liều:

Chiếu 1 lần/tuần x 4 tuần: liều cuối khi sạch tổn thương

Chiếu 1 lần/tuần x 4 tuần: giảm liều 25%

Chiếu 1 lần/tuần: 50% liều cao nhất

### **Trách nhiệm của bệnh nhân**

Một điều rất quan trọng là Ông/Bà phải đều đặn đến tái khám ở tất cả các lần khám theo lịch tại bệnh viện như đã hẹn. Ông/Bà phải tuân thủ nghiêm ngặt các quy trình nghiên cứu và những chỉ dẫn của Bác sĩ và nhân viên nghiên cứu. Cũng cần báo cho nhân viên nghiên cứu biết về mọi thứ

thuốc mà Ông/Bà đang dùng trong thời gian nghiên cứu, bao gồm thuốc được kê toa, thuốc mua không cần toa và vitamin, và về những thay đổi liều lượng của những thứ thuốc đang được dùng đều đặn.

Nếu có bất kỳ triệu chứng nào khác, xin báo cho bác sĩ hoặc nhân viên nghiên cứu biết.

Một điều hết sức quan trọng là nếu muốn mang thai. Bà phải chờ ít nhất 16 tuần sau khi chiếu lần cuối cùng.

Bằng cách ký vào phiếu chấp thuận tham gia này, Ông/Bà đồng ý tuân thủ những chỉ dẫn của Bác sĩ nghiên cứu, đến khám đúng giờ ở tất cả các lần khám liên quan, hoàn thành tất cả các hoạt động nghiên cứu, báo cáo những thay đổi về sức khỏe, và bảo quản cẩn thận vật tư được cấp cho Ông/Bà.

#### **Ngừng điều trị nghiên cứu**

Xin báo cho bác sĩ hoặc nhân viên nghiên cứu biết nếu Ông/Bà quyết định tạm thời hoặc ngưng hẳn việc điều trị chiếu với nghiên cứu. Ông/Bà sẽ được yêu cầu quay trở lại bệnh viện càng sớm càng tốt để kiểm tra sức khỏe. Ông/Bà nên mang theo vật tư được cấp. Mặt khác, Bác sĩ nghiên cứu cũng có thể quyết định ngưng điều trị chiếu cho Ông/Bà.

#### **Rút lại sự đồng ý tham gia nghiên cứu**

Có thể Ông/Bà sẽ quyết định không những muốn ngưng điều trị nghiên cứu mà còn không muốn đến khám lần nào nữa, không muốn nhân viên nghiên cứu đánh giá thêm hoặc tiếp tục liên lạc. Việc này được xem là rút lại sự đồng ý tham gia nghiên cứu. Điều quan trọng là Ông/Bà phải báo cho Bác sĩ nghiên cứu biết quyết định này của mình.

#### **Nguy cơ và những phiền hà**

1. Tác dụng phụ hay gặp nhất là bỏng nắng. Tác dụng phụ này có thể gặp ở bất kỳ thời gian nào trong quá trình điều trị. Một số thuốc mà Ông/Bà uống có thể gây bỏng nắng. Hãy thông báo cho bác sĩ của Ông/Bà về các thuốc mà Ông/Bà đang sử dụng, hoặc bất kỳ thuốc nào mà Ông/Bà dự định sử dụng.



2. Giống như các điều trị bằng ánh sáng, điều trị bằng chiếu UVB dải hẹp làm tăng nguy cơ gây ung thư da sau khi sử dụng rất nhiều lần chiếu.
3. Điều trị bằng chiếu UVB dải hẹp có thể gây khô da và ngứa.
4. Thoái hóa da do ánh nắng cũng tăng dần khi điều trị bằng chiếu UVB dải hẹp kéo dài như đốm nâu, tăng sắc tố da...
5. Tia UVB gây tác động có hại lên mắt và tăng nguy cơ gây đục thủy tinh thể. Ông/Bà cần phải đeo kính chống tia UV trong quá trình chiếu.
6. Cần phải che phủ bảo vệ bộ phận sinh dục nam khi điều trị kéo dài.
7. Tia UVB có thể gây bùng phát một số bệnh khác như lupus đỏ, Pemphigus...

### **Tránh thai và mang thai**

Phụ nữ mang thai hoặc nuôi con bằng sữa mẹ không thể tham gia vào nghiên cứu này. Bà phải khẳng định theo những gì mình biết, rằng hiện tại Bà không mang thai và không có ý định mang thai trong thời gian nghiên cứu.

Hãy thảo luận với Bác sĩ nghiên cứu về biện pháp tránh thai thích hợp nhất với Bà, đồng thời cũng phù hợp với tập quán văn hóa và tôn giáo và có tính đến những thuốc khác được bác sĩ kê toa cho Bà.

Nếu mang thai hoặc nghi ngờ mang thai trong thời gian chiếu tia, Bà phải thông báo ngay cho Bác sĩ, và ngay lập tức ngưng chiếu tia UVB. Bà sẽ không được phép tiếp tục điều trị nghiên cứu nếu mang thai. Bác sĩ nghiên cứu sẽ theo dõi thai kỳ của Bà về mặt y khoa cho đến khi sinh để đánh giá sự an toàn của Bà và của em bé.

### **Chi phí và sự bù đắp cho việc tham gia nghiên cứu**

Ông/Bà sẽ không tốn bất kỳ chi phí nào khi tham gia nghiên cứu này. Ông/Bà không phải trả tiền chiếu tia UVB hoặc bất kỳ xét nghiệm hoặc quy trình nào được thực hiện cho mục đích nghiên cứu.

### **Lợi ích của điều trị**

1. Cải thiện tình trạng tổn thương hiện tại.
2. Ngăn ngừa xuất hiện tổn thương mới.
3. Giảm bệnh, trong nhiều trường hợp điều trị có thể sạch hết tổn thương. Thời gian giảm bệnh khác nhau ở mỗi bệnh nhân, sau đó cần tiến hành điều trị duy trì.

### **Liên lạc**

Nếu Ông/Bà có bất kỳ câu hỏi nào về điều trị hoặc liên quan đến nghiên cứu, xin liên lạc với:

**Họ và tên nghiên cứu viên: Ths.BS Đinh Hữu Nghị**

**Điện thoại: 0904 182 286**

### **Trang chữ ký chấp thuận tham gia nghiên cứu**

Tôi đã đọc và hiểu đầy đủ các thông tin trên về điều trị bằng chiếu UVB dải hẹp. Tôi cũng hiểu rằng điều trị này không giúp làm khỏi bệnh của tôi và tôi cần điều trị duy trì.

Tôi hiểu rằng tôi có thể rút ra khỏi nghiên cứu bất kỳ lúc nào mà không ảnh hưởng đến việc chăm sóc y tế của tôi trong tương lai. Nghiên cứu viên của nghiên cứu này được đề tên ở dưới. Tôi sẽ được nhận 1 bản sao phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu này.

Thông qua việc ký tên vào phiếu chấp thuận tham gia nay, tôi cho phép sử dụng, truy cập, và chia sẻ thông tin y khoa cá nhân của tôi.

Tôi đã đọc tài liệu này và được giải thích nội dung. Tôi hiểu mục đích của nghiên cứu và những gì sẽ xảy ra cho tôi trong nghiên cứu này. Tôi hoàn toàn tự nguyện đồng ý tham gia vào nghiên cứu như đã mô tả trong tài liệu. Tôi biết rằng tôi sẽ được giữ một bản sao tài liệu này sau khi đã ký tên dưới đây.

Họ tên đối tượng tham gia nghiên cứu	Chữ ký	Ngày/tháng/năm
Tên nghiên cứu viên hoặc người lấy mẫu	Chữ ký	Ngày/tháng/năm

**Phụ lục 2: Mẫu bệnh án nghiên cứu**

**LẦN KHÁM SÀNG LỌC**

**THÔNG TIN HÀNH CHÍNH**

Ngày khám:.....Bác sĩ khám:.....Ký tên:.....

Họ và tên bệnh nhân:.....

Ngày sinh: ..... Giới: Nam/Nữ:.....

Địa chỉ:.....

Nghề nghiệp:.....Trình độ học vấn:.....

Điện thoại:.....Email:.....

**I. TIÊU CHUẨN LỰA CHỌN (Nghiên cứu viên điền đầy đủ các tiêu chuẩn)**

1. Vảy nền thể thông thường vừa và nặng Có
2. PASI  $\geq$  10 Có
3. Kết quả mô bệnh học bệnh vảy nền Có
4. Trên 16 tuổi Có
5. Không mang thai và không cho con bú Có
6. Không đang dùng các thuốc tăng nhạy cảm ánh sáng Có
7. Không có bệnh lý gan thận Có
8. Không có bệnh lý liên quan đến ánh sáng Có
9. Không có tiền sử cá nhân và gia đình ung thư da Có
10. Không có tiền sử các bệnh về khớp và máu Có

**II. HỎI BỆNH**

1. Thời gian khởi phát bệnh.....tháng
2. Yếu tố tinh thần khởi phát (căng thẳng tâm lý): Không  Có  .....
3. Tiền sử cá nhân
  - 3.1. Tiền sử dị ứng (thuốc, khác): Không  Có  .....
  - 3.2. Tiền sử bệnh khác: Không  Có  .....

4. Tiền sử gia đình bệnh vẩy nến: Không  Có .....

5. Điều trị đã có

5.1. Tại chỗ

Tiêu sừng bong vảy: Không  Có .....

Corticoid: Không  Có .....

Calcipociol: Không  Có .....

5.2. Toàn thân

Corticoid: Không  Có .....

Vitamin A acid: Không  Có .....

Methotrexat: Không  Có .....

Thuốc sinh học: Không  Có .....

DMARDs: Không  Có .....

Đông y: Không  Có .....

### III. KHÁM BỆNH

PASI (sàng lọc):.....(điểm)

Vị trí	Vùng đầu (H)						Chi trên (U)						Thân mình (T)						Chi dưới (L)																							
	Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng		Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng		Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng		Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng																			
<b>Đỏ da (R)</b>	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4																			
<b>Dày da (T)</b>	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4																			
<b>Vẩy (S)</b>	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4																			
<b>Diện tích</b>	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6														
<b>% (A)</b>	0%						<10						10<30						30<50						50<70						70<90						90<100					
<b>PASI</b>	<b>0.1(R<sub>h</sub> + T<sub>h</sub> + S<sub>h</sub>) A<sub>h</sub></b>						<b>0.2(R<sub>u</sub> + T<sub>u</sub> + S<sub>u</sub>) A<sub>u</sub></b>						<b>0.3(R<sub>t</sub> + T<sub>t</sub> + S<sub>t</sub>) A<sub>t</sub></b>						<b>0.4(R<sub>l</sub> + T<sub>l</sub> + S<sub>l</sub>) A<sub>l</sub></b>																							

## VI. RỬA GIẢI THUỐC

Thuốc bôi:        Không  Có

Ngày hoàn thành rửa giải:.....

DMARDs:        Không  Có

Ngày hoàn thành rửa giải:.....

Thuốc sinh học: Không  Có

Ngày hoàn thành rửa giải:.....

***Hẹn lần khám ban đầu ngày:.....***

## LẦN KHÁM BAN ĐẦU

Ngày khám:.....Bác sĩ khám:.....Ký tên:.....

Tên bệnh nhân: .....

Ngày sinh: .....

Địa chỉ: .....

**Bệnh nhân đã hoàn thành rửa giải (NCV điền đầy đủ):**    **Đã hoàn thành**

### 1. Toàn thân

Mạch: ..... Huyết áp: ..... Nhiệt độ: .....

Nhịp thở: ..... Hạch ngoại vi:    Không         Có .....

Cân nặng (kg): ..... Chiều cao (cm): ..... Vòng bụng (cm): .....

BMI: .....

### 2. Cơ năng

Ngứa         Nóng rát         Đau nhức         Khác .....

### 3. PASI (BAN ĐẦU): .....điểm

Vị trí	Vùng đầu (H)						Chi trên (U)						Thân mình (T)						Chi dưới (L)									
	Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng		Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng		Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng		Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng					
<b>Đỏ da (R)</b>	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4					
<b>Dày da (T)</b>	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4					
<b>Vẩy da (S)</b>	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4					
<b>Diện tích</b>	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
<b>% (A)</b>	0%	<10	10<30	30<50	50<70	70<90	90<100	0%	<10	10<30	30<50	50<70	70<90	90<100	0%	<10	10<30	30<50	50<70	70<90	90<100	0%	<10	10<30	30<50	50<70	70<90	90<100
<b>PASI</b>	<b>0.1(R<sub>h</sub> + T<sub>h</sub> + S<sub>h</sub>)A<sub>h</sub></b>						<b>0.2(R<sub>u</sub> + T<sub>u</sub> + S<sub>u</sub>)A<sub>u</sub></b>						<b>0.3(R<sub>t</sub> + T<sub>t</sub> + S<sub>t</sub>)A<sub>t</sub></b>						<b>0.4(R<sub>l</sub> + T<sub>l</sub> + S<sub>l</sub>)A<sub>l</sub></b>									

4. Mức độ bệnh: Vừa  Nặng
5. Tổn thương móng: Không  Có  .....
6. Tổn thương khớp: Không  Có  .....
7. Tổn thương niêm mạc: Không  Có  .....

**8. DLQI:.....điểm**

**0: Không liên quan**

**1: Ít**

**2. Nhiều**

**3: Rất nhiều**

Câu hỏi	Điểm
Tuần qua, bạn thấy da ngứa, đau, nhức, nhức nhiều như thế nào?	
Tuần qua, bạn cảm thấy bối rối hay mặc cảm về bệnh da như thế nào?	
Tuần qua, vảy nến đã làm trở ngại đến cuộc sống hàng ngày của bạn như thế nào?	
Tuần qua, vảy nến ảnh hưởng như thế nào đến trang phục của bạn (kiểu, cỡ, màu sắc)?	
Tuần qua, mức độ ảnh hưởng của vảy nến đến các hoạt động xã hội hay giải trí ?	
Tuần qua, vảy nến đã khiến bạn khó khăn như thế nào trong hoạt động thể thao?	
Tuần qua, vảy nến có khiến bạn phải nghỉ làm hay nghỉ học?	
Tuần qua, vảy nến có có gây trở ngại trong các mối quan hệ: vợ/chồng, bạn bè?	
Tuần qua, vảy nến ảnh hưởng đến đời sống tình dục của bạn như thế nào?	
Tuần qua, vấn đề điều trị VN gây ảnh hưởng đến cuộc sống của bạn như thế nào?	
Tổng	



## **9. Cận lâm sàng**

### *9.1. Công thức máu*

### *9.2. Sinh hóa máu*

- Glucose:.....
- Creatinin:..... $\mu\text{mol/l}$
- Ure:.....
- Cholesterol:.....  $\text{mmol/l}$
- Triglycerid:..... $\text{mmol/l/}$
- ALT:..... UI/l
- AST:..... UI/l
- Bil TP:.....
- Bil TT:.....

### *9.3. Giải phẫu bệnh:*

### *9.4. Xét nghiệm huyết thanh:*

- IL-17 trong máu: .....UI/l
- IL-23 trong máu: .....UI/l
- $\text{INF}\alpha$  trong máu:.....UI/l

BỆNH VIỆN DA LIỄU TW  
ĐỀ TÀI ĐIỀU TRỊ VẢY NÉN BẰNG UVB  
311NM

Mã bệnh nhân (dán đề can in sẵn)

PHIẾU CHỈ ĐỊNH CẬN LÂM SÀNG  
LẦN CHIẾU.....

Họ và tên: ..... Tuổi:..... Nam/Nữ  
Địa chỉ:.....  
Khoa:..... Phòng:..... Giường:.....  
Chẩn đoán:.....

**Xét nghiệm huyết thanh**

- IL-17 trong máu: .....UI/l
- IL-23 trong máu: .....UI/l
- INF- $\alpha$  trong máu: .....UI/l

Hà Nội, ngày tháng năm 201

**Bác sĩ điều trị**

(Ký, ghi rõ họ tên)

Hà Nội, ngày tháng năm 201

**Bác sĩ khoa xét nghiệm**

(Ký, ghi rõ họ tên)

## LẦN CHIẾU .....

(Những lần chiếu không phải làm xn)

Ngày khám: .....Bác sĩ khám: ..... Ký tên:...

Tên bệnh nhân:.....

**Toàn thân:** Mạch:.....Huyết áp:.....Nhiệt độ:.....

**Cơ năng:** Ngứa  Nóng rát  Đau nhức  Khác .....

**PASI (lần chiếu ....):** ..... **điểm**      **Giảm PASI so với lần khám ban**

**đầu (%):** .....

Vị trí	Vùng đầu (H)						Chi trên (U)						Thân mình (T)						Chi dưới (L)																							
	Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng		Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng		Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng		Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng																			
<b>Đỏ da (R)</b>	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4																			
<b>Dày da (T)</b>	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4																			
<b>Vấy da (S)</b>	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4																			
<b>Diện tích</b>	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6														
<b>% (A)</b>	0%						<10						10<30						30<50						50<70						70<90						90<100					
<b>PASI</b>	<b>0.1(R<sub>h</sub> +T<sub>h</sub> +S<sub>h</sub> )A<sub>h</sub></b>						<b>0.2(R<sub>u</sub> +T<sub>u</sub> +S<sub>u</sub> )A<sub>u</sub></b>						<b>0.3(R<sub>t</sub> +T<sub>t</sub> +S<sub>t</sub> )A<sub>t</sub></b>						<b>0.4(R<sub>l</sub> +T<sub>l</sub> +S<sub>l</sub> )A<sub>l</sub></b>																							

**Tác dụng phụ sau chiếu lần .....**

Bỏng da (đỏ da, đau rát): Không  Độ 1  Độ 2  Độ 3  Độ 4

Ngứa: Không  Nhẹ  Vừa  Nặng

Tăng sắc tố: Không  Có

Khác:.....

Ghi nhận AE, SAE khác: Không  Có

.....

## LẦN CHIẾU .....

(Áp dụng cho lần chiếu phải làm xét nghiệm)

Ngày khám: .....Bác sĩ khám: ..... Ký tên:...

Tên bệnh nhân:.....

**Toàn thân:** Mạch: ..... Huyết áp: ..... Nhiệt độ:.....

**Cơ năng:** Ngứa  Nóng rát  Đau nhức  Khác .....

**PASI (lần chiếu ...): ..... điểm Giảm PASI so với lần khám ban đầu (%): ...**

*Khi đạt PASI 75, BS chỉ định: SHM, CTM, Lưu huyết thanh*

Vị trí	Vùng đầu (H)						Chi trên (U)						Thân mình (T)						Chi dưới (L)																							
	Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng		Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng		Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng		Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng																			
<b>Đỏ da (R)</b>	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4																			
<b>Dày da (T)</b>	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4																			
<b>Vảy da (S)</b>	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4																			
<b>Diện tích</b>	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6														
<b>% (A)</b>	0%						<10						10<30						30<50						50<70						70<90						90<100					
<b><u>PASI</u></b>	<b>0.1(R<sub>h</sub> +T<sub>h</sub> +S<sub>h</sub> )A<sub>h</sub></b>						<b>0.2(R<sub>u</sub> +T<sub>u</sub> +S<sub>u</sub> )A<sub>u</sub></b>						<b>0.3(R<sub>t</sub> +T<sub>t</sub> +S<sub>t</sub> )A<sub>t</sub></b>						<b>0.4(R<sub>l</sub> +T<sub>l</sub> +S<sub>l</sub> )A<sub>l</sub></b>																							

**Tác dụng phụ sau chiếu lần ...:**

Bỏng da (đỏ da, đau rát): Không  Độ 1  Độ 2  Độ 3  Độ 4

Ngứa: Không  Nhẹ  Vừa  Nặng

Tăng sắc tố: Không  Có

Khác:.....

Ghi nhận AE, SAE khác: Không  Có

**Cận lâm sàng**

*Công thức máu:*

*Sinh hóa máu:*

- Glucose:.....
- Creatinin:..... $\mu\text{mol/l}$
- Ure:.....
- Cholesterol:.....  $\text{mmol/l}$
- Triglycerid:..... $\text{mmol/l/}$
- ALT:..... UI/l
- AST:..... UI/l
- Bil TP:.....
- Bil TT:.....

**KHÁM KHI ĐẠT PASI 75  
HOẶC SAU LẦN CHIẾU THỨ 36**

Ngày khám:.....Bác sĩ khám: ..... Ký tên:.....

Tên bệnh nhân:.....

Ngày sinh:.....

**1. Toàn thân**

Mạch:.....Huyết áp:..... Nhiệt độ: .....

Nhịp thở: .....Hạch ngoại vi: Không  Có

Cân nặng (kg): .....Chiều cao (cm): ..... Vòng bụng (cm): ..... BMI: ...

**2. Cơ năng:**

Ngứa  Nóng rát  Đau nhức  Khác  .....

**3. PASI (lần chiếu 36): ..... điểm Giảm PASI so với ban đầu (%): 75**

*Khi đạt PASI 75, BS chỉ định: SHM, CTM, MD (nếu bệnh nhân được chọn).*

Vị trí	Vùng đầu (H)						Chi trên (U)						Thân mình (T)						Chi dưới (L)																							
	Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng		Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng		Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng		Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng																			
<b>Đỏ da (R)</b>	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4																			
<b>Dày da (T)</b>	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4																			
<b>Vảy da (S)</b>	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4																			
<b>Diện tích</b>	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6														
<b>% (A)</b>	0%						<10						10<30						30<50						50<70						70<90						90<100					
<b>PASI</b>	<b>0.1(R<sub>h</sub> + T<sub>h</sub> + S<sub>h</sub>)A<sub>h</sub></b>						<b>0.2(R<sub>u</sub> + T<sub>u</sub> + S<sub>u</sub>)A<sub>u</sub></b>						<b>0.3(R<sub>t</sub> + T<sub>t</sub> + S<sub>t</sub>)A<sub>t</sub></b>						<b>0.4(R<sub>l</sub> + T<sub>l</sub> + S<sub>l</sub>)A<sub>l</sub></b>																							

4. **Mức độ bệnh:**           Sạch tổn thương        Nhẹ    Vừa    Nặng
5. **Tổn thương móng:**           Không    Có  .....
6. **Tổn thương khớp:**           Không    Có  .....
7. **Tổn thương niêm mạc:**       Không    Có  .....
8. **DLQI:**       ..... điểm

*0: Không liên quan           1: Ít           2. Nhiều           3: Rất nhiều*

Câu hỏi	Điểm
Tuần qua, bạn thấy da ngứa, đau, nhức, nhức nhiều như thế nào?	
Tuần qua, bạn cảm thấy bối rối hay mặc cảm về bệnh da như thế nào?	
Tuần qua, vảy nến đã làm trở ngại đến cuộc sống hàng ngày của bạn như thế nào?	
Tuần qua, vảy nến ảnh hưởng như thế nào đến trang phục của bạn (kiểu, cỡ, màu sắc)?	
Tuần qua, mức độ ảnh hưởng của vảy nến đến các hoạt động xã hội hay giải trí ?	
Tuần qua, vảy nến đã khiến bạn khó khăn như thế nào trong hoạt động thể thao?	
Tuần qua, vảy nến có khiến bạn phải nghỉ làm hay nghỉ học?	
Tuần qua, vảy nến có có gây trở ngại trong các mối quan hệ: vợ/chồng, bạn bè?	
Tuần qua, vảy nến ảnh hưởng đến đời sống tình dục của bạn như thế nào?	
Tuần qua, vấn đề điều trị VN gây ảnh hưởng đến cuộc sống của bạn như thế nào?	
Tổng	

## 9. Cận lâm sàng

### 9.1. Công thức máu:

### 9.2. Sinh hóa máu

- Glucose:.....
- Creatinin:..... $\mu\text{mol/l}$
- Ure:.....
- Cholesterol:.....  $\text{mmol/l}$
- Triglycerid:..... $\text{mmol/l/}$
- ALT:..... UI/l
- AST:..... UI/l
- Bil TP: .....
- Bil TT: .....

### 9.3. Xét nghiệm huyết thanh

- IL-17 trong máu: .....UI/l
- IL-23 trong máu: .....UI/l
- $\text{INF}\alpha$  trong máu: .....UI/l

## 10. Tác dụng phụ sau chiếu (khi đạt PASI 75 hoặc sau lần chiếu thứ 36)

Bỏng da (đỏ da, đau rát): Không  Độ 1  Độ 2  Độ 3  Độ 4

Tăng sắc tố: Không  Có  .....

Ngứa: Không  Nhẹ  Vừa  Nặng

Khác: .....

Ghi nhận AE, SAE khác: Không  Có  .....

Tư vấn kết thúc nghiên cứu



**Phụ lục 3: BỆNH ÁN ĐIỀU TRỊ NGOẠI TRÚ**

**BỘ Y TẾ**

**BỆNH VIỆN DA LIỄU TRUNG ƯƠNG**

**BỆNH ÁN ĐIỀU TRỊ NGOẠI TRÚ**

**ĐIỀU TRỊ VẢY NÉN THÔNG THƯỜNG MỨC ĐỘ VỪA VÀ NẶNG  
BẰNG CHIẾU UVB 311NM THEO LIỀU MED**

**NĂM: 20.....**

HỌ VÀ TÊN: ..... GIỚI: ..... TUỔI: .....

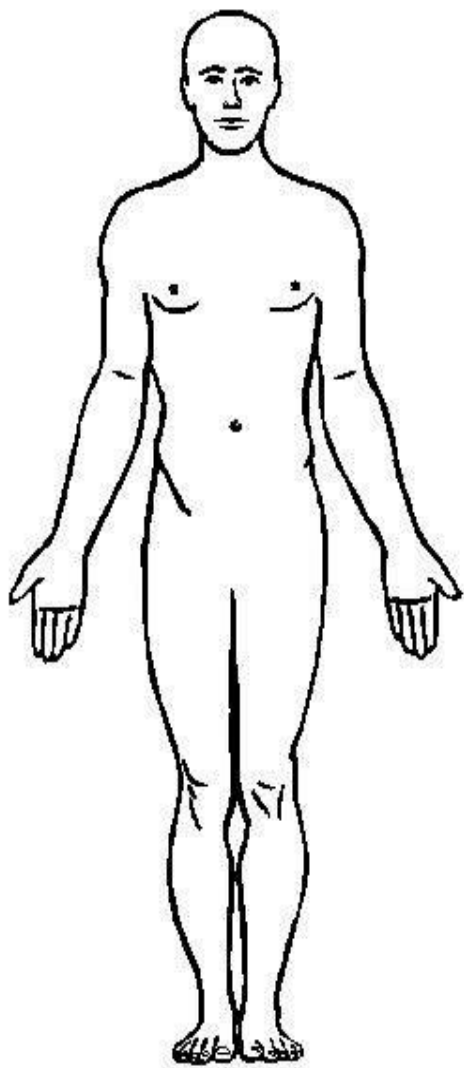
MÃ BỆNH NHÂN:.....

ĐỊA CHỈ:.....

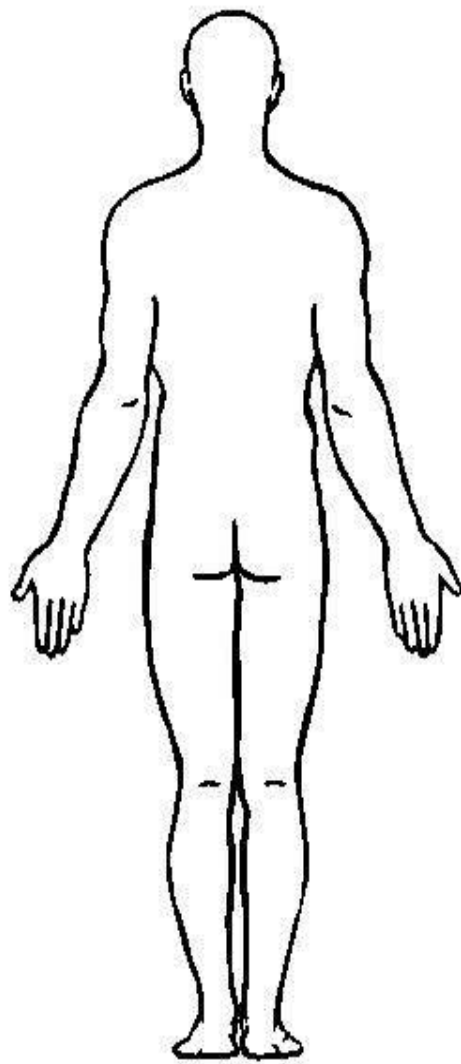
SỐ ĐIỆN THOẠI:.....

CHẨN ĐOÁN:.....

BÁO TIN:.....



MẶT TRƯỚC



MẶT SAU

## II. ĐIỀU TRỊ VÀ THEO DÕI

### 1. Chỉ định điều trị

- Loại UVB 311nm.
- Số lần: 3 lần/tuần
- Liều bắt đầu:.....
- Dự kiến tăng liều:...../lần
- Bảo vệ:  Mắt  Sinh dục
- BS Chỉ định:.....

## 2. Theo dõi điều trị

Theo dõi điều trị UV							
Ngày	Điều trị		Liều	Thời gian	Tay/chân Bổ xung	Mức đỏ da	Xử trí
	Số lần	Loại					
.....							

## TỔNG KẾT BỆNH ÁN:

**1. Quá trình bệnh lý và diễn biến lâm sàng:** .....

.....  
.....

### **3. Chẩn đoán:**

- Bệnh chính:.....

- Bệnh kèm theo (nếu có):.....

**4. Phương pháp điều trị:**.....

.....  
.....

**5. Tình trạng người bệnh ra viện:**.....

.....  
.....

**6. Hướng điều trị và các chế độ tiếp theo:** .....

.....  
.....

*Ngày.....tháng.....năm.....*

**Bác sỹ điều trị**

Họ tên.....



## **b)Tiến hành**

- Sử dụng nguồn điện 220-250V.
- Hướng dẫn bệnh nhân cởi bỏ quần áo, che kín bộ phận sinh dục.
- Nhắc bệnh nhân đeo kính bảo vệ mắt.
- Hướng dẫn bệnh nhân tư thế đứng trong buồng chiếu: Đứng thẳng người, hai mắt nhắm, hai tay đặt chéo che kín bộ phận sinh dục.
- Bệnh nhân vào buồng chiếu, đóng cửa buồng chiếu.
- Điều dưỡng bật máy theo các bước:
  - + B1: Bật ổn áp và bật khóa nguồn điện của máy.
  - + B2: Bật nút khởi động máy.
  - + B3: Chọn lệnh chiếu theo y lệnh.
  - + B4: Chọn liều chiếu theo y lệnh.
  - + B5: Nhấn nút start.
  - + B6: Kiểm tra lại buồng chiếu: bệnh nhân an toàn, các bóng đèn hoạt động.
- Hết thời gian máy tự động tắt, mở buồng chiếu cho bệnh nhân ra ngoài, mặc quần áo.
- Hướng dẫn bệnh nhân bôi kem dưỡng ẩm, chống nắng và mặc trang phục chống nắng.

### **\* Chú ý:**

- Chiếu cho bệnh nhân đúng theo liều của bác sĩ chỉ định trong bệnh án.
- Theo dõi và hỏi cảm giác bệnh nhân sau mỗi lần chiếu có cảm giác bỏng rát không? Nếu không bỏng rát thì tăng liều cho những lần sau theo y lệnh.

## **4. ĐÁNH GIÁ, GHI HỒ SƠ**

### **4.1. Đánh giá:**

- Đánh giá tình trạng người bệnh trước, trong, sau khi chiếu.

### **4.2. Ghi hồ sơ**

- Ghi vào bệnh án ngày chiếu, liều chiếu.
- Ghi vào sổ theo dõi hàng ngày.
- Vào máy nhập số liệu.

### 4.3. Báo cáo

- Báo cáo bác sỹ chỉ định tình trạng bệnh nhân trước, trong và sau khi chiếu.

**Bảng kiểm quy trình kỹ thuật chiếu UVB toàn thân**

<b>STT</b>	<b>NỘI DUNG</b>	<b>CÓ</b>	<b>KHÔNG</b>
1	Kiểm tra y lệnh.		
2	Nhận định người bệnh.		
3	Hướng dẫn bệnh nhân đeo kính bảo vệ mắt trước khi vào buồng chiếu.		
4	Hướng dẫn bệnh nhân cởi bỏ quần áo, che kín vùng sinh dục.		
5	Hướng dẫn bệnh nhân tư thế đứng chiếu, nhắm mắt khi ở trong buồng chiếu.		
6	Kiểm tra nguồn điện trước khi khởi động máy.		
7	Bật ôn áp và bật khóa nguồn điện của máy.		
8	Bật nút khởi động máy.		
9	Chọn lệnh chiếu theo y lệnh.		
10	Chọn liều chiếu theo y lệnh.		
11	Nhấn nút Start.		
12	Kiểm tra lại buồng chiếu: Bệnh nhân an toàn, các bóng đèn hoạt động.		
13	Theo dõi thời gian kết thúc		
14	Hướng dẫn bệnh nhân theo dõi sau chiếu, bôi kem dưỡng ẩm, chống nắng.		
15	Ghi sổ, bệnh án và nhập máy.		

**HÌNH ẢNH MỘT SỐ BỆNH NHÂN TRƯỚC VÀ SAU ĐIỀU TRỊ  
KHI ĐẠT PASI 75**



**Trước điều trị  
Dương Văn M, nam 22t**



**Đạt PASI 75 sau 19 lần chiếu  
Dương Văn M, nam 22t**



**Trước điều trị  
Nguyễn Đức T, nam 39t**



**Đạt PASI 75 sau 31 lần chiếu  
Nguyễn Đức T, nam 39t**





**Trước điều trị**  
**Nguyễn Tiến T, nam, 23t**



**Đạt PASI 75 sau 20 lần chiếu**  
**Nguyễn Tiến T, nam, 23t**



**Trước điều trị**  
**Phạm Quang H, nam 33t**



**Đạt PASI 75 sau 15 lần chiếu**  
**Phạm Quang H, nam 33t**



**Trước điều trị**  
**Trần Thị Phương L, nữ 30t**



**Đạt PASI 75 sau 14 lần chiếu**  
**Trần Thị Phương L, nữ 30t**



**Trước điều trị**  
**Nguyễn Thị Lan A, nữ 29t**



**Đạt PASI 75 sau 36 lần chiếu**  
**Nguyễn Thị Lan A, nữ 29t**

**HÌNH ẢNH MỘT SỐ BỆNH NHÂN TRƯỚC VÀ SAU ĐIỀU TRỊ  
KHÔNG ĐẠT PASI 75**



**Trước điều trị PASI = 12,5  
Ngô Duy B, nam, 54 tuổi**



**Sau 36 lần chiếu PASI = 6,2 (PASI 50)  
Ngô Duy B, nam, 54 tuổi**



**Lê Quý D, nam, 26 tuổi  
Trước điều trị PASI = 11**



**Sau 36 lần chiếu PASI = 6,5 (PASI 59)  
Lê Quý D, nam, 26 tuổi**