

Phần A: GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh vẩy nến là bệnh da mạn tính, tiến triển thất thường, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống. Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, cả hai giới, ở khắp các châu lục, chiếm tỷ lệ 1-3% dân số thế giới tùy theo các quốc gia, chủng tộc. Từ năm 1970 đến năm 2000, tỷ lệ người mắc vẩy nến tăng lên gấp đôi. Ở Việt Nam, tỷ lệ bệnh nhân vẩy nến chiếm khoảng 2,2% tổng số bệnh nhân đến khám bệnh. Sinh bệnh học bệnh vẩy nến còn một số vấn đề chưa sáng tỏ, nhưng cho đến nay đa số các tác giả đã thống nhất cho bệnh vẩy nến là một bệnh rối loạn miễn dịch có liên quan yếu tố di truyền. Có nhiều cytokine tăng cao ở bệnh nhân vẩy nến, đặc biệt là các cytokine Th1/Th17. Chính các cytokine đóng vai trò duy trì và tạo nên hai đặc tính quan trọng của bệnh vẩy nến đó là tăng sản các tế bào thượng bì và viêm. Trục IL-23/Th17 đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh vẩy nến, ức chế trục này đem lại nhiều thành tựu trong điều trị. MTX là một thuốc điều trị có hiệu quả cao trong bệnh vẩy nến, đặc biệt các trường hợp vẩy nến thể mảng, thể khớp. Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào xác định sự thay đổi nồng độ các cytokine ở bệnh nhân vẩy nến thông thường cũng như mối liên quan giữa nồng độ các cytokine với kết quả điều trị bằng MTX.

2. MỤC TIÊU CỦA ĐỀ TÀI

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và mối liên quan giữa nồng độ cytokine với kết quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường bằng Methotrexate” với mục tiêu:

1. *Khảo sát đặc điểm lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến bệnh vẩy nến tại Khoa Da liễu-Dị ứng BVTUQĐ 108.*

2. *Đánh giá sự thay đổi một số cytokine (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-23, TNF- α , INF- γ) và mối liên quan với kết quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ vừa, nặng bằng Methotrexate (MTX).*

3. TÍNH CẤP THIẾT VÀ Ý NGHĨA CỦA LUẬN ÁN

Vẩy nến là bệnh da mạn tính, gặp ở mọi lứa tuổi, cả hai giới, khắp các châu lục, có xu hướng gia tăng trong những năm gần đây. Bệnh chiếm 1-3% dân số thế giới. Tuy ít gây nguy hiểm đến tính mạng nhưng tái phát thường xuyên nên ảnh hưởng rất nhiều đến thẩm mỹ, tâm lý và chất lượng cuộc sống, là gánh nặng y tế cho gia đình và xã hội. Mặc dù cơ chế bệnh sinh vẩy nến chưa được hoàn toàn sáng tỏ nhưng đa số các nghiên cứu cho rằng đây là bệnh tự miễn, liên quan đến yếu tố di truyền, chịu sự tác động của nhiều yếu tố như môi trường, chấn thương, một số thuốc...Dưới tác động

của các yếu tố, các cytokine được tiết ra, chủ yếu là Th1/Th17 như IL-17, IL-23, TNF- α , INF- γ ... Các cytokine này hình thành và duy trì các tổn thương vảy nến. Có thể sử dụng các cytokine này như những marker theo dõi hữu ích bệnh nhân vảy nến trong quá trình điều trị cũng như mức độ bệnh. Điều trị vảy nến còn gặp nhiều khó khăn, mục đích điều trị làm sạch tổn thương, kéo dài thời gian ổn định bệnh, góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống. Methotrexate vẫn được coi là một trong các thuốc rẽ tiền, có hiệu quả cao trong điều trị bệnh vảy nến.

Đến nay, đã có rất nhiều nghiên cứu ở ngoài nước về chế bệnh sinh, xác định sự thay đổi cytokine, HLA... Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào xác định sự thay đổi nồng độ các cytokine ở bệnh nhân vảy nến thông thường cũng như mối liên quan giữa nồng độ các cytokine với kết quả điều trị bằng MTX. Chính vì vậy, đánh giá sự thay đổi và mối liên quan của một số cytokine trong bệnh vảy nến, đặc biệt sự thay đổi trên bệnh nhân được điều trị bằng MTX là cần thiết và có ý nghĩa thực tiễn cao.

4. NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Nghiên cứu được tiến hành trên 168 bệnh nhân vảy nến, không những chỉ ra đặc điểm lâm sàng, một số yếu tố liên quan đến bệnh vảy nến mà còn đánh giá sự thay đổi nồng độ một số cytokine trước và sau điều trị bằng MTX. Nghiên cứu còn so sánh nồng độ các cytokine này với nhóm người khỏe mạnh, góp phần hiểu biết thêm về liên quan của các cytokine trong cơ chế bệnh sinh của vảy nến. Đồng thời nghiên cứu cũng chỉ ra sự thay đổi nồng độ các cytokine chìa khóa trong bệnh vảy nến thông thường như IL-17, TNF- α và INF- γ như là những marker góp phần chẩn đoán và đánh giá kết quả điều trị

5. BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 129 trang, ngoài đặt vấn đề và kết luận, khuyến nghị, luận án có 4 chương:

Chương 1. Tổng quan tài liệu	36 trang
Chương 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu	15 trang
Chương 3. Kết quả nghiên cứu	31 trang
Chương 4. Bàn luận	42 trang

Luận án có 23 bảng, 29 biểu đồ, 1 sơ đồ, 9 hình, 1 phụ lục và 140 tài liệu tham khảo (130 tài liệu tiếng Anh, 10 tài liệu tiếng Việt, số tài liệu 5 năm gần đây (2010-2014) là 47=36,15%).

Phần B: NỘI DUNG LUẬN ÁN

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Bệnh vẩy nến

1.1.1. Tình hình bệnh vẩy nến

Bệnh vẩy nến là một trong những bệnh da phổ biến, thường gặp, ở cả nam và nữ, ở mọi lứa tuổi, khắp các châu lục. Nghiên cứu của Habif và Rodriguez, bệnh vẩy nến chiếm 1-3% dân số thế giới. Ở Việt Nam tỷ lệ bệnh nhân vẩy nến chiếm khoảng 2,2% tổng số bệnh nhân đến khám bệnh, chiếm 1,5% dân số. Theo Mrowietz, nam chiếm 60%, nữ 40%. Ở Việt Nam, đã có một số nghiên cứu về giới tính trong bệnh vẩy nến tại một số cơ sở y tế, tỷ lệ mắc vẩy nến ở nam cao hơn nữ.

1.1.2. Sinh bệnh học bệnh vẩy nến

Hiện nay, nhờ những tiến bộ khoa học, đặc biệt là hóa mô miễn dịch, miễn dịch học, sinh học phân tử... đã số các tác giả đều cho rằng sinh bệnh học bệnh vẩy nến có liên quan đến cơ địa di truyền, rối loạn miễn dịch, được khởi động bởi nhiều yếu tố, vai trò của tế bào lympho T mà vai trò trung tâm là trục Th1/Th17. Trên cơ địa có liên quan đến yếu tố di truyền, dưới tác động của nhiều yếu tố, tế bào lympho T được hoạt hóa, các cytokine được tiết ra bởi nhiều loại tế bào khác nhau. Có nhiều cytokine tham gia vào cơ chế bệnh sinh bệnh vẩy nến nhưng trục IL-23/Th17 đóng vai trò trung tâm.

Các thay đổi miễn dịch chủ yếu trong bệnh vẩy nến bao gồm:

1. Các KN bên ngoài (vi khuẩn, virus...) được các tế bào trình diện KN (APC) xử lý, trình diện và hoạt hóa tế bào lympho T.
2. Tế bào lympho T hoạt hóa có vai trò của MHC và các phân tử kết dính.
3. Tế bào lympho T hoạt hóa tiết ra các cytokine (IL-2, IL-17, IL-23, TNF- α , INF- γ ...), di chuyển tới da.
4. Tế bào lympho T hoạt hóa tiết ra các cytokine, kích thích tế bào sừng phát triển, tăng sản, tăng sinh mạch, viêm... dẫn đến hình thành vẩy nến.

1.2. Đặc điểm lâm sàng và điều trị

1.2.1. Triệu chứng lâm sàng

Tổn thương cơ bản của bệnh vẩy nến là các mảng sẩn đỏ, nổi lên mặt da, ranh giới rõ, bề mặt nhiều vảy da trắng đục, hơi bóng, kích thước to nhỏ khác nhau. Tổn thương hay gặp ở da đầu, vùng tý đê, sắp xếp đối xứng.

- Các thể lâm sàng

+ *Vảy nến thông thường:*

+ Theo kích thước và số lượng tổn thương gồm: Vảy nến thể mảng, vảy nến thể giọt, vảy nến thể đồng tiền.

+ Theo hình thái lâm sàng và vị trí giải phẫu: Vảy nến ở nếp gấp hay vảy nến đảo ngược; vảy nến ở da đầu và mặt; vảy nến lòng bàn tay, bàn chân; vảy nến các móng.

+ ***Thể đặc biệt:*** Vảy nến thể mũ, vảy nến khớp, vảy nến đỏ da toàn thân

- Mức độ bệnh

Dựa vào chỉ số PASI, bệnh vảy nến thông thường được chia ra 3 mức độ: nhẹ PASI: < 10; vừa PASI: 10 - < 20; nặng PASI: \geq 20.

1.2.2. Các phương pháp điều trị

- **Các thuốc điều trị tại chỗ:** Sử dụng các thuốc có tác dụng bạt sừng bong vảy, chống viêm, điều biến miễn dịch tại chỗ như acid salicylic, corticoide, vitamine D3...

- Các thuốc dùng đường toàn thân

+ ***Methotrexate:*** MTX (4-Amino-N10 methyl pteroylglutamic acide), một chất đối kháng với acid folic. MTX tác động đặc hiệu ở pha tăng trưởng tế bào, pha S, ức chế tổng hợp DNA và RNA; tác dụng chống viêm của MTX thông qua Adenosine, ức chế quá trình oxy hóa của bạch cầu, hóa ứng động bạch cầu, giảm hoạt tính mảnh C5a, ức chế hoạt tính của leucotrien B4, giảm tiết nhiều cytokine như IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-23, TNF- α .

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

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

+ **Các chế phẩm sinh học:** Điều trị sinh học bao gồm đối kháng phân tử kết dính như Alefacept, đối kháng cytokine như đối kháng TNF- α , IL-12, IL-23...

1.3. Vai trò các cytokine trong bệnh vảy nến

Bệnh vảy nến được xem là bệnh của Th1, bởi vì có sự gia tăng các cytokine của Th1 như IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-12... Nồng độ các cytokine

này tăng cao trong huyết thanh bệnh nhân. Hơn nữa, nồng độ TNF- α , IFN- γ , IL-12 và IL-18 có liên quan chặt chẽ đến mức độ bệnh.

Interferon- γ (INF- γ): Tiết ra bởi các tế bào Th1, tế bào tua và tế bào NK; làm tăng các tế bào miễn dịch di chuyển đến da, ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch, điều chỉnh hoạt hóa tế bào, tăng sản và biệt hóa tế bào T, B, đại thực bào, tế bào NK. IFN- γ kích thích sản xuất nhiều yếu tố tiền viêm như IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-23, TNF. Nồng độ IFN- γ tăng trong huyết thanh bệnh nhân vảy nến và liên quan đến mức độ bệnh.

Yếu tố hoại tử khối u (TNF- α): Một cytokine khác của Th1, ảnh hưởng đến quá trình tăng sản, hoạt hóa và biệt hóa một số dạng tế bào, kích thích chết theo chương trình, tăng tổng hợp một số cytokine như IL-1, IL-6, yếu tố ức chế bạch cầu và hoạt động của các phân tử kết dính ICAM-1. Kích thích các tế bào trình diện KN tiết ra IL-23 và đáp ứng của Th17, tăng sản các tế bào T tại chỗ. Nồng độ TNF- α tăng trong huyết thanh bệnh nhân vảy nến và có sự tương quan với mức độ bệnh.

IL-23: Tế bào tua, đại thực bào sản xuất ra IL-23, IL-23 hoạt hóa, kích thích sự tăng sản và kéo dài thời gian tồn tại của Th17, đây là cytokine chìa khoá trong bệnh lý bệnh vảy nến. Mặt khác IL-23 làm tăng cường đáp ứng miễn dịch type I ở da, gây ra hiện tượng tăng gai và thâm nhiễm tế bào viêm ở trung bì. Cytokine này còn có khả năng kích thích TNF- α làm tăng biểu đạt trong đại thực bào. Hiện nay sử dụng các kháng thể đơn dòng ngăn ngừa IL-23 và IL-12 gắn vào tế bào đích mang lại hiệu quả cao trong điều trị vảy nến.

IL-17: Tế bào Th17 sản xuất ra IL-17, một thành phần quan trọng hình thành và duy trì quá trình viêm, do IL-17 kích thích các tế bào nội mạc và đại thực bào sản xuất ra các cytokine tiền viêm khác. Nồng độ IL-17 tăng cao trong huyết thanh bệnh nhân và tại da tổn thương, liên quan tới mức độ nặng bệnh.

IL-8: Trong bệnh vảy nến các tế bào biểu mô sừng tiết ra IL-8, làm di chuyển và thoái hoá bạch cầu hạt. IL-8 hoạt hoá, làm di chuyển các tế bào lympho T, NK và bạch cầu. Ngoài ra, IL-8 có vai trò quan trọng trong kết dính tế bào, là con đường thông thường cuối cùng qua IL-1 và TNF- α dẫn đến tăng biểu hiện của ICAM-1.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và vật liệu nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

- Bao gồm: 168 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là bệnh vẩy nến, điều trị nội trú tại Khoa Da liễu-Dị ứng, BVTƯQĐ 108, từ tháng 12/2011 đến tháng 11/2014. Trong đó:

+ Cho mục tiêu 1: 168 bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh vẩy nến, khảo sát một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng.

+ Cho mục tiêu 2: 72 bệnh nhân vẩy nến thông thường nhẹ, vừa và nặng xét nghiệm các cytokine. 52 bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ vừa, nặng điều trị bằng MTX liều 7,5mg/tuần, khi PASI>75, xét nghiệm lại các cytokine.

+ Nhóm chứng: Xét nghiệm cytokine 44 mẫu máu của những người hiến máu, người khỏe mạnh, tuổi và giới tương đồng với nhóm nghiên cứu.

2.1.2. Vật liệu nghiên cứu

- **Methotrexate:** Thuốc Methotrexate (MTX) viên nén hàm lượng 2,5mg, Mỡ Salicylic 5%, Telfast 60 mg, Vitamin 3B do Khoa Dược BVTƯQĐ 108 cung cấp.

- Hóa chất, sinh phẩm: Hai bộ kit và hóa chất xét nghiệm 7 cytokine (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α và INF- γ) do hãng Bio-Rad (Mỹ) sản xuất; bộ kit xét nghiệm IL-17, IL-23 do hãng Sigma (Mỹ) sản xuất.

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

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

+ Phức hợp chất huỳnh quang PE gắn streptavidin.

+ Hỗn hợp chuẩn gồm 27 cytokine của người với nồng độ đã biết.

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

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

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

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Mục tiêu 1: Tiến cứu, mô tả cắt ngang để khảo sát một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng.

- Mục tiêu 2: Tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng so sánh trước và sau điều trị bằng uống MTX/tuần để xác định sự thay đổi các cytokine (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-23 TNF- α và INF- γ).

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

- Mục tiêu 1: chọn mẫu thuận tiện, chọn những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

- Mục tiêu 2: Cỡ mẫu được tính theo công thức:

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

n_1 : Cỡ mẫu nhóm nghiên cứu (NNC), n_2 : Cỡ mẫu nhóm đối chứng (NĐC), $Z_{1-\alpha/2}$: Hệ số tin cậy 95% (= 1,96), Z_{β} : Lực mẫu (= 1,645), P_1 : Tỷ lệ bệnh nhân nhóm nghiên cứu có thay đổi: Ước lượng là 95%, P_2 : Tỷ lệ bệnh nhân nhóm đối chứng có thay đổi: Ước lượng là 55%, $P = P_1 + P_2/2 = 0,59 + 0,55/2 = 0,725$; kết quả tính toán cỡ mẫu nhóm $n_1 = n_2 = 39,5$ bệnh nhân. Như vậy, mỗi nhóm ít nhất phải là ≥ 40 bệnh nhân.

2.3. Các bước tiến hành

- **Thu thập bệnh nhân:** Khám lâm sàng xác định bệnh vảy nến: Khảo sát một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh vảy nến.

- **Thu thập thông tin:** Theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

- **Xét nghiệm các cytokine**

+ Tuyển chọn bệnh nhân vảy nến thông thường đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, mức độ nhẹ, vừa và nặng.

+ Lấy máu ly tâm tách huyết thanh xét nghiệm các cytokine (IL2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-23 TNF- α và INF- γ).

+ Tuyển chọn bệnh nhân vảy nến thông thường mức độ vừa, nặng đủ điều kiện nghiên cứu điều trị bằng MTX; định lượng lại các cytokine (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-23 TNF- α và INF- γ) khi đạt PASI-75.

+ Nhóm chứng: là những người khỏe mạnh, tương đồng về tuổi và giới.

- Các kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu

+ Nguyên lý phản ứng phát hiện cytokine: Cytokine được phát hiện bằng phản ứng miễn dịch huỳnh quang kiểu sandwich trên bề mặt của các vi hạt nhựa dựa trên kỹ thuật flow cytometry-assisted immunoassay sử dụng các hạt có kích thước bằng nhau (tương tự như tế bào) nhưng phát ra tín hiệu huỳnh quang khác nhau làm giá đỡ để gắn các phân tử sinh học như kháng thể đặc hiệu lên bề mặt.

+ Quy trình xét nghiệm định lượng cytokine: Lấy 3ml máu ly tâm tách huyết thanh ở 4°C, tốc độ 4.000 vòng/phút trong 30 phút rồi chia đều vào 2 ống eppendorf loại 1,5 ml và bảo quản liên tục ở -80°C cho đến khi xét nghiệm.

+ Quy trình bảo quản các cytokine: Sau khi ly tâm tách huyết thanh, chia đều vào 2 ống eppendorf loại 1,5 ml. Các ống eppendorf được mã hóa theo bệnh nhân, loại bỏ những mẫu huyết thanh có tan máu. Chuyển ngay các ống eppendorf có huyết thanh bảo quản liên tục ở -80°C cho đến khi xét nghiệm. Quá trình ly tâm tách huyết thanh và bảo quản được tiến hành ở Khoa Sinh học phân tử - BVTUQĐ 108.

+ Phương pháp điều trị: 52 bệnh nhân được chẩn đoán xác định vảy nến thông thường, mức độ vừa và nặng, đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được điều trị bằng uống MTX 2,5mg \times 3 viên/tuần, uống một liều duy nhất vào buổi tối, kết hợp bôi mỡ Salicylic 5%, uống Vitamin 3B \times 2 viên/ngày, Telfast 60mg \times 1 viên/ngày. Thời gian điều trị cho đến khi đạt PASI-75 thì xét nghiệm lại cytokine.

- Các chỉ tiêu đánh giá kết quả điều trị

+ **Xác định mức độ bệnh:** Dựa theo chỉ số PASI. Mức độ nhẹ PASI: < 10, mức độ vừa PASI: 10 - < 20, mức độ nặng PASI: \geq 20

2.3.4. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu thu thập được mã hóa, nhập vào máy tính và xử lý theo chương trình SPSS 12.0, Microsoft Excel 2007. Giá của p tính toán < 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

Bảng 3.1. Phân bố theo nhóm tuổi của bệnh vẩy nến (n=168)

Nhóm tuổi	n	%
20 – 29	12	7,14
30 - 39	23	13,69
40 – 49	43	25,60
50 – 59	41	24,40
60 – 69	31	18,45
≥ 70	18	10,72
Tổng	168	100,0
$\bar{X} \pm SD$	51,5±14,9	

Nhóm tuổi từ 40-49 chiếm cao nhất 25,60%, ≥ 70 là 10,72%.

Bảng 3.2. Phân bố về tuổi khởi phát của bệnh nhân vẩy nến (n=168)

Độ tuổi khởi phát	n	%
15-18	25	14,89
19-<40	73	43,45
≥40	70	41,66
Tổng	168	100,0

Độ tuổi khởi phát bệnh ở tuổi 19-<40 chiếm 43,45%, trên 40 là 41,66%.

Bảng 3.3. Phân bố về thời gian bị bệnh của bệnh nhân vẩy nến (n=168)

Thời gian bị bệnh (năm)	n	%
< 5	55	32,73
5 – 10	63	37,50
> 10	50	29,77
Tổng	168	100,0
$\bar{X} \pm SD$	9 ± 6,76	

Bệnh nhân có thời gian bị bệnh trung bình là $9 \pm 6,76$ năm, trong đó bị bệnh từ 5 đến 10 năm chiếm 37,50%, dưới 5 năm là 32,73%.

Bảng 3.4. Phân bố theo giới của bệnh vẩy nến (n=168)

Giới tính	n	%
Nam	146	86,90
Nữ	22	13,10
Tổng	168	100

Kết quả tại bảng 3.4 cho thấy nam là chủ yếu chiếm 86,90%.

Bảng 3.5. Phân bố bệnh vẩy nến theo nghề nghiệp (n=168)

Nghề nghiệp	n	%
Bộ đội	74	44,04
Công chức, viên chức	68	40,48
Nông dân	16	9,52
Học sinh, sinh viên	10	5,96
Tổng	168	100,0

Bộ đội chiếm nhiều nhất 44,04%, công chức, viên chức 40,48%.

Bảng 3.8. Bệnh kết hợp gặp trong bệnh vẩy nến (n=168)

Các bệnh	Lượt bệnh nhân	%
Rối loạn chuyển hóa lipid	65	38,69
Tăng huyết áp	28	16,67
Đái tháo đường	16	9,52
Loét dạ dày, tá tràng	9	5,36
Bệnh tai-mũi-họng	9	5,36
Bệnh tim	8	4,76
Viêm túi mật	6	3,57
Viêm gan B	4	2,8
Hen phế quản	2	0,12

Rối loạn chuyển hóa lipid chiếm tỷ lệ 38,69%, tăng huyết áp 16,67%.

Bảng 3.6. Tiền sử gia đình bệnh vẩy nến (n = 168)

Tiền sử bị vẩy nến	n	%
Cha	12	7,14
Mẹ	7	4,17
Anh, chị, em ruột	11	6,55
Ông hoặc bà	5	2,98
Tổng	35	20,84

Tiền sử gia đình vẩy nến gặp 20,84%, trong đó gặp nhiều nhất là có bố, mẹ bị vẩy nến chiếm 11,31%.

Bảng 3.9. Yếu tố khởi động ở bệnh vẩy nến (n=168)

Yếu tố khởi động	n	%
Stress	58	34,52
Chấn thương da (vết xước, chấn thương)	13	7,74
Nhiễm khuẩn (xoang, mũi, họng)	8	4,76
Thuốc (kháng sinh, giảm đau)	13	7,74
Thức ăn (thịt chó, gà, hải sản) bia, rượu	48	28,57

Stress chiếm cao nhất 34,52%, tiếp theo là do thức ăn, đồ uống bia, rượu 28,57%.

Bảng 3.10. Vị trí tổn thương lúc khởi phát bệnh (n=168)

Vị trí tổn thương khởi phát bệnh	n	%
Đầu	135	80,36
Chi trên	16	9,53
Lưng	4	2,38
Ngực	3	1,78
Chi dưới	10	5,95
Tổng	168	100,0

Vị trí tổn thương khởi phát gặp chủ yếu vùng da đầu chiếm 80,36%.

Bảng 3.11. Vị trí tổn thương hiện tại (n=168)

Vị trí tổn thương hiện tại	n	%
Đầu	135	80,36
Mặt	30	17,86
Chi trên	143	85,12
Thân mình	152	90,48
Ngực	152	90,48
Chi dưới	143	85,12
Nếp gấp	26	15,48
Khớp	7	4,17

Đa số bệnh nhân có vị trí tổn thương ở thân mình chiếm tỷ lệ 90,48%, chi trên, chi dưới 85,12%, đầu 80,36%, ít nhất là ở nếp gấp 4,17%.

Bảng 3.12A. Các thể lâm sàng vảy nến (n=168)

Thể lâm sàng	n	%
Vảy nến thông thường	142	84,52
Vảy nến thể mũ	9	5,36
Vảy nến đỏ da toàn thân	10	5,95
Vảy nến khớp	7	4,17
Tổng	168	100

Vảy nến thông thường chiếm nhiều nhất 84,52%, vảy nến khớp 4,17%.

Bảng 3.12B. Các thể lâm sàng vảy nến thông thường (n=142)

Thể lâm sàng vảy nến thông thường	n	%
Vảy nến mảng	121	85,21
Vảy nến giọt	12	8,45
Vảy nến đồng tiền	9	6,34
Tổng	142	100,0

Vảy nến mảng chiếm nhiều nhất 85,21%.

Bảng 3.13. Mức độ bệnh vẩy nến thông thường theo PASI (n=142)

Mức độ bệnh	n	%
Nhẹ	18	12,68
Vừa	71	50,00
Nặng	53	37,32
Tổng	142	100,0

Bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ vừa chiếm tỷ lệ cao nhất 50,0%, tiếp đến mức độ nặng 37,32%, mức độ nhẹ 12,68%.

3.2. Kết quả xét nghiệm các cytokine và mối liên quan với kết quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường bằng MTX

Bảng 3.14. Kết quả một số đặc điểm của nhóm NC và NĐC

T	NNC (n = 72)	NĐC (n = 44)	P
Tuổi	53,75 ± 15,44	49,64 ± 9,38	> 0,05
Nam	87,5 % (n=63)	72,28 % (n=34)	> 0,05
Nữ	12,5 % (n=9)	22,72% (n=10)	> 0,05
Mức độ bệnh	Nhẹ (n = 10)	13,89 %	
	Vừa (n = 40)	55,55 %	
	Nặng (n = 22)	30,56 %	
PASI ($\bar{X} \pm SD$)	17,03±7,63		
Thời gian bị bệnh TB ($\bar{X} \pm SD$) (năm)	10,9±9,4		

Tuổi đời và giới tính của nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng là tương đương nhau với $p > 0,05$. Bệnh nhân vẩy nến mức độ vừa chiếm tỷ lệ cao nhất 55,55 %, mức độ nặng 30,56%, mức độ nhẹ 13,89%. Chỉ số PASI trung bình là $17,03 \pm 7,63$ và thời gian bị bệnh trung bình là $10,9 \pm 9,4$ năm.

Bảng 3.15. So sánh nồng độ các cytokine ở bệnh nhân VNTT trước điều trị bằng MTX (n=72) với người khỏe mạnh (NĐC) (n=44)

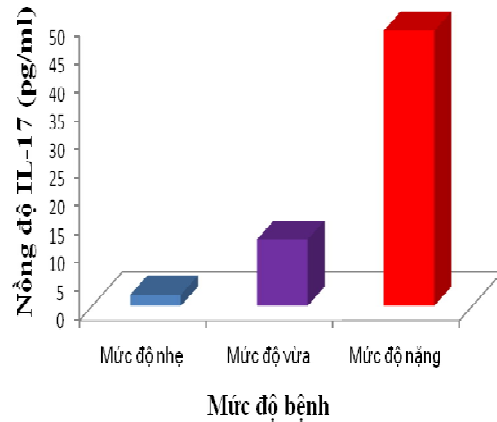
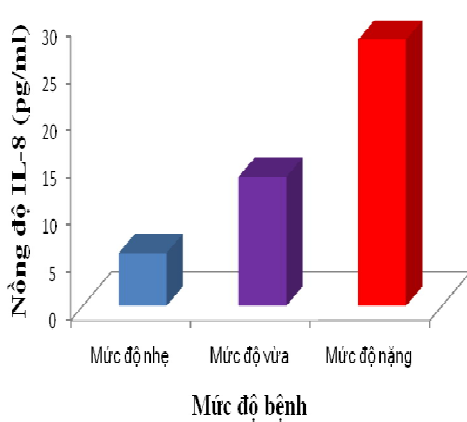
Cytokine	Nhóm NC (n=72)	Nhóm ĐC (n=44)	p
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
IL-2 (pg/ml)	1,07 ± 2,81	0,24 ± 0,95	<0,001
IL-4 (pg/ml)	2,06 ± 0,43	0,36 ± 0,33	<0,001
IL-6 (pg/ml)	6,98 ± 9,43	0,78 ± 1,09	<0,001
IL-8 (pg/ml)	16,93 ± 27,55	3,85 ± 6,20	<0,001
IL-10 (pg/ml)	7,79 ± 4,90	2,77 ± 7,25	<0,001
IL-17 (pg/ml)	21,56 ± 44,84	4,26 ± 12,21	<0,01
IL-23 (pg/ml)	14,98 ± 23,77	10,59 ± 11,18	<0,001
TNF- α (pg/ml)	37,16 ± 133,97	0,08 ± 0,12	<0,001
INF- γ (pg/ml)	77,25 ± 86,50	12,17 ± 2,37	<0,01

Nồng độ các cytokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-23, TNF- α và INF- γ ở 72 bệnh nhân vảy nến thông thường cao hơn nhóm đối chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001 và p<0,01.

Bảng 3.19. Kết quả nồng độ các cytokine theo mức độ bệnh (n=72)

Chỉ số	Mức độ nhẹ (n=10) (1) $\bar{X} \pm SD$	Mức độ vừa (n=40) (2) $\bar{X} \pm SD$	Mức độ nặng (n=22) (3) $\bar{X} \pm SD$	p			
				P _{chung}	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
IL-2 (pg/ml)	0,84±0,01	0,80±0,76	1,65±5,02	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
IL-4 (pg/ml)	2,34±0,01	2,08±0,43	1,89±0,47	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
IL-6 (pg/ml)	10,18±11,31	5,45±6,13	8,32±12,83	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
IL-8 (pg/ml)	5,59±6,59	13,62±19,33	28,11±40,50	<0,01	>0,05	<0,05	<0,01
IL-10 (pg/ml)	7,67±4,80	8,17±5,17	7,13±4,59	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
IL-17 (pg/ml)	1,96±2,63	11,69±24,23	48,42±67,68	<0,05	<0,01	<0,01	<0,001
IL-23 (pg/ml)	0,89±0,01	11,90±21,66	26,99±27,84	<0,01	<0,05	<0,05	<0,01
TNF- α (pg/ml)	37,86±31,35	47,22±176,90	18,56±39,86	<0,05	<0,05	>0,05	<0,01
INF- γ (pg/ml)	12,14±0,01	44,83±55,49	165,79±85,71	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001

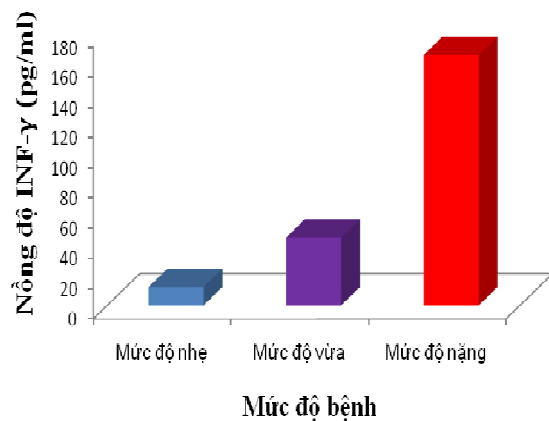
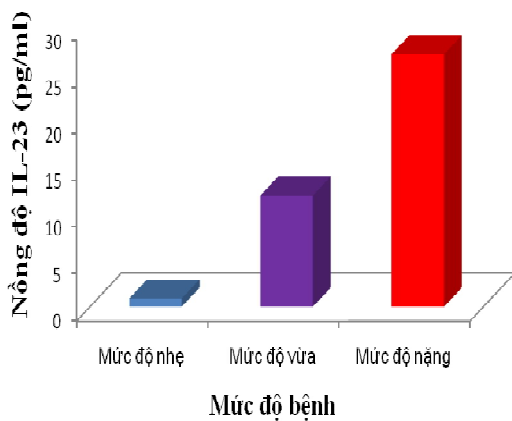
Nồng độ IL-8, IL-17, IL-23 và INF- γ ở bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ nặng cao hơn mức độ vừa, nhẹ ($p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,001$).



Biểu đồ 3.4: Nồng độ IL-8 theo mức độ bệnh (n=72)

Biểu đồ 3.6: Nồng độ IL-17 theo mức độ bệnh (n=72)

Nồng độ IL-8, IL-17 ở bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ nặng cao hơn mức độ vừa và nhẹ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ và $p < 0,05$...



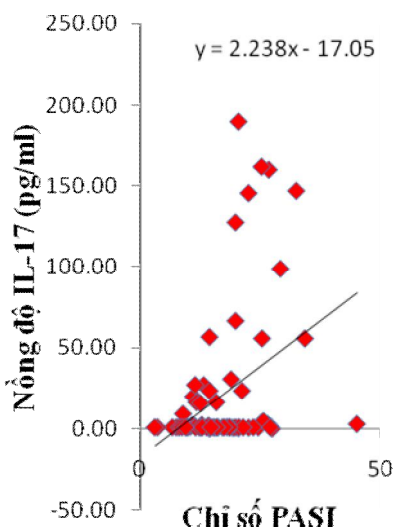
Biểu đồ 3.7: Nồng độ IL-23 theo mức độ bệnh (n=72)

Biểu đồ 3. 9: Nồng độ INF- γ theo mức độ bệnh (n=72)

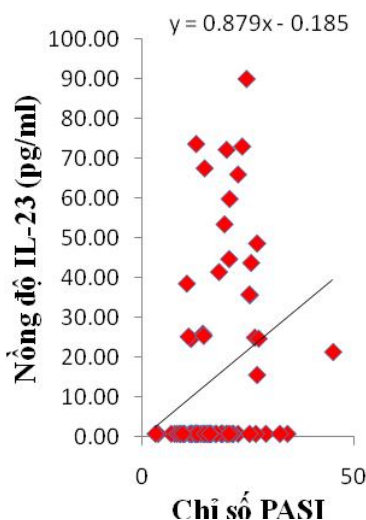
Nồng độ IL-23 ở bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ nặng cao hơn mức độ vừa và nhẹ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ và $p < 0,001$.

Bảng 3.20. Mối liên quan giữa nồng độ các cytokine với chỉ số PASI (n=72)

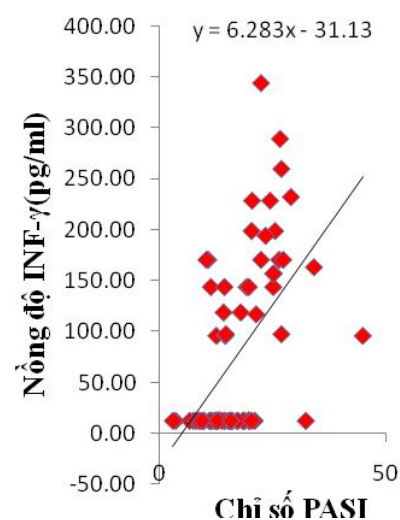
		INF- γ	TNF- α	IL6	IL8	IL17	IL2	IL4	IL10	IL23
PASI	r	0,54	-0,10	-0,02	0,19	0,37	0,03	-0,29	-0,09	0,27
	p	0,00	0,38	0,88	0,11	0,00	0,79	0,01	0,43	0,02



Biểu đồ 3.17. Mối liên quan giữa nồng độ IL-17 với chỉ số PASI



Biểu đồ 3.18. Mối liên quan giữa nồng độ IL-23 với chỉ số PASI

Biểu đồ 3.15. Mối liên quan giữa nồng độ INF- γ với chỉ số PASI

Có mối tương quan thuận giữa nồng độ IL-17, IL-23 và INF- γ với chỉ số PASI với $p < 0,001$, $p < 0,02$ và $p < 0,001$.

Bảng 3.21. So sánh nồng độ các cytokine trước và sau điều trị MTX (n=52)

Cytokine	Trước điều trị (n=52)	Sau điều trị (n=52)	p
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
IL-17 (pg/ml)	23,83 \pm 47,33	5,60 \pm 11,41	<0,05
TNF- α (pg/ml)	40,82 \pm 157,18	13,58 \pm 18,89	<0,05
INF- γ (pg/ml)	96,43 \pm 89,83	67,52 \pm 68,65	<0,05

Ở bệnh nhân vảy nến TT mức độ vừa, nặng sau khi điều trị bằng MTX, nồng độ IL-17, TNF- α và INF- γ thay đổi có ý nghĩa với $p < 0,05$.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và một số yếu tố liên quan bệnh vảy nến

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tại bảng 3.1 cho thấy phần lớn bệnh nhân vảy nến tập trung ở độ tuổi từ 20-60, chiếm 46,44%, trong đó nhóm tuổi từ 40-49 chiếm tỷ lệ 25,60%, 50-59 là 24,40%, 40-49 là 25,60%. Không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả của Đặng Văn Em, nghiên cứu 153 bệnh nhân vảy nến cho thấy, tuổi đời gặp trong bệnh vảy nến chủ yếu từ 20-49 chiếm 69,12% ; Đỗ Tiến Bộ, Đặng Văn Em, tuổi gặp trong bệnh vảy nến thông thường từ 19-40 chiếm 72,60% và sau 40 tuổi là 22,40%. Trên cơ địa di truyền, bệnh có thể khởi phát bất kỳ lúc nào dưới tác động của nhiều yếu tố, ở lứa tuổi 20-60 thường có những thay đổi về hệ thống miễn dịch, nội tiết, dễ bị tác động nhiều bởi các yếu tố môi trường, chấn thương, stress...

Kết quả nghiên cứu bảng 3.2. cho thấy, tuổi khởi phát bệnh ở tuổi 15-18 chiếm 14,89%, 19-<40 chiếm 43,45%, trên 40 là 41,66%. Tuổi khởi phát bệnh chủ yếu trước 40 chiếm 58,34%. Kết quả này phù hợp với các tác giả trong và ngoài nước (Đặng Văn Em, khởi phát trước 40 là 71,89%, Mrowietz 40%).

Kết quả tại bảng 3.3, thời gian bị bệnh trung bình là $9 \pm 6,76$ năm, trong đó thời gian bị bệnh từ 5 đến 10 năm chiếm nhiều nhất 37,50%. Kết quả này phù hợp với nhiều nhận xét vảy nến là bệnh mạn tính, tái phát do tác động của nhiều yếu tố.

Kết quả bảng 3.4 cho thấy nam là chủ yếu chiếm 86,90%. tỷ lệ nam bị vảy nến cao hơn nữ có thể tại địa điểm nghiên cứu, đây là tuyến cuối điều trị của quân đội, nơi nam giới thường cao hơn nữ giới.

Kết quả bảng 3.6 cho thấy, tỷ lệ gặp tiền sử gia đình vảy nến chiếm 20,84%, trong đó bố và mẹ bị vảy nến chiếm 11,31%, anh, chị em ruột 6,55% và ông bà 2,98%. Kết quả này phù hợp với nhận xét của nhiều tác giả về tính gia đình của vảy nến. Chính vì vậy, những người mang cơ địa di truyền, gen cảm thụ, cần có lối sống phù hợp tránh vảy nến xuất hiện.

Kết quả tại bảng 3.8 cho thấy rối loạn chuyển hóa lipid chiếm tỷ lệ cao 38,69%, tiếp đến tăng huyết áp 16,67%, đái tháo đường 9,52%. Kết

quả này phù hợp với nhận xét của nhiều tác giả, ngoài tổn thương ở da, khớp, vảy nến có kèm theo nhiều bệnh lý khác, đặc biệt là hội chứng rối loạn chuyển hóa lipid.

Kết quả tại bảng 3.10 cho thấy, tổn thương da khởi phát bệnh chủ yếu gặp ở vùng da đầu chiếm 80,36%, chi trên 9,53%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả. Kết quả bảng 3.11 cho thấy, tổn thương da hiện tại chủ yếu gặp ở thân mình, ngực chiếm 90,48%, các chi 85,12%, da đầu 80,36%. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả. Theo Đỗ Tiên Bộ (2012), vị trí tổn thương ở thân mình chiếm 100%, các chi 88,7%, da đầu 53,2%. Vị trí tổn thương rất có giá trị trong chẩn đoán bệnh vảy nến. Vị trí tổn thương cần được quan tâm là vị trí tổn thương lúc khởi phát và hiện tại.

Căn cứ vào chỉ số PASI, người ta chia vảy nến thông thường ra 3 mức độ: mức độ nhẹ khi PASI <10; mức độ vừa khi PASI từ 10-<20; mức độ nặng khi PASI ≥20. Kết quả bảng 3.13 cho thấy vảy nến thông thường mức độ vừa chiếm tỷ lệ cao nhất 50,0%, tiếp đến mức độ nặng 37,32%, mức độ nhẹ 12,68%. Thông qua xác định mức độ bệnh để đưa ra chiến lược điều trị phù hợp, đánh giá được hiệu quả điều trị.

4.2. Kết quả xét nghiệm các cytokine và mối liên quan với kết quả điều trị bệnh vảy nến thông thường bằng MTX

4.2.1. Kết quả xét nghiệm các cytokine và mối liên quan với bệnh vảy nến

Chúng tôi tiến hành định lượng các cytokine trên 72 bệnh nhân vảy nến thông thường, trong đó mức độ nhẹ (PASI<10) chiếm 13,89%, mức độ vừa (PASI từ 10-<20) chiếm 55,55%, mức độ nặng (PASI ≥ 20) chiếm 30,56%, chỉ số PASI trung bình $17,03 \pm 7,63$, thời gian bị bệnh trung bình là $10,9 \pm 9,4$ năm. Tuổi đời, giới tính ở bệnh nhân vảy nến thông thường tương đương với nhóm ĐC là người khỏe mạnh với $p > 0,05$.

Kết quả xét nghiệm cytokine IL-2 mối liên quan với bệnh vảy nến: Kết quả tại bảng 3.15 cho thấy nồng độ IL-2 ($1,07 \pm 2,81$ pg/ml) ở nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng ($0,24 \pm 0,95$ pg/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của một số tác giả như Takahashi và Ragab, nồng độ IL-2 tăng cao trong huyết thanh bệnh nhân vảy nến. Trong vảy nến, IL-

2 được tiết ra từ các tế bào NK, Th1, receptor của IL-2 là IL-2R, kích thích tăng trưởng tế bào T, NK, tăng cường hóa ứng động bạch cầu và gây ngứa. Không có mối tương quan giữa nồng độ IL-2 với chỉ số PASI với $r=0,03$, $p<0,79$. Chưa có nghiên cứu nào đánh giá mối liên quan giữa IL-2 với chỉ số PASI.

Kết quả xét nghiệm cytokine IL-8 mối liên quan với bệnh vẩy nến: Kết quả bảng 3.15 cho thấy nồng độ IL-8 ở nhóm nghiên cứu ($16,93 \pm 27,55$ pg/ml) cao hơn nhóm chứng ($3,85 \pm 6,20$ pg/ml) có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Pietrzak, Jacob và Zalewska. Kết quả tại bảng 3.19, biểu đồ 3.4 cho thấy nồng độ IL-8 ở nhóm bệnh mức độ nặng cao hơn mức độ vừa, nhẹ; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,01$. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận xét của nhiều tác giả IL-8 tăng trong huyết thanh bệnh nhân vẩy nến và có liên quan đến mức độ bệnh, có thể sử dụng để xác định mức độ bệnh. Kết quả tại bảng 3.20, biểu đồ 3.13 cho thấy, không có mối tương quan giữa nồng độ IL-8 với chỉ số PASI ($r=0,19$, $p<0,11$). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Arican. Trong bệnh vẩy nến các tế bào biểu mô sừng tiết ra IL-8. IL-8 hoạt hoá, làm di chuyển các tế bào lympho T, NK và bạch cầu, thoái hoá bạch cầu hạt. Ngoài ra, IL-8 có vai trò quan trọng trong kết dính tế bào, là con đường thông thường cuối cùng qua IL-1 và TNF- α dẫn đến tăng biểu hiện của ICAM-1.

Kết quả xét nghiệm cytokine IL-17 mối liên quan với bệnh vẩy nến: Kết quả tại bảng 3.15 cho thấy nồng độ IL-17 ở nhóm nghiên cứu cao ($21,56 \pm 44,84$ pg/ml) hơn nhóm chứng ($4,26 \pm 12,21$ pg/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,01$. Kết quả bảng 3.19, biểu đồ 3.6 cho thấy nồng độ IL-17 ở nhóm bệnh mức độ nặng cao hơn mức độ vừa, nhẹ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Có mối liên quan giữa nồng độ IL-17 với chỉ số PASI với $r = 0,37$; $p<0,01$ (bảng 3.20, biểu đồ 3.17), IL-17 với IL-4 với $r = 0,25$; $p<0,001$ (biểu đồ 3.21), IL-17 với INF- γ với $r = 0,27$; $p<0,02$ (biểu đồ 3.26). Mối liên quan giữa IL-17 và INF- γ là phù hợp với cơ chế bệnh sinh vẩy nến, sau khi INF- γ được tiết ra, nó kích thích tế bào tua sản xuất ra IL-23, IL-23 kích thích Th17 sản xuất ra IL-17. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của Zhang và Yilmaz, là

nồng độ IL-17 trong huyết thanh bệnh nhân vẩy nến liên quan có ý nghĩa với chỉ số PASI. Trong cơ chế bệnh sinh bệnh vẩy nến, khi tế bào tua được hoạt hóa, sản xuất chủ yếu ra IL-23, kích thích Th17 sản xuất ra IL-17, IL-17 có thể gián tiếp gây tăng gai, tăng sừng, viêm thượng bì, trung bì, gây hiện tượng hóa ứng động bạch cầu.

Kết quả xét nghiệm cytokine IL-23 mối liên quan với bệnh vẩy nến: Kết quả bảng 3.15 cho thấy, nồng độ IL-23 ở nhóm nghiên cứu ($14,98 \pm 23,77$ pg/ml) cao hơn nhóm chứng ($10,59 \pm 11,18$ pg/ml) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$; nồng độ IL-23 ở nhóm bệnh mức độ nặng cao hơn nhóm bệnh mức độ vừa, nhẹ với $p < 0,01$ (bảng 3.19 và biểu đồ 3.7). Có mối liên quan giữa nồng độ IL-23 với chỉ số PASI (bảng 3.20, biểu đồ 3.18) với $r = 0,27$, $p < 0,02$, giữa IL-23 với INF- γ (biểu đồ 3.23) với $r = 0,61$, $p < 0,001$). Có rất ít nghiên cứu về sự thay đổi nồng độ IL-23 trong bệnh vẩy nến cũng như liên quan với mức độ bệnh. Theo Stoma, nồng độ IL-23 ở bệnh nhân vẩy nến cao hơn nhóm chứng, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p < 0,094$. IL-23 được chỉ ra là đóng vai trò trung gian gây tăng sản các tế bào thượng bì, ly gai, tăng sừng thông qua TNF- α và IL-20R2.

Kết quả xét nghiệm cytokine TNF- α mối liên quan với bệnh vẩy nến: Kết quả tại bảng 3.15 cho thấy, nồng độ TNF- α ở nhóm nghiên cứu ($37,16 \pm 133,97$ pg/ml) cao hơn nhóm chứng ($0,08 \pm 0,12$ pg/ml) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Biểu đồ 3.8 cho thấy nồng độ TNF- α ở bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ nhẹ cao hơn mức độ nặng. Sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$. Không có mối liên quan giữa TNF- α với chỉ số PASI (bảng 3.20, biểu đồ 3.16). Có mối tương quan tuyến tính giữa nồng độ TNF- α và IL-6 với $r = 0,38$, $p < 0,001$ (bảng 3.20, biểu đồ 3.19). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của Mussi, Mohammad nồng độ TNF- α trong huyết thanh bệnh nhân vẩy nến cao hơn nhóm chứng. Nghiên cứu của Arican, cho thấy nồng độ TNF- α trong huyết thanh bệnh nhân vẩy nến tăng cao và không có liên quan chỉ số PASI với $r = -0,29$, $p < 0,12$. Trong bệnh vẩy nến, TNF- α có khả năng kích thích sản xuất một số cytokine tiền viêm thông qua hoạt hóa tế bào lympho T hoặc tế bào thượng bì. TNF- α tác động trực tiếp vào CK6 (cytokeratin 6), một marker hoạt hóa và tăng sản tế bào thượng bì. Mặt khác, TNF- α kích thích

các tế bào trình diện KN (APCs) tiết ra IL-23, tăng đáp ứng của Th17. TNF- α làm tăng sản và thâm nhiễm các tế bào lympho T tại chỗ và các tế bào viêm khác.

Kết quả xét nghiệm cytokine INF- γ mối liên quan với bệnh vẩy nến: Kết quả bảng 3.15 cho thấy nồng độ INF- γ ở nhóm nghiên cứu ($77,25 \pm 86,50$ pg/ml) cao hơn nhóm chứng ($12,17 \pm 2,37$ pg/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Nồng độ INF- γ ở bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ nặng cao hơn mức độ vừa, nhẹ (bảng 3.19, biểu đồ 3.9) với $p < 0,001$. Có mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ INF- γ với chỉ số PASI với $r = 0,54$, $p < 0,001$ (bảng 3.20, biểu đồ 3.15). Có mối liên quan giữa nồng độ INF- γ với IL-17, IL-4 và IL-23. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Jacob nồng độ INF- γ trong huyết thanh bệnh nhân vẩy nến cao hơn so với nhóm chứng. Nghiên cứu của Arican là INF- γ trong huyết thanh bệnh nhân vẩy nến cao hơn nhóm chứng, liên quan có ý nghĩa với chỉ số PASI. INF- γ kích thích sản xuất nhiều yếu tố tiền viêm như IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, TNF. INF- γ còn kích thích tế bào tua sản xuất IL-1, IL-23, IL-23, kích thích Th17 sản xuất IL-22.

Kết quả bảng 3.16, bảng 3.17, bảng 3.18 cho thấy, không có sự khác biệt về nồng độ IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-23, TNF- α và INF- γ theo giới tính, tuổi đời, thời gian bị bệnh với $p > 0,05$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của Arican, không có mối liên quan giữa tuổi, giới với nồng độ cytokine.

4.2.3. Kết quả xét nghiệm các cytokine trước và sau điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ vừa, nặng bằng MTX

Kết quả tại bảng 3.21, bảng 3.22, bảng 3.23 cho thấy, sau điều trị bằng MTX với PASI > 75, phần lớn nồng độ các cytokine giảm nhưng chỉ có IL-17, TNF- α và INF- γ giảm có ý nghĩa. Nhưng ở mức độ vừa chỉ có TNF- α giảm có ý nghĩa thống kê, còn mức độ nặng cả IL-17, TNF- α và INF- γ đều đã giảm có ý nghĩa thống kê. Bên cạnh tác dụng ức chế miễn dịch, MTX còn có tác dụng chống viêm thông qua Adenosine. MTX ức chế AICAR, một chất xúc tác giai đoạn cuối cùng tổng hợp purin, dẫn đến tăng Adenosin nội bào và ngoại bào (một nucleotid của purin. Adenosin có

tác dụng chống viêm mạnh thông qua một số các tế bào đích khác nhau. Adenosin ức chế quá trình oxy hóa của bạch cầu, hóa ứng động bạch cầu, giảm hoạt tính mảnh C5a, ức chế hoạt tính của leucotrien B₄, giảm tiết nhiều cytokine như IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-23, TNF- α của bạch cầu đơn nhân, đại thực bào. Người ta tìm thấy các receptor của Adenosin trên các tế bào nội mạch, có thể đây là đích tác dụng chống viêm của Adenosin. Nghiên cứu của Ameglio cho thấy, nồng độ TNF- α giảm đáng kể sau điều trị có hiệu quả bệnh nhân vẩy nến bằng UVB ; Mussi cho thấy sau điều trị TNF- α và PASI đều giảm đáng kể. Nghiên cứu của Elango cho thấy, nồng độ IL-6 và chỉ số PASI giảm có ý nghĩa khi điều trị bằng MTX liều 7,5 mg/tuần ở bệnh nhân vẩy nến thông thường. MTX ức chế miễn dịch, chống viêm thông qua Adenosin, giảm tiết nhiều cytokine tiền viêm, điều chỉnh rối loạn miễn dịch trong vẩy nến. Chưa có tác giả nào đề cập đến cơ chế tác động của MTX làm thay đổi nồng độ INF- γ , nhưng có thể thông qua ức chế miễn dịch, ức chế tăng sản các tế bào, trong đó có tế bào làm giảm tiết INF- γ . Các đáp ứng điều trị với MTX ở bệnh nhân vẩy nến có thể được nhìn thấy ở cả cấp độ lâm sàng và phân tử.

KẾT LUẬN

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

1.1. Một số yếu tố liên quan

- Tuổi hay gặp từ 20-60 chiếm 46,44%.
- Tuổi khởi phát bệnh chủ yếu dưới 40 tuổi chiếm 58,34%.
- Thời gian bị bệnh từ 5-10 năm chiếm 37,50%.
- Bệnh gặp chủ yếu ở nam giới chiếm 86,90%, nữ giới 13,10%.
- Nghề nghiệp bộ đội 44,04%, công chức, viên chức 40,48%,
- Tiền sử gia đình bị bệnh vẩy nến chiếm 20,84%, trong đó bố và mẹ chiếm bị vẩy nến chiếm 11,31%.
- Bệnh gặp chủ yếu vào mùa rét chiếm 66,66%.
- Stress gặp 34,87%.
- Chấn thương da, xây xát da chiếm 1,69%.

- Nhiễm khuẩn mũi, họng chiếm 4,62%.
- Khởi phát do thuốc gặp 7,69%, trong đó chủ yếu là thuốc kháng sinh, giảm đau.
- Thức ăn, đồ uống gặp 28,72%.
- Bệnh kết hợp gặp chủ yếu là rối loạn chuyển hóa lipid chiếm 38,69%, tăng huyết áp 16,67%.

1.2. Đặc điểm lâm sàng

- Tổn thương khởi phát đa số ở da đầu chiếm 80,36%.
- Tổn thương hiện tại gặp chủ yếu ở thân mình, ngực chiếm 90,48%, các chi 85,12%, da đầu 80,36%.
- Hình thái lâm sàng: vảy nền thông thường chiếm chủ yếu 84,52%, trong đó 50,0% mức độ vừa, 37,32% mức độ nặng, 12,68% mức độ nhẹ.

2. Kết quả xét nghiệm các cytokine và mối liên quan với kết quả điều trị bệnh vảy nền thông thường bằng MTX

- Nồng độ các cytokine bao gồm IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-23, TNF- α và INF- γ ở bệnh vảy nền thông thường cao hơn nhóm đối chứng (người khỏe). Không có sự liên quan giữa nồng độ cytokine với giới tính, tuổi đời, thời gian bị bệnh.

- Nồng độ IL-17, IL-23, INF- γ tăng huyết thanh bệnh nhân vảy nền, liên quan có ý nghĩa với chỉ số PASI.

- Nồng độ IL-8, INF- γ tăng trong huyết thanh bệnh nhân vảy nền, liên quan với mức độ bệnh.

- Có mối liên quan giữa nồng độ giữa IL-4 với IL-6 và IL-17; giữa TNF- α với IL-10 và IL-6; giữa IL-10 và IL-6; giữa INF- γ với IL-4, IL-17, IL-23.

- Sau khi điều trị bằng MTX với PASI >75, phần lớn nồng độ các cytokine giảm nhưng chỉ có IL-17, TNF- α và INF- γ giảm có ý nghĩa. Nhưng ở mức độ vừa chỉ có TNF- α giảm có ý nghĩa thống kê, còn mức độ nặng cả IL-17, TNF- α và INF- γ đều đã giảm có ý nghĩa thống kê.

KIẾN NGHỊ

- Bệnh vẩy nến khởi phát hay vượng bệnh do tác động của nhiều yếu tố môi trường như chấn thương tâm lý, chấn thương da, một số thuốc, khí hậu thời tiết, thức ăn, rượu, thuốc lá..Do vậy, bệnh nhân cần tư vấn đầy đủ trước khi bước vào chiến lược điều trị bệnh.

- Nồng độ IL-17, TNF- α và INF- γ như là những marker góp phần chẩn đoán và đánh giá kết quả điều trị.

- Cần tiếp tục điều trị duy trì mặc dù đã đạt PASI>75 mới hy vọng duy trì kéo dài bệnh bệnh ổn định.