

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ KIM CÚC

**MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ MRGPRX2 HUYẾT THANH
VÀ MỘT SỐ CHẤT CHỦ VẬN VỚI MỨC ĐỘ NẶNG VÀ ĐÁP ỨNG
ĐIỀU TRỊ CỦA BỆNH MÀY ĐAY MẠN TÍNH TỰ PHÁT**

Ngành: Da Liễu

Mã số : 9720107

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2026

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Phạm Thị Lan
2. TS. Vũ Nguyệt Minh

Phản biện 1: PGS.TS. Hoàng Thị Lâm

Phản biện 2: PGS.TS. Lê Thái Vân Thanh

Phản biện 3: PGS.TS. Nguyễn Thanh Bình

Luận án sẽ bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Trường, tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi 14 giờ00, ngày 02 tháng 07 năm 2026

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia
- Đại học Y Hà Nội

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Tính thời sự của đề tài

Mày dầy mạn tính tự phát (MĐMTTP) vẫn là một thách thức trong y học bởi diễn biến bệnh kéo dài, không thể dự báo trước sự xuất hiện của tổn thương và chưa có thuốc điều trị khỏi bệnh. Cơ chế bệnh sinh của MĐMTTP phức tạp với vai trò trung tâm của tế bào mast. Sự giải hạt của tế bào này dẫn đến giải phóng histamin và các chất trung gian viêm khác gây kích thích thần kinh cảm giác, giãn mạch, thoát huyết tương và hóa ứng động các tế bào khác vào da. Thuốc kháng histamin H1 thế hệ 2 (second-generation H1 antihistamines: sgAH1) là thuốc điều trị nền cho tất cả các bước trong MĐMTTP và là thuốc chủ đạo của bậc điều trị thứ nhất. Phân tích cộng gộp cho thấy tỉ lệ đáp ứng với sgAH1 liều chuẩn chỉ là 39% và liều cao (gấp 4 lần) là 60%. Những người bệnh kháng trị với sgAH1 là đối tượng của các thử nghiệm lâm sàng về các thuốc mới trong MĐMTTP. Nổi bật trong các sgAH1 là bilastin với nhiều điểm mạnh, hiệu quả cao và ít tác dụng phụ hơn các sgAH1 khác như cetirizin, levocetirizin và fexofenadin.

MRGPRX2 (Mas-related G protein-coupled receptor X2) là một thụ thể hoạt hóa trên màng tế bào mast và là một trong các đích nhắm tới của các thử nghiệm lâm sàng về thuốc mới trong điều trị MĐMTTP kháng trị với sgAH1. Sự phát hiện ra MRGPRX2 đã mở ra những hiểu biết mới về sinh bệnh học tế bào mast, đặc biệt là con đường giải hạt không phụ thuộc IgE. Các chất chủ vận nội sinh của MRGPRX2 trong MĐMTTP đã được chứng minh bao gồm các protein của bạch cầu ái toan (EPO: Eosinophil Peroxidase, MBP: Major Basic Protein) và peptid thần kinh là chất P (SP: Substance P). Một số nghiên cứu trên thể giới cho thấy sự biểu hiện của MRGPRX2 trên màng tế bào mast ở da và nồng độ các chất chủ vận của nó (SP, MBP, EPO) tăng lên trong huyết thanh và/hoặc trong da của người bệnh MĐMTTP và có mối tương quan với mức độ nặng của bệnh. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào xác định mối liên quan giữa nồng độ huyết thanh của MRGPRX2 với SP, MBP, EPO cũng như đáp ứng điều trị bằng sgAH1 (cụ thể là bilastin) trong MĐMTTP.

Tại Việt Nam, cho đến nay chưa có một nghiên cứu nào tìm hiểu về vai trò của MRGPRX2, SP, MBP và EPO trong MĐMTTP nói chung và mối tương quan giữa nồng độ các chất này với mức độ hoạt động bệnh và đáp ứng điều trị nói riêng. Điều này dẫn đến một nhóm người bệnh MĐMTTP, đặc biệt là nhóm MĐMTTP nặng và/hoặc kháng trị với sgAH1 chưa tìm được nguyên nhân cũng như chưa có phương án điều trị hiệu quả. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài “*Mối tương quan giữa nồng độ MRGPRX2 huyết thanh và một số chất chủ vận với mức độ nặng và đáp ứng điều trị của bệnh mày dầy mạn tính tự phát*” với các mục tiêu:

1. Xác định mối tương quan giữa nồng độ MRGPRX2, SP, MBP và EPO huyết thanh với mức độ nặng của bệnh MĐMTTP.
2. Xác định mối tương quan giữa nồng độ MRGPRX2, SP, MBP và EPO huyết thanh với đáp ứng điều trị bằng bilastin trong nhóm MĐMTTP nặng.

2. Những đóng góp mới của luận án

- Nồng độ MRGPRX2 và SP huyết thanh ở nhóm MĐMTTP nặng cao hơn

so với nhóm không nặng và có mối tương quan thuận với điểm hoạt động bệnh UAS7. Trên người bệnh Việt Nam, điểm cắt tối ưu để xác định MĐMTTP nặng đối với nồng độ MRGPRX2, SP huyết thanh tương ứng là 11,67ng/mL và 97,66 pg/mL với độ nhạy là 75,0% - 66,7% và độ đặc hiệu là 91,7%- 58,3%. Hồi quy logistic cũng cho thấy hai ngưỡng cut off của nồng độ hai chất này là yếu tố nguy cơ độc lập dự báo MĐMTTP nặng, OR tương ứng là 48,21 CI95% 13,00–178,82 và 3,19 CI95% 1,1–9,24. Nồng độ huyết thanh của EPO và MBP đều không có sự khác biệt giữa nhóm MĐMTTP nặng và không nặng, cũng như không có mối tương quan với điểm UAS7.

- Nồng độ huyết thanh của MRGPRX2, SP, EPO và MBP ban đầu không phải là yếu tố dự báo đáp ứng điều trị trong nhóm MĐMTTP nặng. Nồng độ MRGPRX2 huyết thanh không thay đổi sau 2 tháng điều trị bằng bilastin, trong khi đó nồng độ SP, EPO và MBP lại có xu hướng giảm nhưng ở các nhóm khác nhau: SP giảm ở nhóm đáp ứng hoàn toàn còn EPO và MBP giảm ở nhóm đáp ứng kém.

3. Bố cục của luận án

Luận án gồm 117 trang, trong đó phần đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 31 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 20 trang, kết quả nghiên cứu 29 trang, bản luận 32 trang, kết luận 2 trang và kiến nghị 1 trang. Luận án có 14 bảng, 20 hình, và 27 biểu đồ; 186 tài liệu tham khảo.

Nghiên cứu sinh có 03 bài báo đã đăng trên các tạp chí chuyên ngành có uy tín, trong đó có 01 bài báo Tiếng Việt, 02 bài báo Tiếng Anh.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về mày đay mạn tính tự phát

1.1.1. Định nghĩa

MĐMTTP là tình trạng đặc trưng bởi sự xuất hiện của sẩn phù hoặc phù mạch hoặc cả hai, kéo dài trên 6 tuần mà không xác định được yếu tố khởi phát đặc hiệu. Các triệu chứng của MĐMTTP có thể xảy ra hàng ngày hoặc tái diễn từng đợt. MĐMTTP có thể đơn thuần (70-90%) hoặc đồng mắc với mày đay mạn tính cảm ứng (10-30%).

1.1.2. Dịch tễ

MĐMTTP có thể gặp ở cả hai giới với bất kì độ tuổi nào. Độ tuổi khởi phát hay gặp nhất thường là 30-50 tuổi với tỉ lệ nữ giới chiếm ưu thế. Tỉ lệ hiện mắc của MĐMTTP trên thế giới là 0,5–1%, đặc biệt là các nước châu Á như Trung Quốc, Hàn Quốc, tỉ lệ này lên đến 1,5–3%.

1.1.3. Diễn biến

Hầu hết người bệnh (NB) MĐMTTP có thời gian diễn biến bệnh từ 1–4 năm. Tỉ lệ thoái lui tự nhiên tăng dần theo thời gian, tương ứng sau 1 năm, 5 năm và 20 năm là 17%, 45%, 73%. Tuy nhiên, tỉ lệ tái phát có thể lên đến gần 30%.

1.1.4. Cơ chế bệnh sinh

Tế bào mast tại da là tế bào hiệu ứng chính của MĐMTTP. Sự giải phóng của tế bào này dẫn đến kích thích cảm giác thần kinh, giãn mạch, thoát mạch và thu hút bạch cầu ái kiềm (BCAK), bạch cầu ái toan (BCAT) và tế bào lympho T, biểu hiện

trên lâm sàng là sẩn phù, ngứa và phù mạch.

Có hai con đường giáng hạt tế bào mast: con đường phụ thuộc IgE (chiếm khoảng 60%) và con đường không phụ thuộc IgE (chiếm khoảng 40%). Con đường phụ thuộc IgE được khởi phát bằng cách kích hoạt FcεRI (thụ thể có ái lực cao với IgE). Con đường không phụ thuộc IgE được khởi phát thông qua kích hoạt các thụ thể hoạt hóa khác như MRGPRX2, C5aR, Protease activated receptor 1 và 2 (PAR1, PAR2), thụ thể với chất hóa ứng động và các thụ thể với cytokin. Không chỉ có sự khác biệt về thụ thể hoạt hóa trên màng tế bào, hai con đường giáng hạt tế bào mast còn có sự khác biệt về tín hiệu dẫn truyền nội bào, thời gian đáp ứng, số lượng, kích thước và nội dung chất trung gian viêm được giải phóng từ các hạt trong bào tương. Hiện tại, các nhà khoa học vẫn chưa tìm ra yếu tố chính gây kích hoạt tế bào mast trong giai đoạn khởi phát của MĐMTTP và chưa xác định được thụ thể chính nào trên màng tế bào này tham gia vào toàn bộ quá trình diễn biến của bệnh.

1.1.5. Mức độ hoạt động bệnh

Trong MĐMTTP, đa số NB (>90%) có sẩn phù nhưng chỉ có khoảng 6% có phù mạch đơn thuần nên các nghiên cứu đánh giá diễn hoạt động bệnh và mức độ nặng của bệnh chủ yếu dựa trên điểm UAS7 (Urticaria Activity Score over 7 days). UAS7 phản ánh mức độ hoạt động của sẩn phù trong 7 ngày liên tục, được tính dựa trên 2 chỉ số là sẩn phù và ngứa, chia thành 5 cấp độ: không hoạt động (UAS7=0), rất nhẹ (UAS7=1–6), nhẹ (UAS7=7–15), trung bình (UAS7=16–27) và nặng (UAS7=28–42). Tuy nhiên, để phân nhóm đơn giản hơn, một số nghiên cứu chỉ chia UAS7 thành 2 nhóm là không nặng (UAS7 ≤ 27) và nặng (UAS7 ≥ 28).

1.1.6. Điều trị

Hiện tại chưa có thuốc điều trị khỏi MĐMTTP. Mục tiêu điều trị vẫn là kiểm soát hoàn toàn triệu chứng cho đến khi bệnh thoái lui một cách tự nhiên. Điều trị dựa trên khuyến cáo của các tổ chức lớn như *EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI* với ba bậc gồm sgAH1, Omalizumab và Ciclosporin. Thay đổi bậc điều trị dựa trên mức độ kiểm soát bệnh bằng thang điểm UCT (Urticaria Control Test).

Với bậc điều trị thứ 1, tỉ lệ NB MĐMTTP kiểm soát được bệnh bởi sgAH1 liều chuẩn và liều cao tương ứng là 39%–60%. NB MĐMTTP kháng trị với sgAH1 chính là đối tượng nghiên cứu cho các thử nghiệm lâm sàng thuốc mới. Với bậc 2 (Omalizumab) và bậc 3 (Ciclosporin) tỉ lệ NB kiểm soát được bệnh khoảng 70%.

1.1.7. Điều trị MĐMTTP bằng bilastin

Nổi bật trong các sgAH1 là bilastin. Cùng cơ chế tác động vào thụ thể histamin H1 như các AH1 khác (hoạt động như chất chủ vận nghịch đảo với thụ thể H1, gắn kết tại vị trí khác vị trí gắn của histamin trên thụ thể H1 để giữ thụ thể này ở trạng thái bất hoạt) nhưng ái lực của bilastin với thụ thể histamin H1 cao hơn, góp phần làm tăng hiệu quả kháng histamin của thuốc. Tỉ lệ ức chế sẩn phù được tạo ra bởi tiêm trong da histamin trên người khỏe mạnh của bilastin cao hơn desloratadin và rupatadin (tương ứng là 83%, 38% và 37%). Trên NB MĐMTTP, trong các thử nghiệm đối đầu, bilastin cũng cho hiệu quả ức chế sẩn phù và ngứa cao hơn cetirizin, levocetirizin và fexofenadin. Ngay cả trong các trường hợp NB

MĐMTTP kháng trị với các sgAH1 khác, bilastin cũng được ghi nhận đem lại hiệu quả nhất định.

Bilastin hấp thu nhanh qua đường uống, gần như không chuyển hóa qua gan và bài tiết rất ít qua thận, tỉ lệ gắn với thụ thể H1 thần kinh trung ương thấp nhất trong các sgAH1. Do đó, tác dụng phụ của bilastin lên thần kinh trung ương (gây buồn ngủ) ngay trong trường hợp sử dụng liều cao cũng thấp nhất, bilastin là một trong ít các sgAH1 có thể được chỉ định cho NB làm các công việc đòi hỏi sự tập trung cao (vận hành máy móc, lái xe...).

1.2. Mas-related G protein-coupled receptors X2 (MRGPRX2)

1.2.1. Nguồn gốc và lịch sử phát hiện

MRGPRX2 thuộc họ MRGPRs, đặc trưng cho loài linh trưởng và con người, được phát hiện lần đầu vào năm 2001. Năm 2011, MRGPRX2 được ghi nhận là biểu hiện chủ yếu trên màng tế bào mast da người. Năm 2014, MRGPRX2 được chứng minh là thụ thể hoạt hóa quan trọng của con đường giải phóng hạt tế bào mast không phụ thuộc IgE trong MĐMTTP.

1.2.2. Cấu trúc của MRGPRX2 và các con đường dẫn truyền tín hiệu liên quan

MRGPRX2 là một protein có độ dài 330 axit amin được chia thành 3 phần: miền ngoại bào (extracellular: EC) với đầu N tận, 7 chuỗi xuyên màng TM (transmembrane) liên kết với 3 vòng ngoại bào ECL1, ECL2, ECL3 (extracellular loops); 3 vòng nội bào ICL1, ICL2, ICL3 (intracellular loops) và miền nội bào (intracellular: IC) với đầu C tận. EC và phần TM gần EC có sự đa dạng về cấu trúc và chịu trách nhiệm liên kết với các phối tử. TM3–6 tạo túi phụ thứ nhất có tính axit, tích điện âm làm cho MRGPRX2 dễ dàng liên kết với các phối tử cation của nó. TM1–3 và TM6–7 tạo túi phụ thứ hai kỵ nước. IC và phần TM gần IC tham gia vào quá trình hoạt hóa protein G, từ đó tạo tín hiệu hạ lưu trong tế bào.

Mặc dù cùng sử dụng một số protein kinase nội bào như ERK $\frac{1}{2}$, P38 và P3K như con đường giải phóng hạt tế bào mast qua FcεRI, sự giải phóng hạt tế bào mast qua MRGPRX2 xảy ra nhanh hơn, các hạt được giải phóng có kích thước nhỏ và đồng đều. Ngoài ra, bản thân MRGPRX2 có cơ chế tự giải miễn cảm. Một số phối tử khi gắn vào thụ thể này có khả năng thu hút β -arrestin 1, β -arrestin 2, từ đó gây nội bào hóa thụ thể MRGPRX2, giảm giải phóng hạt tế bào mast theo cơ chế MRGPRX2.

1.2.3. Chức năng sinh lý và bệnh lý

Đặc trưng của MRGPRX2 là tính đặc hiệu thấp và ái lực thấp, có khả năng kết hợp được rất nhiều chất chủ vận nội sinh và ngoại sinh với cấu trúc đa dạng. Sự hoạt hóa tế bào mast da người thông qua sự gắn kết của MRGPRX2 với các chủ vận tương ứng, liên quan đến cơ chế bảo vệ vật chủ; phản ứng giả dị ứng; bệnh viêm mạn tính như MĐMTTP, viêm da cơ địa, hen phế quản, ngứa không do histaminergic; viêm thần kinh và đau do viêm...

1.2.4. Các nghiên cứu về MRGPRX2 trong MĐMTTP

Vai trò của MRGPRX2 trong MĐMTTP được khẳng định đầu tiên vào năm 2014 bởi nghiên cứu của Fujisawa và cs. Nghiên cứu này đã chứng minh có sự tăng biểu hiện của MRGPRX2 trên màng tế bào mast da người trên các mẫu sinh thiết tổn thương sẩn phù của NB MĐMTTP kháng trị với các liệu pháp thông thường so với nhóm khỏe mạnh. Nghiên cứu của Shtessel và cs năm 2021 ghi nhận phản ứng

da (sần phù, ngứa) của NB MĐMTTP rất nhẹ (US7 trung bình là 0,5 điểm) tăng lên so với nhóm khỏe mạnh do hoạt hóa MRGPRX2. Nghiên cứu mới nhất năm 2025 của Ye và cs tập trung vào vai trò của đột biến MRGPRX2 trong MĐMTTP: chỉ có đột biến tại vị trí 185A>G làm tăng chức năng và tăng biểu hiện MRGPRX2 trên màng tế bào mast, đồng thời làm tăng nồng độ MRGPRX2 huyết thanh và tăng mức độ hoạt động bệnh MĐMTTP.

Về nồng độ MRGPRX2 huyết thanh trong MĐMTTP, hiện tại có 3 nghiên cứu trên thế giới với các kết quả chưa có sự thống nhất. Thứ nhất là chưa có sự thống nhất về sự khác biệt nồng độ MRGPRX2 huyết thanh giữa nhóm MĐMTTP nặng và nhóm chứng khỏe mạnh. Thứ hai là chưa có sự thống nhất về sự khác biệt nồng độ MRGPRX2 huyết thanh giữa nhóm MĐMTTP nặng và nhóm không nặng. Một trong các lí do dẫn tới sự chưa thống nhất đó là mốc tính điểm UAS7 ở nhóm MĐMTTP tại thời điểm ngừng thuốc và đang dùng thuốc điều trị, chủ yếu là sgAH1. Hiện tại chưa có nghiên cứu nào đánh giá sự thay đổi nồng độ MRGPRX2 huyết thanh sau điều trị bằng sgAH1 để giải thích cho sự khác biệt về kết quả giữa các nghiên cứu trên.

1.3. Chất P

1.3.1. Nguồn gốc

Chất P (SP: substance P) là một peptid thần kinh với cấu tạo 11 axit amin, được bài tiết ở tận cùng của thần kinh cảm giác đặc hiệu bởi các yếu tố kích thích như leukotrienes, prostaglandins và histamin.

1.3.2. Vai trò sinh lý và bệnh lý

SP đóng vai trò như một chất trung gian quan trọng trong nhiều quá trình sinh lý của cơ thể như tín hiệu đau, điều hòa phản ứng viêm, cơ chế bảo vệ vật chủ và lành vết thương thông qua các thụ thể đặc hiệu của nó là NK-1R (neurokinin-1 receptor) và MRGPRX2. Sau khi được giải phóng, SP gắn với thụ thể của nó trên màng tế bào và tạo phức hợp phối tử/thụ thể. Phức hợp này gây nên các đáp ứng nội bào. Khi tín hiệu tạo ra bởi các phức hợp này quá mức sẽ dẫn đến tình trạng bệnh lý như viêm da cơ địa, hen, MĐMTTP, phản ứng giả dị ứng, phản ứng đau viêm sau phẫu thuật (đối với phức hợp SP/MRGPRX2) hoặc tổn thương phổi/gan/thận do nhiễm trùng huyết, tổn thương phổi do viêm tụy cấp, do bỏng (đối với phức hợp SP/NK-1R).

1.3.3. Các nghiên cứu về SP trong MĐMTTP

Từ năm 1999, bằng thử nghiệm tiêm SP trong da người bệnh MĐMTTP, Borici-Mazi và cs đã chứng minh SP có khả năng gây ngứa hạt tế bào mast, giải phóng histamin. Tuy nhiên, phải đến năm 2014, Fujisawa và cs mới tìm ra cơ chế gây ngứa hạt tế bào mast của SP là qua thụ thể MRGPRX2.

Hiện tại trên thế giới có khoảng 6 nghiên cứu về nồng độ SP huyết thanh trong MĐMTTP nhưng kết quả chưa đồng nhất. Có 4 nghiên cứu chỉ ra nồng độ SP huyết thanh ở nhóm MĐMTTP cao hơn nhóm chứng khỏe mạnh. Có 2 nghiên cứu chỉ ra mối tương quan nồng độ SP huyết thanh với mức độ nặng của bệnh trong MĐMTTP. Sự thay đổi nồng độ SP huyết thanh bởi các thuốc điều trị chỉ được ghi nhận ở 1 nghiên cứu về sgAH1 và 1 nghiên cứu về Omalizumab.

1.4. MBP và EPO

1.4.1. Nguồn gốc

MBP (Major Basic Protein) và EPO (Eosinophil Peroxidase) đều là các protein có trong hạt bào tương của BCAT. MBP tồn tại dưới dạng hai protein riêng biệt là MBP1 (có trong BCAT và BCAF) và MBP2 (chỉ có trong BCAT). Trong đó, MBP1 là dạng chiếm ưu thế, có trọng lượng phân tử là 14kDa với 117 acid amin. EPO là một protein giàu điện tích dương với 568 acid amin.

1.4.2. Vai trò sinh lý và bệnh lý

MBP có tác dụng gây độc với tế bào giun sán, vi khuẩn và động vật có vú thông qua một số con đường như tăng tính thấm của màng, phá vỡ lớp kép lipid của tế bào tăng giải phóng histamin bằng cách kích thích tế bào mast và BCAF, tăng cường sự hình thành superoxid trong đại thực bào phế nang.

EPO tham gia vào các phản ứng phòng vệ chống lại nhiều loại vi khuẩn bằng phản ứng peroxidase.

1.4.3. Các nghiên cứu về MBP và EPO trong MĐMTTP

Từ năm 1983, Peter và cs đã chỉ ra có sự thâm nhiễm và giáng hạt của BCAT tại tổn thương sán phù của người bệnh MĐMTTP. Sau đó, Toyoda và cs ghi nhận các tổn thương sán phù kéo dài thì có sự lắng đọng nhiều hơn các hạt của BCAT. Tuy nhiên, phải đến năm 2014, Fujisawa và cs mới chứng minh một trong các cơ chế mà BCAT duy trì tổn thương sán phù trong MĐMTTP là gây giáng hạt tế bào mast qua thụ thể MRGPRX2 bởi các protein trong hạt tế bào này như MBP và EPO.

Hiện tại trên thế giới chỉ có một nghiên cứu về nồng độ MBP và EPO huyết thanh trong MĐMTTP. Khanna và cs ghi nhận nồng độ hai protein này đều tăng cao trong nhóm bệnh so với nhóm chứng ($p < 0,05$) nhưng không có tương quan với số lượng BCAT máu ngoại vi, cũng như điểm UAS7. Kết quả này cho thấy mặc dù có sự giáng hạt của BCAT trong MĐMTTP nhưng sự giáng hạt này có thể không phản ánh mức độ nặng của bệnh. Bên cạnh đó, sự thất bại của các thuốc mới nhắm mục tiêu làm chết BCAT trong MĐMTTP kháng trị với sgAH1 cho thấy dù loại bỏ hoàn toàn tế bào này, tức là loại bỏ các protein trong các hạt của nó như MBP hay EPO cũng không đem lại hiệu quả điều trị. Điều này gián tiếp phản ánh không có mối tương quan giữa nồng độ EPO và MBP với đáp ứng điều trị bằng sgAH1 trong MĐMTTP.

Khoảng trống nghiên cứu

Dù một số nghiên cứu trên thế giới đã ghi nhận nồng độ MRGPRX2, SP, MBP và EPO tăng cao ở người bệnh MĐMTTP so với nhóm chứng khỏe mạnh, trong đó nồng độ MRGPRX2, SP huyết thanh có mối tương quan với mức độ bệnh nhưng kết quả chưa có sự thống nhất. Hiện còn thiếu các nghiên cứu xác định mối tương quan giữa nồng độ các chất này với đáp ứng điều trị bằng sgAH1 cũng như sự thay đổi nồng độ các chất này sau điều trị. Do đó, các nghiên cứu bổ sung là cần thiết để làm sáng tỏ vai trò của MRGPRX2, SP, MBP và EPO trong sinh bệnh học của MĐMTTP.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 1

120 người bệnh được chẩn đoán xác định MĐMTTP đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương và 30 người khỏe mạnh.

a. Nhóm bệnh

* Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Được chẩn đoán xác định MĐMTTP
- Người bệnh từ đủ 16 tuổi trở lên.
- Không sử dụng thuốc kháng histamin H1 trong tối thiểu 05 ngày, thuốc ức chế miễn dịch (corticoid đường toàn thân, ciclosporin...) trong tối thiểu 4 tuần, một số thuốc khác như kháng viêm NSAIDs, kháng sinh... trong 1 tuần trước khi lưu mẫu huyết thanh lần thứ nhất.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu

* Cơ sở chẩn đoán MĐMTTP

Người bệnh được chẩn đoán MĐMTTP theo tiêu chuẩn của EAACI/GA²LEN/ EuroGuiDerm/APAAACI:

- Tổn thương cơ bản là các sẩn phù màu hồng tươi hoặc hồng nhạt, kích thước khác nhau, có thể liên kết thành mảng lớn, bờ đa cung, ranh giới rõ với da lành ở bất kì vị trí nào, tồn tại và mất đi trong vòng 24h, không để lại dấu vết cơ năng: ngứa ở vùng có tổn thương hoặc sắp có tổn thương.
- Thời gian mắc bệnh: kéo dài hơn 6 tuần.
- Có thể đi kèm phù mạch hoặc không.
- Không xác định được nguyên nhân và yếu tố khởi phát đặc hiệu của mày đay.

* Tiêu chuẩn loại trừ:

- Người bệnh đang mắc các bệnh cấp tính khác.
- Bất kì bệnh da nào gây ngứa mạn tính có thể ảnh hưởng đến đánh giá và kết quả của nghiên cứu.
- Các bệnh lý làm tăng nồng độ MRGPRX2, SP, MBP, EPO trong huyết thanh.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.

b. Nhóm chứng

Gồm 30 người khỏe mạnh (NC: Normal Control) với tiêu chuẩn: không có tiền sử bệnh lý cơ địa, không có tiền sử các bệnh lý dị ứng hay ngứa mạn tính, không bị các bệnh lý nhiễm khuẩn hay các bệnh lý nội, ngoại khoa khác, thỏa mãn tiêu chuẩn về thời gian không dùng thuốc trước khi lưu mẫu huyết thanh như nhóm bệnh.

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 2

Toàn bộ NB MĐMTTP ở mục tiêu 1 có điểm UAS7 ≥ 28 (MĐMTTP nặng) và không có tiền sử đã điều trị bằng bilastin.

* Cơ sở chẩn đoán MĐMTTP nặng:

NB được chẩn đoán MĐMTTP theo tiêu chuẩn của EAACI/GA²LEN/ EuroGuiDerm/ APAAACI đã trình bày ở mục tiêu 1 và có điểm số hoạt động UAS7 ≥ 28 điểm. Điểm UAS7 bằng tổng điểm ngứa và điểm sẩn phù trong 7 ngày

liên tiếp. Điểm ngứa mỗi ngày được tính từ 0 đến 3 điểm: 0 điểm (không ngứa), 1 điểm (ngứa nhẹ), 2 điểm (ngứa vừa, gây khó chịu nhưng không ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày), 3 điểm (rất ngứa, gây ảnh hưởng đến giấc ngủ hoặc hoạt động hàng ngày). Điểm sẩn phù mỗi ngày: 0 điểm (không có sẩn phù), 1 điểm (< 20 sẩn phù/24h), 2 điểm (20-50 sẩn phù/24h), 3 điểm (> 50 sẩn phù/24 giờ hoặc một vùng da lớn bị sẩn phù).

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian: Tiến hành từ 1/2024 đến 09/2025. Trong đó, thời gian thu tuyển NB là từ tháng 03/2024 đến 09/2024.

- Địa điểm nghiên cứu: Phòng khám chuyên đề mày đay và mày đay mạn tính, Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Da liễu Trung ương.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

- Mục tiêu 1: mô tả cắt ngang
- Mục tiêu 2: thuần tập

2.3.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu

2.3.2.1. Cỡ mẫu và chọn mẫu cho mục tiêu 1

Các đối tượng được chọn vào nghiên cứu theo phương pháp chọn mẫu có chủ đích theo trình tự thời gian.

Cỡ mẫu được tính theo công thức xác định sự khác biệt về nồng độ trung bình của MRGPRX2 huyết thanh giữa hai nhóm MĐMTTP nặng và không nặng:

$$n = 2 \left(\frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \sigma^2}{d^2} \right)$$

Trong đó n là cỡ mẫu tối thiểu cho mỗi nhóm cần có

$Z_{1-\alpha/2}$ (hệ số tin cậy) là giá trị từ phân bố chuẩn, được tính dựa trên mức ý nghĩa thông kê. Chọn $\alpha=0,05$ ta có $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$.

σ là độ lệch chuẩn chung của hai nhóm, được tính bằng công thức sau:

$$\sigma = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

n_1, n_2, s_1, s_2 : cỡ mẫu và độ lệch chuẩn của nhóm MĐMTTP nặng và không nặng. Do nghiên cứu của Cao và cs không cung cấp độ lệch chuẩn nên chúng tôi áp dụng công thức tính độ lệch chuẩn dựa trên tứ phân vị thứ 1 và thứ 3:

$$s \approx \frac{q_3 - q_1}{1.35}$$

Chúng tôi tính được $s_1=10,4$ và $s_2=10,6$. Do đó $\sigma^2=111,7$

d là mức sai số chấp nhận (khoảng sai lệch cho phép giữa nồng độ MRGPRX2 huyết thanh thu được từ mẫu nghiên cứu và tham số của quần thể theo mong muốn của người nghiên cứu). Chúng tôi chọn $d=3,8\text{ng/mL}$

Dựa trên nghiên cứu của Cao và cs, chúng tôi tính được $n=59,4$. Nghiên cứu tiến hành thu nhận mẫu liên tục cho đến lúc đạt được n tối thiểu cho mỗi nhóm MĐMTTP nặng và không nặng là 60 NB. Để so sánh với nhóm người khỏe mạnh,

chúng tôi thu thập thêm 30 mẫu huyết thanh của nhóm chứng.

2.3.2.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu cho mục tiêu 2

Do chưa có nghiên cứu nào xác định mối tương quan giữa nồng độ MRGPRX2 huyết thanh với đáp ứng điều trị bằng bilastin trong MĐMTTP nặng và sự khác biệt về nồng độ chất này giữa các nhóm đáp ứng điều trị nên chúng tôi lấy toàn bộ cỡ mẫu nhóm MĐMTTP nặng ở mục tiêu 1 là cỡ mẫu cho mục tiêu 2 (n=60).

2.3.3. Biến số và chỉ số nghiên cứu

Bảng 2.1. Biến số nghiên cứu

TT	Biến số	Định nghĩa/Cách tính	Phân loại
1. Thông tin chung về đặc điểm bệnh nhân			
1.	Tuổi	Tính theo tuổi dương lịch	Liên tục
2.	Giới tính	Giới tính của bệnh nhân	Nhị phân
3.	Thời gian diễn biến bệnh	Số tuần từ khi có tổn thương sẩn phù đến thời điểm thu tuyển vào nghiên cứu	Liên tục
4.	Phù mạch	Tình trạng sưng phù sâu đột ngột, rõ rệt ở lớp hạ bì và mô dưới da hoặc niêm mạc, có màu đỏ hoặc màu da, triệu chứng cơ năng là nóng rát, căng tức và đôi khi đau thay vì ngứa, thường kéo dài hơn so với sẩn phù (có thể mất tới 72 giờ).	Nhị phân
5.	Test huyết thanh tự thân ASST	Hiệu đường kính sẩn phù tại thời điểm sau 30 phút, được tạo bởi vị trí tiêm trong da 0,05mL huyết thanh tự thân với vị trí tiêm trong da 0,05mL nước muối sinh lý. Dương tính khi hiệu $\geq 1,5\text{mm}$	Nhị phân
6.	Kết quả xét nghiệm CRP	Giá trị xét nghiệm CRP thu được sau xét nghiệm	Liên tục
7.	Phân loại nồng độ CRP	Phân loại nồng độ CRP dựa trên ngưỡng 5mg/L	Nhị phân
8.	Kết quả xét nghiệm IgE toàn phần	Giá trị xét nghiệm IgE toàn phần thu được sau xét nghiệm	Liên tục
9.	Phân loại nồng độ IgE toàn phần	Phân loại nồng độ IgE toàn phần dựa trên ngưỡng 100UI/mL	Nhị phân
10.	Kết quả xét nghiệm số lượng BCAT	Giá trị tuyệt đối số lượng BCAT thu được sau xét nghiệm	Liên tục
11.	Phân loại số lượng BCAT	Phân loại số lượng BCAT dựa trên ngưỡng $0,05 \times 10^9$ tế bào/L	Nhị phân
12.	Kết quả xét nghiệm số	Giá trị tuyệt đối số lượng BCAF thu	Liên tục

TT	Biến số	Định nghĩa/Cách tính	Phân loại
	lượng BCAA	được sau xét nghiệm	
13.	Phân loại số lượng BCAA	Phân loại số lượng BCAA dựa trên ngưỡng $0,01 \times 10^9$ tế bào/L	Nhị phân
14.	Kết quả xét nghiệm IgG kháng TPO (Thyroid Peroxidase)	Giá trị xét nghiệm IgG kháng TPO thu được sau xét nghiệm	Liên tục
15.	Phân loại nồng độ IgG kháng TPO	Phân loại nồng độ IgG kháng TPO dựa trên ngưỡng 34U/mL	Nhị phân
2. Mục tiêu 1: Xác định mối tương quan giữa nồng độ MRGPRX2, SP, MBP và EPO huyết thanh với mức độ nặng của bệnh mày đay mạn tính tự phát			
16.	Điểm hoạt động bệnh UAS7	Tổng điểm ngứa và điểm sần phù trong 7 ngày liên tục	Liên tục
17.	Phân bố mức độ nặng của bệnh dựa theo thang điểm UAS7	Phân loại mức độ nặng của bệnh theo UAS7	Phân loại
18.	Kết quả xét nghiệm MRGPRX2 trước điều trị	Giá trị xét nghiệm MRGPRX2 thu được sau xét nghiệm	Liên tục
19.	Kết quả xét nghiệm SP trước điều trị	Giá trị xét nghiệm SP thu được sau xét nghiệm	Liên tục
20.	Kết quả xét nghiệm MBP trước điều trị	Giá trị xét nghiệm MBP thu được sau xét nghiệm	Liên tục
21.	Kết quả xét nghiệm EPO trước điều trị	Giá trị xét nghiệm EPO thu được sau xét nghiệm	Liên tục
3. Mục tiêu 2: Xác định mối tương quan giữa nồng độ MRGPRX2, SP, MBP và EPO huyết thanh với đáp ứng điều trị bằng bilastin trong nhóm MDMTTP nặng			
22.	Điểm kiểm soát bệnh UCT	Tổng điểm của 4 câu hỏi xác định mức độ kiểm soát bệnh	Liên tục
23.	Phân bố mức độ kiểm soát bệnh dựa theo thang điểm UCT	Phân loại kiểm soát bệnh theo UCT	Phân loại
24.	Kết quả xét nghiệm MRGPRX2 sau điều trị	Giá trị xét nghiệm MRGPRX2 thu được sau xét nghiệm	Liên tục
25.	Kết quả xét nghiệm SP sau điều trị	Giá trị xét nghiệm SP thu được sau xét nghiệm	Liên tục
26.	Kết quả xét nghiệm MBP sau điều trị	Giá trị xét nghiệm MBP thu được sau xét nghiệm	Liên tục
27.	Kết quả xét nghiệm EPO sau điều trị	Giá trị xét nghiệm EPO thu được sau xét nghiệm	Liên tục

2.3.4. Vật liệu nghiên cứu

- Trang thiết bị nghiên cứu: Máy xét nghiệm sinh hóa, huyết học, máy rửa ELISA BioTek, máy đọc ELISA đa bước sóng Biotek ELX 808; phương tiện thử nghiệm máy day vật lý: máy chạy bộ, cục đá inox, Temptest, Frictest; bộ dụng cụ làm thử nghiệm da với huyết thanh tự thân; bộ dụng cụ thu thập và lưu trữ mẫu huyết thanh; bộ kit đo nồng độ MRGPRX2, SP, MBP, EPO bằng thử nghiệm miễn dịch hấp thụ liên kết men ELISA của hãng MyBioSource, Inc., San Diego, CA, USA; bộ câu hỏi thu thập số liệu: phiếu bệnh án nghiên cứu.

- Thuốc sử dụng nghiên cứu: bilastin, biệt dược Bilaxten 20mg. Dạng viên nén bao phim, thành phần bilastin 20mg và tá dược; sản xuất tại công ty Menarini

2.3.4. Quy trình thu thập số liệu

2.3.4.1. Với mục tiêu 1

Bước 1: Chẩn đoán và xác nhận đối tượng nghiên cứu

- Nhóm bệnh: NB MĐMTTP thỏa mãn đưa vào nghiên cứu khi đáp ứng tiêu chuẩn có sẵn phù điển hình kéo dài trên 6 tuần mà không xác định được yếu tố khởi phát đặc hiệu, các thử nghiệm kích thích âm tính.

- Nhóm chứng: 30 người khỏe mạnh (nhân viên bệnh viện và người nhà bệnh nhân) được ghép cặp về tuổi và giới tính với nhóm bệnh, thỏa mãn điều kiện: không có tiền sử bệnh lý cơ địa, các bệnh lý dị ứng hay ngứa mạn tính, không bị các bệnh lý nhiễm khuẩn hay các bệnh lý nội, ngoại khoa khác, thỏa mãn tiêu chuẩn về thời gian không dùng thuốc trước khi lưu mẫu huyết thanh như nhóm bệnh.

Bước 2: Thu thập thông tin cá nhân và tiền sử bệnh:

Các thông tin nhân khẩu học như tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, triệu chứng phù mạch, tiền sử gia đình, và tiền sử bệnh cá nhân được ghi nhận chi tiết theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

Bước 3: Xác định mức độ nặng của bệnh mày đay mạn tính tự phát

- Tính điểm UAS7: bằng tổng của điểm UAS (điểm ngứa và điểm sẩn phù) trong 7 ngày liên tiếp:

○ Điểm ngứa mỗi ngày: 0 điểm (không ngứa), 1 điểm (ngứa nhẹ), 2 điểm (ngứa vừa, gây khó chịu nhưng không ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày), 3 điểm (rất ngứa, gây ảnh hưởng đến giấc ngủ hoặc hoạt động hàng ngày).

○ Điểm sẩn phù mỗi ngày: 0 điểm (không có sẩn phù), 1 điểm (< 20 sẩn phù/24h), 2 điểm (20-50 sẩn phù/24h), 3 điểm (> 50 sẩn phù/24 giờ hoặc một vùng da lớn bị sẩn phù).

- Phân mức độ bệnh theo UAS7:

○ Không nặng: UAS7=0-27.

○ Nặng: UAS7=28-42.

○ Lấy đủ số lượng NB theo cỡ mẫu đã tính: 60 NB MĐMTTP không nặng và 60 NB MĐMTTP nặng. Các NB được lấy có điểm trải rộng từ 0 đến 42 điểm.

Bước 4: Thu thập mẫu máu và xét nghiệm:

- NB được làm đầy đủ các xét nghiệm theo khuyến cáo của EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI: công thức máu, CRP, nồng độ IgE toàn phần, IgG kháng TPO và làm test huyết thanh tự thân (ASST: Autologous serum skin test). Lưu mẫu huyết thanh lần 1 theo quy trình của Bệnh viện Da liễu Trung ương. Mẫu huyết thanh được bảo quản ở tủ âm sâu -80⁰C trong thời gian tối đa 2 tháng.

- Xét nghiệm định lượng nồng độ MRGPRX2, SP, MBP, EPO huyết thanh lần thứ 1:

○ Nguyên lí xét nghiệm: miễn dịch hấp thụ men (ELISA: Enzyme-linked immune-sorbent assay), cụ thể là ELISA sandwich đối với MRGPRX2, MBP, EPO và ELISA cạnh tranh với SP.

○ Quy trình xét nghiệm: Nhóm nghiên cứu tự thực hiện với sự hỗ trợ kĩ thuật của Trường khoa TS. Lê Huyền My và Kĩ thuật viên trường CN. Nguyễn Thị Phương Hoa, Khoa Sinh hóa- Huyết học-Miễn dịch, Bệnh viện Da liễu Trung ương. Tất cả các bước thực hiện tuân thủ theo đúng hướng dẫn của nhà sản xuất. Xác định nồng độ MRGPRX2, SP, MBP và EPO huyết thanh dựa trên xây dựng đường cong chuẩn.

2.3.4.2. Với mục tiêu 2

Bước 1: Chẩn đoán và xác nhận đối tượng nghiên cứu

NB MĐMTTP thỏa mãn đưa vào nghiên cứu là những NB có điểm UAS7 $\geq$ 28 và chưa từng điều trị bằng bilastin trước đó. NB được điều trị bằng bilastin (biệt dược Bilaxten dạng viên nén bao phim, hàm lượng 20mg, sản xuất bởi Menarini) liều được phê duyệt là 20mg/ lần/ngày.

Bước 2: Xác định mức độ kiểm soát bệnh và thay đổi liều thuốc

- Tính điểm UCT (Urticaria Control Test) tại ba thời điểm: sau 2 tuần (T2), sau 4 tuần (T4) và sau 8 tuần (T8). Điểm UCT được tính bằng tổng điểm của bốn câu hỏi. Mỗi câu hỏi được tính theo thang điểm từ 0 đến 4.

○ Câu hỏi 1: Bạn khó chịu như thế nào vì những triệu chứng thực thể của mày đay (ngứa, nổi sẩn phù (đát) và/hoặc sưng) trong 2 hoặc 4 tuần qua? 0 điểm (rất nhiều), 1 điểm (nhiều), 2 điểm (phần nào), 3 điểm (chút ít), 4 điểm (không hề).

○ Câu hỏi 2: Trong 2 hoặc 4 tuần qua, mày đay ảnh hưởng chất lượng cuộc sống của bạn nhiều đến đâu? 0 điểm (rất nhiều), 1 điểm (nhiều), 2 điểm (phần nào), 3 điểm (chút ít), 4 điểm (không hề).

○ Câu hỏi 3: Trong 2 hoặc 4 tuần qua, điều trị mày đay của bạn có khi nào không đủ để kiểm soát triệu chứng mày đay? 0 điểm (rất nhiều lần), 1 điểm (nhiều lần), 2 điểm (đôi khi), 3 điểm (ít khi), 4 điểm (không khi nào).

○ Câu hỏi 4: Nhìn chung, trong 2 hoặc 4 tuần qua triệu chứng mày đay của bạn được kiểm soát tốt ra sao? 0 điểm (không chút nào), 1 điểm (chút ít), 2 điểm (phần nào), 3 điểm (tốt), 4 điểm (rất tốt).

- Phân mức độ kiểm soát bệnh và thay đổi liều thuốc theo UCT:

○ Không kiểm soát được bệnh (đáp ứng kém): UCT=0-11. Tăng liều bilastin lên gấp 2 (nếu NB đang dùng liều 1 viên) hoặc gấp 4 (nếu NB đang dùng liều 2 viên).

○ Kiểm soát tốt (đáp ứng tốt): UCT=12-15. Giữ nguyên liều bilastin đang điều trị nếu không có tác dụng phụ.

○ Kiểm soát hoàn toàn (đáp ứng hoàn toàn): UCT=16. Giữ nguyên liều bilastin đang điều trị nếu không có tác dụng phụ.

Bước 3: Thu thập mẫu máu và xét nghiệm

Lưu mẫu huyết thanh lần 2 sau 8 tuần điều trị (T8) và định lượng nồng độ MRGPRX2, SP, MBP, EPO lần 2 theo quy trình tương tự như mục tiêu 1.

2.4. Phương pháp xử lí và phân tích số liệu

Dữ liệu được nhập và quản lý bằng REDCap, sau đó chuyển sang Stata 17.0

để phân tích. Phân tích bao gồm thống kê mô tả (trung bình, tỷ lệ, trung vị) và thống kê phân tích với các phép kiểm Chi-squared, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Wilcoxon signed rank test. Tương quan Spearman để xác định mối tương quan tuyến tính giữa nồng độ MRGPRX2, SP, MBP, EPO với điểm UAS7, UCT. Hồi quy logistic đơn biến và đa biến: đánh giá mối liên quan giữa nồng độ MRGPRX2, SP với mức độ nặng của MĐMTTP, đồng thời điều chỉnh theo các yếu tố gây nhiễu tiềm năng như tuổi, giới tính, phù mạch, giảm BCAT, nồng độ CRP, IgE toàn phần, IgG kháng TPO (xây dựng mô hình hồi quy logistic đa biến bằng phương pháp lựa chọn có chủ đích); ý nghĩa thống kê được xác định khi $p < 0,05$.

2.5. Sai số và cách khắc phục

Các sai số trong nghiên cứu gồm sai số chọn mẫu, thu thập dữ liệu, thực hiện, yếu tố gây nhiễu, phân tích và công bố kết quả. Để hạn chế, nghiên cứu đã áp dụng chọn mẫu ngẫu nhiên với cỡ mẫu đủ lớn, dùng công cụ tiêu chuẩn, hướng dẫn rõ ràng, hiệu chuẩn thiết bị định kỳ, đánh giá lâm sàng nhất quán và quản lý dữ liệu bằng phần mềm. Ngoài ra, phân tích hồi quy đa biến kiểm soát yếu tố gây nhiễu, các bước phân tích được kiểm tra chéo, và kết quả nghiên cứu được báo cáo minh bạch, đầy đủ theo quy định khoa học.

2.6. Vấn đề đạo đức của nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện sau khi được Hội đồng đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội thông qua theo QĐ số: 1145/GCN- HMUIRB.

2.7. Hạn chế của đề tài

Thứ nhất, với mục tiêu 1, nghiên cứu mô tả cắt ngang chỉ giúp hình thành giả thuyết về mối tương quan giữa nồng độ MRGPRX2, SP, MBP và EPO với mức độ nặng của bệnh MĐMTTP.

Thứ hai, nghiên cứu chưa đề cập tới sự biểu hiện của thụ thể MRGPRX2 trên màng tế bào mast và nồng độ của SP, MBP và EPO tại vị trí tổn thương sản phù cũng như đột biến gen MRGPRX2 trong MĐMTTP trên người bệnh Việt Nam.

Thứ ba, nghiên cứu này là nghiên cứu đơn trung tâm, chỉ được thực hiện tại Bệnh viện Da liễu Trung ương, dẫn đến khả năng có sự thiên lệch trong đặc điểm của người bệnh. Những bệnh nhân đến khám tại bệnh viện có thể có tình trạng bệnh nghiêm trọng hơn dẫn đến các kết quả không phản ánh đầy đủ thực trạng bệnh MĐMTTP trong cộng đồng nói chung.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 03/2024 đến 09/2024 tại Bệnh viện Da liễu Trung ương, chúng tôi thu thập được dữ liệu từ 120 người bệnh MĐMTTP đơn thuần và 30 người khỏe mạnh (nhóm chứng). Các kết quả như sau:

3.1. Mối tương quan giữa nồng độ MRGPRX2, SP, MBP và EPO huyết thanh với mức độ nặng của bệnh MĐMTTP.

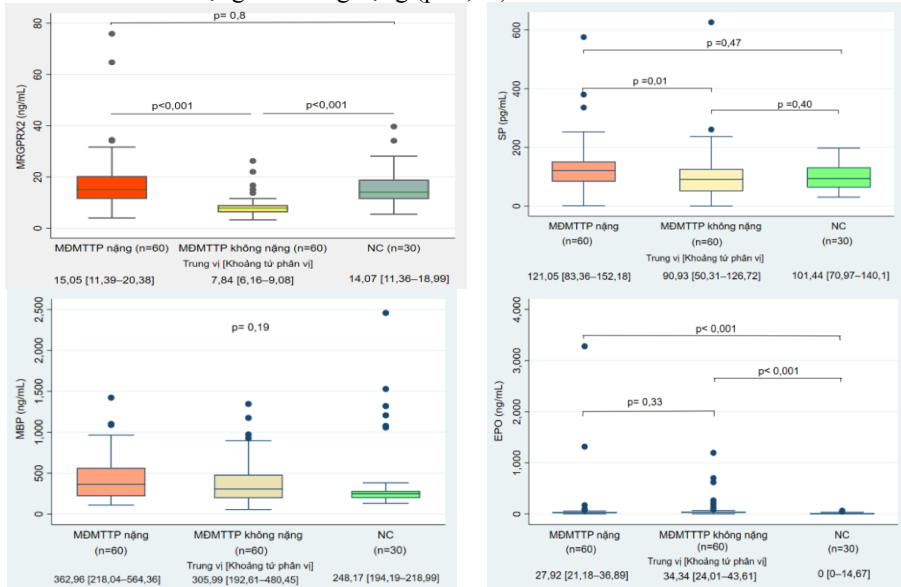
Nghiên cứu được thực hiện trên 120 NB MĐMTTP (chia đều thành 2 nhóm: nặng và không nặng) và 30 người khỏe mạnh tương đồng về độ tuổi và giới tính. Nhóm chứng có độ tuổi trung bình là $37,5 \pm 12,7$ (năm) với tỉ lệ nữ là 63,3%, tương tự với nhóm MĐMTTP nặng và không nặng (ANOVA test, $p > 0,05$).

Bảng 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm MĐMTTP nặng và không nặng

Biến số	MĐMTTP nặng (n = 60)	MĐMTTP không nặng (n=60)	p
UAS7 (điểm)	29,5 [28–35]	20 [14–23,5]	< 0,0001*
Tuổi (năm)	40,1±15,2	38,2±15	0,49 [†]
Giới nữ (n, %)	33 (55%)	40 (66,7%)	0,19**
Thời gian bị bệnh (tuần)	20 [12,4–52]	19,5 [11,5–29]	0,31*
Có phù mạch (n, %)	25 (41,7%)	19 (31,7%)	0,26**
ASST dương tính (n, %)	34 (56,7%)	36 (61%)	0,63**
Giảm BCAA (n, %) (<0,01 x 10 ³ /L)	1 (1,7%)	0 (0%)	1,0***
Giảm BCAT (n, %) (<0,05 x 10 ³ /L)	17 (28,3%)	13 (21,7%)	0,40**
Tăng CRP (>5mg/L) (n, %)	8 (13,3%)	6 (10%)	0,57**
Tăng IgE toàn phần (>100IU/mL) (n, %)	49 (81,7%)	42 (70%)	0,33***
Tăng IgG kháng TPO (≥34 U/mL) (n, %)	3 (5%)	2 (3,3%)	1,0***

(*Man-Whitney U test, ** χ^2 test, ***Fisher Exact test, [†]T-test)

Nhóm MĐMTTP nặng và không nặng có sự khác biệt rõ rệt về điểm UAS7, tương ứng là 29,5 [28-35] và 20 [14–23,5] với $p < 0,0001$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về một số các đặc điểm cơ bản như tuổi trung bình, tỉ lệ giới tính, thời gian diễn biến bệnh, tỉ lệ có phù mạch, ASST dương tính, giảm BACK, giảm BCAT, tăng CRP, tăng IgE toàn phần và tăng IgG kháng TPO giữa nhóm MĐMTTP nặng và không nặng ($p > 0,05$).



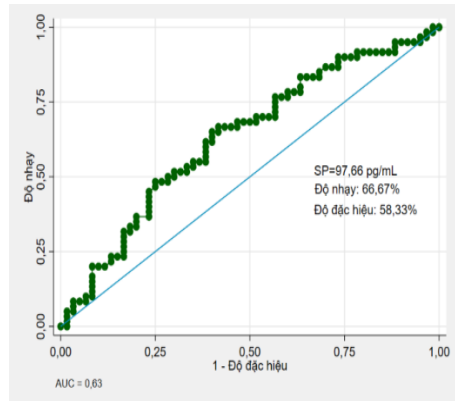
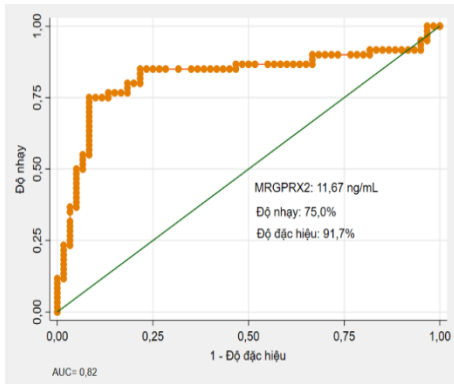
Biểu đồ 3.1. Nồng độ MRGPRX2, SP, MBP và EPO huyết thanh giữa nhóm MĐMTTP nặng, không nặng và nhóm chứng (Kruskal-Wallis test với hậu kiểm Dunn test)

Nồng độ MRGPRX2, SP huyết thanh ở nhóm MĐMTTP nặng cao hơn so với nhóm MĐMTTP không nặng ($p<0,05$) nhưng không có sự khác biệt với nhóm chứng ($p>0,05$). Nồng độ MBP huyết thanh của nhóm MĐMTTP nặng cao hơn so với nhóm MĐMTTP không nặng và nhóm chứng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Nồng độ EPO huyết thanh ở nhóm chứng hầu hết đều ở ngưỡng không phát hiện (0 ng/mL), thấp hơn so với nhóm MĐMTTP nặng và không nặng ($p<0,001$). Không có sự khác biệt về nồng độ EPO huyết thanh giữa nhóm MĐMTTP nặng và không nặng ($p>0,05$).

Bảng 3.2. Mối tương quan giữa nồng độ MRGPRX2, SP, MBP và EPO huyết thanh với điểm hoạt động bệnh UAS7 trong MĐMTTP

Biến số	Hệ số tương quan Spearman	p
MRGPRX2	0,56	<0,001
SP	0,22	0,01
MBP	0,14	0,14
EPO	-0,13	0,17

Có mối tương quan thuận giữa nồng độ MRGPRX2, SP huyết thanh với điểm UAS7 ($p<0,05$), không ghi nhận mối tương quan giữa nồng độ MBP và EPO huyết thanh với điểm UAS7 ($p>0,05$).



Biểu đồ 3.2: Đường cong ROC xác định ngưỡng nồng độ MRGPRX2 và SP huyết thanh phân biệt MĐMTTP nặng và MĐMTTP không nặng

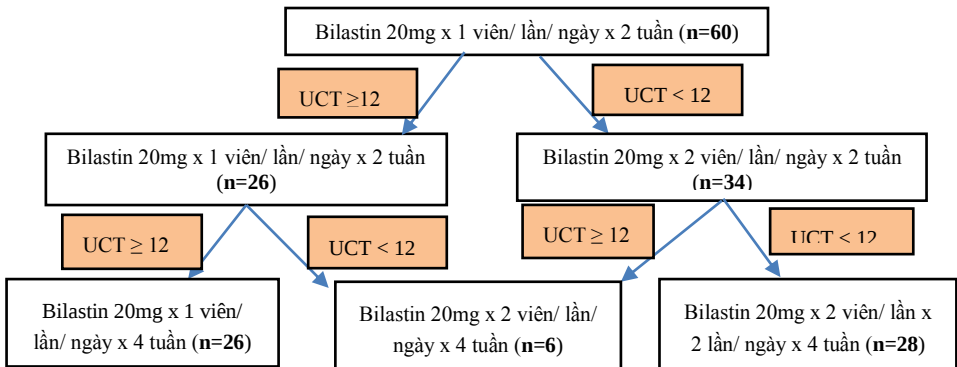
Phân tích đường cong ROC cho thấy giá trị 11,67ng/mL của nồng độ MRGPRX2 huyết thanh là điểm cắt tối ưu để xác định nhóm nặng trong MĐMTTP (AUC: 0,82; CI95% 0,74–0,91) với độ nhạy là 75,0% và độ đặc hiệu là 91,7%. Trong khi đó, giá trị 97,66 pg/mL của nồng độ SP huyết thanh là điểm cắt tối ưu để xác định nhóm nặng trong MĐMTTP (AUC: 0,63; CI95% 0,53–0,73) với độ nhạy là 66,7% và độ đặc hiệu là 58,3%.

Bảng 3.3. Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến về yếu tố nguy cơ của MĐMTTP nặng

Biến	Hồi quy logistic đơn biến			Hồi quy logistic đa biến		
	OR	CI95%	p	OR	CI95%	p
Tuổi (mỗi năm)	1,01	0,98–1,03	0,49	1,01	0,98–1,05	0,53
Giới nữ (so với nam)	0,61	0,29–1,28	0,19	1,71	0,53–5,57	0,37
Có phủ mạch (so với không có)	1,54	0,73–3,26	0,26	1,91	0,65–5,59	0,24
Giảm BCAT (so với không giảm)	1,43	0,62–3,29	0,4	1,26	0,39–4,07	0,70
Tăng IgE toàn phần (so với không tăng)	1,91	0,81–4,49	0,14	2,19	0,61–7,85	0,23
Tăng CRP (so với không tăng)	1,38	0,45–4,26	0,57	0,41	0,07–2,43	0,33
Tăng IgG kháng TPO (so với không tăng)	1,53	0,25–9,48	0,65	1,61	0,14–18,07	0,70
Nồng độ MRGPRX2 huyết thanh $\geq 11,67\text{ng/mL}$ (so với không tăng)	30,25	10,28–89,04	<0,001	48,21	13,00–178,82	<0,001
Nồng độ SP huyết thanh $\geq 97,66\text{pg/mL}$ (so với không tăng)	2,6	1,24–5,44	0,011	3,19	1,10–9,24	0,03

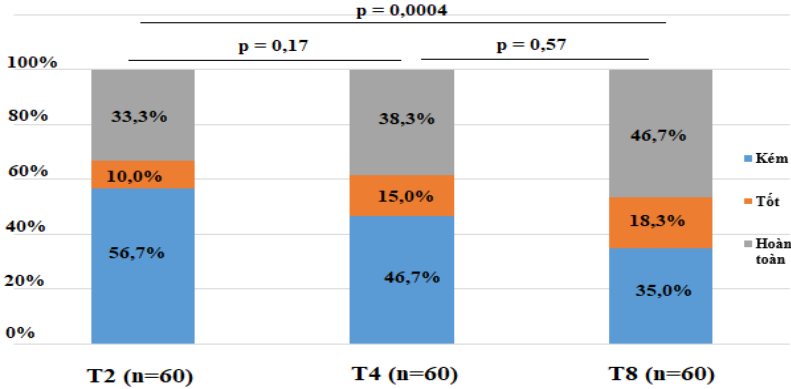
Hồi quy logistic đơn biến và đa biến đều cho thấy ngưỡng giá trị $11,67\text{ng/mL}$ đối với MRGPRX2 và ngưỡng $97,66\text{pg/mL}$ đối với SP là yếu tố nguy cơ của MĐMTTP nặng. Nguy cơ kết cục MĐMTTP nặng trong nhóm NB có nồng độ MRGPRX2 huyết thanh $\geq 11,67\text{ng/mL}$ gấp 48,21 lần so với nhóm có nồng độ MRGPRX2 huyết thanh $< 11,67\text{ng/mL}$ (CI95% 13,00–178,82; $p<0,001$) ở cùng các điều kiện khác. Nguy cơ kết cục MĐMTTP nặng trong nhóm NB có nồng độ SP huyết thanh $\geq 97,66\text{pg/mL}$ gấp 3,19 lần so với nhóm có nồng độ SP huyết thanh $< 97,66\text{pg/mL}$ (CI95% 1,1–9,24; $p<0,05$) ở cùng các điều kiện khác.

3.2. Mối tương quan giữa nồng độ MRGPRX2, SP, MBP và EPO huyết thanh với đáp ứng điều trị bằng bilastin trong nhóm MĐMTTP nặng.



Biểu đồ 3.3: Số lượng NB MĐMTTP nặng điều trị bằng bilastin theo các liều và các tuần

26 NB MĐMTTP nặng (43,3%) được điều trị bằng bilastin liều chuẩn trong suốt 8 tuần. Trong số 34 NB tăng liều bilastin gấp 2, số kiểm soát được bệnh chỉ là 6 (17,6%), có tới 28 NB phải sử dụng liều bilastin gấp 4.



Biểu đồ 3.4: Tỷ lệ đáp ứng với bilastin theo thời gian trong nhóm MĐMTTP nặng (T2: sau 2 tuần, T4: sau 4 tuần, T8: sau 8 tuần, Friedman test với hậu kiểm Dunn test)

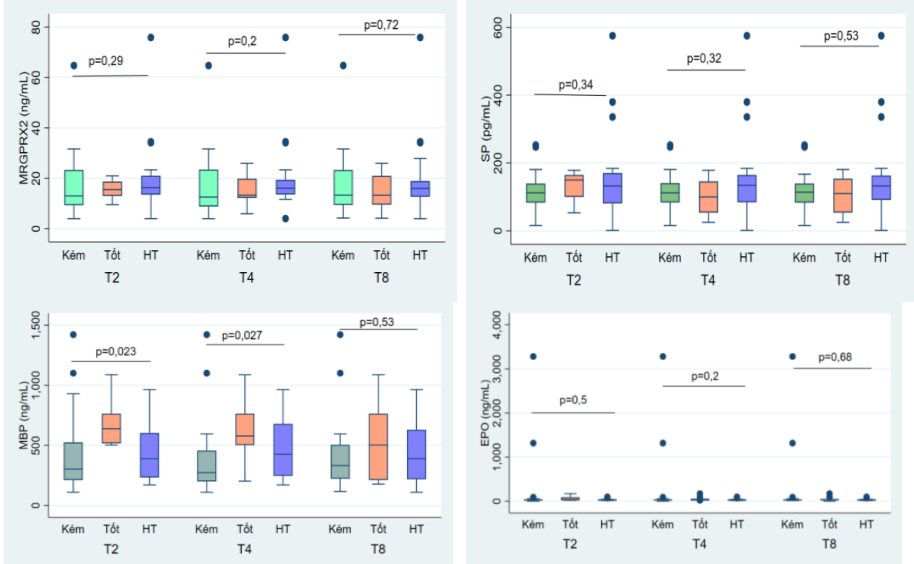
Sau 2 tuần điều trị với bilastin liều chuẩn, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trong nhóm MĐMTTP nặng chỉ đạt 33,3%; tỉ lệ đáp ứng kém lên đến 56,7%. Sau khi tăng liều bilastin trong nhóm đáp ứng kém thì tỉ lệ đáp ứng kém sau 8 tuần chỉ còn lại 35% ($p < 0,001$).

Bảng 3.4. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng giữa các nhóm đáp ứng với bilastin tại T8 trong nhóm MĐMTTP nặng

Biến số	Đáp ứng kém (n = 21)	Đáp ứng tốt (n=11)	Đáp ứng hoàn toàn (n=28)	p
Tuổi (năm)	39,5±16,6	37,6±15,5	41,5±14,5	0,81 ⁺⁺⁺
Giới nữ (n, %)	11 (52,4)	4 (36,4)	18 (64,3)	0,28***
UAS7 ban đầu (điểm)	35,5±5,6	29,2±2,3	31,4±4,8	0,02⁺⁺⁺
Thời gian bị bệnh (tuần)	18 [10–39]	52 [13–60]	20 [13–46]	0,45 ⁺⁺
ASST dương tính (n, %)	11 (52,4)	6 (54,6)	17 (60,7)	0,83**
Cổ phù mạch (n, %)	9 (42,9)	5 (45,5)	11 (39,3)	0,93**
Giảm BCAA (<0,01 x10 ³ /L) (n, %)	1 (4,8)	0 (0)	0 (0)	0,53***
Giảm BCAT (<0,05 x10 ³ /L) (n, %)	7 (33,3)	1 (9,1)	9 (32,1)	0,33***
Tăng CRP (>5mg/L) (n, %)	3 (14,3)	1 (9,1)	4 (14,3)	1***
Tăng IgE toàn phần (>100IU/mL) (n, %)	17 (80,9)	8 (72,7)	24 (85,7)	0,32***
Tăng IgG kháng TPO (≥34 U/mL) (n, %)	1 (4,8)	0 (0)	2 (7,1)	1***

(** χ^2 test, ***Fisher Exact test, ⁺⁺⁺Anova test, ⁺⁺Krusal Wallis test)

Nhóm MĐMTTP nặng đáp ứng kém với bilastin có điểm UAS7 cao hơn nhóm đáp ứng tốt và hoàn toàn ($p<0,05$). Không ghi nhận sự khác biệt giữa 3 nhóm về các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng khác như tuổi, giới tính, thời gian diễn biến bệnh, tỉ lệ phù mạch, tỉ lệ ASST dương tính, giảm BCAT, giảm BCAK, tăng IgE toàn phần, tăng CRP và tăng IgG kháng TPO ($p>0,05$).



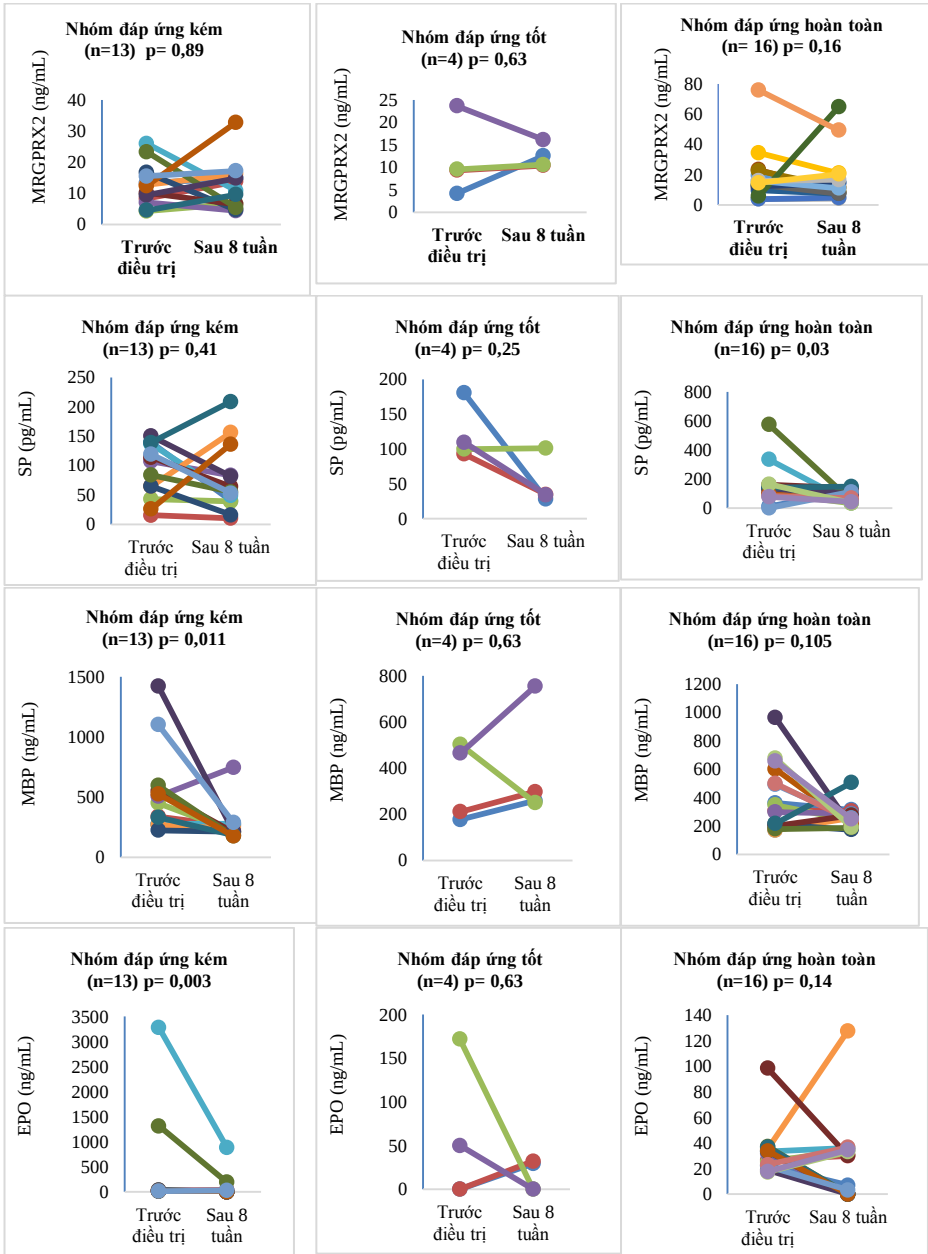
Biểu đồ 3.5. Nồng độ MRGPRX2, SP, MBP và EPO huyết thanh ban đầu giữa các nhóm đáp ứng điều trị bằng bilastin theo thời gian trong nhóm MĐMTTP nặng (Kruskal-Wallis test) (T2: sau 2 tuần, T4: sau 4 tuần, T8: sau 8 tuần, HT: hoàn toàn)

Không có sự khác biệt về nồng độ MRGPRX2, SP và EPO huyết thanh ban đầu giữa các nhóm đáp ứng kém, tốt và hoàn toàn với bilastin tại 3 thời điểm T2, T4 và T8 ($p>0,05$). Đối với MBP, nồng độ MBP huyết thanh ban đầu ở nhóm đáp ứng kém thấp hơn hai nhóm còn lại ở thời điểm T2 và T4 ($p<0,05$) nhưng không có sự khác biệt ở thời điểm T8 ($p>0,05$).

Bảng 3.5: Một tương quan giữa nồng độ MRGPRX2, SP, MBP và EPO huyết thanh với điểm UCT theo thời gian trong nhóm MĐMTTP nặng (T2: sau 2 tuần, T4: sau 4 tuần, T8: sau 8 tuần) (Tương quan Spearman)

Thời điểm	MRGPRX2		SP		MBP		EPO	
	r	p	r	p	r	p	r	p
T2	0,09	0,51	0,17	0,21	0,17	0,19	-0,1	0,44
T4	0,2	0,13	0,11	0,42	0,26	0,041	-0,11	0,4
T8	0,04	0,76	0,1	0,43	0,1	0,45	-0,1	0,43

Không ghi nhận mối tương quan giữa nồng độ MRGPRX2, SP và EPO huyết thanh với điểm kiểm soát bệnh UCT tại ba thời điểm T2, T4 và T8 ($p>0,05$). Nồng độ MBP huyết thanh có tương quan thuận mức độ yếu với điểm UCT tại thời điểm T4 ($p<0,05$) nhưng không ghi nhận ở T2 và T8 ($p>0,05$).



Biểu đồ 3.6: Sự thay đổi nồng độ MRGPRX2, SP, MBP và EPO huyết thanh sau điều trị bằng bilastin trong nhóm MĐMTTP nặng (Wilcoxon signed-rank test)

Tại T8, chúng tôi thu thập được 33 mẫu huyết thanh (13 ở nhóm đáp ứng kém, 4 ở nhóm đáp ứng tốt và 16 ở nhóm đáp ứng hoàn toàn): không có sự thay đổi nồng độ MRGPRX2 huyết thanh trong ba nhóm này ($p > 0,05$), nồng độ SP huyết thanh giảm ở nhóm đáp ứng hoàn toàn còn nồng độ MBP và EPO lại giảm ở nhóm đáp ứng kém ($p < 0,05$).

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Mối tương quan giữa nồng độ MRGPRX2, SP, MBP và EPO huyết thanh với mức độ nặng của bệnh MĐMTTP

4.1.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số người bệnh MĐMTTP nằm trong độ tuổi lao động, với tuổi trung bình là 40, ưu thế ở nữ giới, khá tương đồng với các nghiên cứu tại Việt Nam và quốc tế. Sự phân bố về tuổi và giới trong MĐMTTP có ý nghĩa quan trọng về cả lâm sàng và xã hội, không chỉ ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh mà còn đặt ra gánh nặng đáng kể cho xã hội.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm MĐMTTP nặng và không nặng về các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng như tuổi, giới, thời gian diễn biến bệnh, tỉ lệ phù mạch, tăng CRP, tăng IgE toàn phần, giảm BCAT, BCAA hay tăng IgG kháng TPO. Các nghiên cứu khác trên thế giới và tại Việt Nam đều chưa có sự thống nhất về các dấu ấn sinh học này giữa nhóm MĐMTTP nặng và không nặng. Nghiên cứu tổng quan của Fox và cs cũng chứng minh chưa có một dấu ấn sinh học nào đủ mạnh có thể thay thế cho điểm UAS7 để phản ánh mức độ hoạt động bệnh trong MĐMTTP.

4.1.2. Mối tương quan giữa nồng độ MRGPRX2 huyết thanh với mức độ nặng của bệnh MĐMTTP

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ MRGPRX2 huyết thanh ở nhóm MĐMTTP nặng không có sự khác biệt với nhóm chứng khỏe mạnh. Các nghiên cứu trước đây về nồng độ MRGPRX2 huyết thanh giữa hai nhóm này cũng chưa có sự thống nhất. Một trong các nguyên nhân có thể liên quan đến tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu khác nhau. Tuy nhiên, sự khác biệt về kết quả giữa các nghiên cứu này cho thấy nồng độ MRGPRX2 huyết thanh không phải là dấu ấn sinh học để phân biệt giữa nhóm MĐMTTP nặng và nhóm chứng khỏe mạnh. Một số nghiên cứu khác gợi ý sự thay đổi cấu trúc của MRGPRX2 có thể là yếu tố quyết định sự khác biệt này.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ MRGPRX2 huyết thanh ở nhóm MĐMTTP nặng cao hơn nhóm không nặng và có mối tương quan thuận với điểm hoạt động bệnh UAS7. Đồng thời, nghiên cứu cũng chỉ ra ngưỡng nồng độ MRGPRX2 huyết thanh trên người bệnh MĐMTTP Việt Nam để xác định MĐMTTP nặng là 11,67ng/mL. Trên thế giới, chỉ có 1 nghiên cứu đề cập tới ngưỡng giá trị này trên người bệnh Hàn Quốc (12ng/mL). Cần thêm nhiều nghiên cứu khác trên các dân tộc khác

nhau để tìm ra ngưỡng giá trị tối ưu của nồng độ MRGPRX2 huyết thanh xác định MĐMTTP nặng.

4.1.3. *Mối tương quan giữa nồng độ SP huyết thanh với mức độ nặng của bệnh MĐMTTP*

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ SP huyết thanh ở nhóm MĐMTTP nặng và không nặng đều không có sự khác biệt với nhóm chứng khỏe mạnh. Các nghiên cứu trước đây về nồng độ SP huyết thanh giữa ba nhóm này cũng chưa có sự thống nhất. Tuy nhiên, điều này cũng không thể phủ nhận vai trò giải phóng histamin của SP, bởi lẽ SP chủ yếu được giải phóng tại chỗ, hơn nữa nồng độ SP huyết thanh tăng ở mức cao và rất cao cũng chỉ có ở nhóm MĐMTTP chứ không phải ở nhóm chứng khỏe mạnh.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ SP huyết thanh ở nhóm MĐMTTP nặng cao hơn nhóm không nặng và có mối tương quan thuận với điểm hoạt động bệnh UAS7. Đồng thời, đây là nghiên cứu đầu tiên chỉ ra ngưỡng nồng độ SP huyết thanh trên người bệnh MĐMTTP Việt Nam để xác định MĐMTTP nặng là 97,66pg/mL.

4.1.4. *Mối tương quan giữa nồng độ MBP và EPO huyết thanh với mức độ nặng của bệnh MĐMTTP*

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ EPO huyết thanh của nhóm bệnh cao hơn hẳn nhóm chứng ($p < 0,001$) trong khi đó nồng độ MBP huyết thanh nhóm bệnh có cao hơn nhóm chứng nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này một lần nữa khẳng định có sự giáng hạt của BCAT trong MĐMTTP gây ra sự tăng nồng độ MBP và EPO trong huyết thanh của người bệnh. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về nồng độ hai chất này giữa nhóm MĐMTTP nặng và không nặng, đồng thời không có mối tương quan giữa nồng độ hai chất này với điểm UAS7 và số lượng BCAT trong máu ngoại vi, tương đồng với ghi nhận của Khanna và cs, điều này phản ánh BCAT không phải là tế bào hiệu ứng chính trong MĐMTTP.

4.1.5. *Mô hình hồi quy logistic các yếu tố nguy cơ của MĐMTTP nặng*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mô hình hồi quy logistic đơn biến và đa biến đều khẳng định ngưỡng giá trị 11,67ng/mL đối với MRGPRX2 và ngưỡng 97,66pg/mL đối với SP trên người Việt Nam là yếu tố nguy cơ của MĐMTTP nặng. Kết quả này một lần nữa khẳng định vai trò của MRGPRX2 trong MĐMTTP nặng. Sự tăng biểu hiện của MRGPRX2 và sự tương tác giữa tế bào mast và hệ thần kinh dẫn đến tăng giáng hạt tế bào mast theo con đường không phụ thuộc IgE, giải phóng histamin và các chất trung gian viêm khác; do đó, làm tăng triệu chứng ngứa và ngứa, tăng mức độ nặng của MĐMTTP.

4.2. *Mối tương quan giữa nồng độ MRGPRX2, SP, MBP và EPO huyết thanh với đáp ứng điều trị bằng bilastin trong nhóm MĐMTTP nặng*

4.2.1. *Kết quả điều trị MĐMTTP nặng bằng bilastin*

sgAH1 là liệu pháp điều trị đầu tay trong điều trị MĐMTTP. Nghiên cứu tổng

quan của Fok và cs cho thấy điểm UAS7 là dấu ấn sinh học có bằng chứng mạnh liên quan đến đáp ứng điều trị với sgAH1. Mặc dù không đưa ra được ngưỡng điểm UAS7 cụ thể, đa số các nghiên cứu ghi nhận điểm UAS7 cao thường đáp ứng kém với sgAH1. Nhóm không kiểm soát được triệu chứng bệnh với sgAH1 là đối tượng cho các thử nghiệm lâm sàng với các thuốc mới trong MĐMTTP. Đó là lý do mà chúng tôi lựa chọn nhóm MĐMTTP nặng ($UAS7 \geq 28$) để theo dõi đáp ứng điều trị với bilastin, một sgAH1 mới có hiệu quả cao và ít tác dụng phụ. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy liều chuẩn của thuốc này vẫn còn tới gần 60% NB kiểm soát bệnh kém. Trong khi đó, tỉ lệ này ở liều cao chỉ còn 35%. Liều cao của bilastin đem lại hiệu quả kiểm soát bệnh tốt so với liều chuẩn ($p < 0,05$). Đồng thời, nhóm MĐMTTP nặng đáp ứng kém với bilastin có điểm UAS7 cao hơn so với nhóm đáp ứng tốt và hoàn toàn ($p < 0,05$) mà không có sự khác biệt về các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng khác. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu tổng quan và các phân tích cộng gộp về hiệu quả của liều cao thuốc sgAH1 so với liều chuẩn và mối liên quan giữa điểm UAS7 với đáp ứng điều trị của sgAH1 trong MĐMTTP.

4.2.2. Mối tương quan giữa nồng độ MRGPRX2 huyết thanh với đáp ứng điều trị bằng bilastin trong nhóm MĐMTTP nặng

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ MRGPRX2 huyết thanh ban đầu giữa ba nhóm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng tốt và đáp ứng kém với bilastin tại 3 thời điểm T2, T4, T8 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Đồng thời nồng độ MRGPRX2 huyết thanh cũng không có mối tương quan với điểm kiểm soát bệnh UCT. Điều này cho thấy nồng độ chất này không phải là yếu tố dự báo đáp ứng điều trị của MĐMTTP với bilastin.

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên ghi nhận nồng độ MRGPRX2 huyết thanh không bị ảnh hưởng bởi bilastin. Thụ thể histamin H1 không có trên màng tế bào mast nên các thuốc sgAH1 không thể tác động trực tiếp lên tế bào này, do vậy không làm ảnh hưởng đến nồng độ MRGPRX2 huyết thanh. Không nhiều nghiên cứu đề cập tới sự thay đổi của nồng độ MRGPRX2 huyết thanh. Ngay cả Omalizumab, một kháng thể đơn dòng kháng IgE, có tác dụng ức chế một phần gián hạt tế bào mast qua FcεRI cũng được ghi nhận không làm thay đổi nồng độ MRGPRX2 huyết thanh. Hiện tại, chỉ duy nhất Rilzabrutinib, một thuốc phân tử nhỏ ức chế BTK (Bruton tyrosine kinase), tức là ức chế toàn bộ con đường gián hạt tế bào mast qua FcεRI đã chứng minh làm giảm nồng độ MRGPRX2 huyết thanh.

4.2.3. Mối tương quan giữa nồng độ SP huyết thanh với đáp ứng điều trị bằng bilastin trong nhóm MĐMTTP nặng

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ SP huyết thanh ban đầu giữa ba nhóm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng tốt và đáp ứng kém với bilastin tại 3 thời điểm T2, T4, T8 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Đồng thời nồng độ SP huyết thanh cũng không có mối tương quan với điểm kiểm soát bệnh UCT. Kết quả này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Fadaee. Điều này cho thấy nồng độ chất này

không phải là yếu tố dự báo đáp ứng điều trị của MĐMTTP với bilastin.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong nhóm đáp ứng hoàn toàn, nồng độ SP huyết thanh giảm sau hai tháng điều trị bằng bilastin. Chúng tôi cho rằng cơ chế của hiện tượng này là bilastin duy trì thụ thể histamin H1 trên tế bào thần kinh cảm giác ở trạng thái không hoạt động nên ức chế giải phóng các peptid thần kinh như SP từ các tế bào thần kinh này. Trong khi đó, ở nhóm đáp ứng kém với bilastin, nồng độ SP huyết thanh không có sự thay đổi, thậm chí còn tăng lên ở 3/13 NB. Điều này một lần nữa khẳng định ngoài histamin còn những chất trung gian viêm khác được giải phóng từ tế bào mast có tác dụng kích thích tế bào thần kinh cảm giác giải phóng SP và duy trì tổn thương sẩn phù và hoặc phù mạch trong MĐMTTP đáp ứng kém với sgAH1.

4.2.4. Mỗi tương quan giữa nồng độ MBP và EPO huyết thanh với đáp ứng điều trị bằng bilastin trong nhóm MĐMTTP nặng

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên so sánh nồng độ EPO và MBP huyết thanh với đáp ứng điều trị MĐMTTP bằng bilastin. Kết quả cho thấy sau 2 tháng điều trị, không có sự khác biệt giữa các nhóm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng tốt và đáp ứng kém với bilastin về nồng độ EPO và MBP huyết thanh ban đầu và không có mối tương quan giữa nồng độ hai chất này với điểm UCT ($p>0,05$). Điều này cho thấy nồng độ hai chất này không phải là yếu tố dự báo đáp ứng điều trị của MĐMTTP với bilastin.

Nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ ra nồng độ EPO và MBP huyết thanh đều có xu hướng giảm sau điều trị bằng bilastin, rõ ràng nhất ở nhóm đáp ứng kém. Các sgAH1 thuộc nhóm piperidin như bilastin đã được chứng minh có tác dụng ức chế hóa ứng động BCAT tại mô, điều này gián tiếp làm giảm giải phóng hạt tế bào này, do đó làm giảm nồng độ MBP và EPO huyết thanh. Tuy nhiên, việc giảm nồng độ hai chất này cũng không làm thay đổi đáp ứng điều trị với sgAH1. Kết quả này có thể giải thích lý do cho sự thất bại của các thuốc gây chết BCAT trong các thử nghiệm lâm sàng pha IIb trên nhóm MĐMTTP kháng trị với sgAH1.

KẾT LUẬN

1. Mối tương quan giữa nồng độ MRGPRX2, SP, MBP và EPO huyết thanh với mức độ nặng của bệnh MĐMTTP

Nhóm MĐMTTP nặng và không nặng không có sự khác biệt về tuổi, thời gian bị bệnh, giới tính, tỉ lệ có phù mạch, tỉ lệ ASST dương tính, tỉ lệ tăng CRP, tăng IgE toàn phần và tăng IgG kháng TPO. Điểm UAS7 ở nhóm MĐMTTP nặng là 29,5 [28-35] điểm, nhóm không nặng là 20 [14-23,5] điểm.

Nồng độ MRGPRX2 và SP huyết thanh ở nhóm MĐMTTP nặng cao hơn so với nhóm MĐMTTP không nặng nhưng không có sự khác biệt với nhóm chứng. Nồng độ MRGPRX2 và SP huyết thanh có mối tương quan thuận với điểm hoạt động bệnh UAS7 trong MĐMTTP. Giá trị 11,67ng/mL của nồng độ MRGPRX2 huyết thanh là điểm cắt tối ưu để xác định MĐMTTP nặng với độ nhạy là 75,0% và độ đặc hiệu là

91,7%. Giá trị 97,66 pg/mL của nồng độ SP huyết thanh là điểm cắt tối ưu để xác định MĐMTTP nặng với độ nhạy là 66,7% và độ đặc hiệu là 58,3%. Hồi quy logistic đơn biến và đa biến đều cho thấy ngưỡng giá trị 11,67ng/mL đối với MRGPRX2 và ngưỡng 97,66pg/mL đối với SP là yếu tố nguy cơ của MĐMTTP nặng.

Nồng độ MBP huyết thanh của nhóm MĐMTTP nặng cao hơn so với nhóm MĐMTTP không nặng và nhóm chứng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nồng độ EPO huyết thanh ở nhóm chứng hầu hết đều ở ngưỡng không phát hiện, thấp hơn so với nhóm MĐMTTP nặng và không nặng. Không có sự khác biệt về nồng độ EPO huyết thanh giữa nhóm MĐMTTP nặng và không nặng. Nồng độ MBP và EPO huyết thanh đều không có mối tương quan với điểm UAS7.

2. Mối tương quan giữa nồng độ MRGPRX2, SP, MBP và EPO huyết thanh với đáp ứng điều trị bằng bilastin trong nhóm MĐMTTP nặng

Sau 2 tuần điều trị bilastin liều chuẩn, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng tốt và đáp ứng kém là 33,3%; 10,0% và 56,7%. Tăng liều bilastin (gấp 2 và gấp 4) có hiệu quả làm giảm tỉ lệ đáp ứng kém xuống 46,7% sau 4 tuần và 35% sau 8 tuần.

Các nhóm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng ứng và đáp ứng kém chỉ có sự khác biệt về điểm UAS7 ban đầu mà không có sự khác biệt về tuổi, thời gian bị bệnh, giới tính, tỉ lệ có phù mạch, tỉ lệ ASST dương tính, tỉ lệ tăng CRP, tăng IgE toàn phần và tăng IgG kháng TPO. Điểm UAS7 ban đầu ở nhóm đáp ứng kém là $35,5 \pm 5,6$ điểm, cao hơn hai nhóm còn lại.

Nồng độ MRGPRX2, SP, MBP và EPO ban đầu không phải là yếu tố dự báo đáp ứng điều trị với bilastin trong MĐMTTP nặng. Nồng độ MRGPRX2 huyết thanh không bị thay đổi bởi bilastin sau 2 tháng điều trị, trong khi đó, SP, MBP và EPO đều có xu hướng giảm. Nồng độ SP huyết thanh giảm rõ rệt ở nhóm MĐMTTP đáp ứng hoàn toàn với bilastin, còn MBP và EPO giảm chủ yếu ở nhóm đáp ứng kém.

KIẾN NGHỊ

Cần nhắc thực hiện tiếp nghiên cứu xác định mối tương quan giữa sự biểu hiện tại tổn thương sẩn phù của thụ thể MRGPRX2 trên màng tế bào mast, nồng độ SP, MBP và EPO với nồng độ MRGPRX2, SP, MBP, EPO huyết thanh trong MĐMTTP.

Xem xét nghiên cứu xác định đột biến gen MRGPRX2 trong MĐMTTP trên đối tượng người Việt Nam.

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

1. Nguyễn Thị Kim Cúc, Lê Huyền My, Trần Thu Hà Phương, Lê Hữu Doanh, Phạm Thị Lan, Vũ Nguyệt Minh. Nồng độ chất P huyết thanh trong bệnh mày đay mạn tính tự phát. Tạp chí Nghiên cứu Y học, Tập 187 số 2 ngày 27 tháng 2 năm 2025, trang 1-10, doi:10.52852/tcncyh.v187i2.2983
2. Nguyen Thi Kim Cuc, Vu Nguyet Minh, Pham Thi Lan, Le Huyen My, Le Huu Doanh. Serum MRGPRX2 and substance P levels are biomarkers of disease activity rather than an antihistamine response in chronic spontaneous urticaria. *Scientific Reports*. Volume 15 – Issue 1, 2025-03-23, Pages 10014. doi:10.1038/s41598-025-94841-1.
3. Nguyen Thi Kim Cuc, Pham Thi Lan, Le Huyen My, Le Huu Doanh, Vu Nguyet Minh. The relationship between serum Eosinophil Peroxidase and Major Basic Protein levels in relation to severity and response to H1 antihistamines in chronic spontaneous urticaria. *PLOS ONE*. Volume 20 – Issue 11, Pages e0336118. doi:10.1371/journal.pone.033611