

Nghiên cứu sự thay đổi các chỉ số huyết học và sinh hóa ở bệnh nhân vẩy nến điều trị bằng Secukinumab

Hoàng Thị Thanh Tuyền^{1,*}, Nguyễn Trọng Hào²



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

TÓM TẮT

Mở đầu: Vẩy nến là bệnh viêm mạn tính, mang tính hệ thống, tác động không chỉ lên da, khớp mà còn liên quan đến sự phát triển của các bệnh lý tim mạch, chuyển hóa khác. Sự phát triển này được cho là do quá trình viêm mạn và các rối loạn chuyển hóa có thể có của bệnh vẩy nến. Secukinumab được chứng minh đem lại hiệu quả cao trong điều trị vẩy nến nhưng cho đến nay vẫn còn khá ít nghiên cứu về những ảnh hưởng của nó trên các chỉ số huyết học và sinh hóa máu ở bệnh nhân vẩy nến. Mối liên quan giữa sự thay đổi các chỉ số này với mức độ cải thiện của bệnh vẩy nến cũng được quan tâm.

Mục tiêu: Nghiên cứu này nhằm góp phần làm rõ hơn ảnh hưởng của secukinumab trên các chỉ số huyết học và sinh hóa ở bệnh nhân vẩy nến và các yếu tố liên quan đến sự thay đổi các chỉ số ở bệnh nhân vẩy nến điều trị bằng secukinumab.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu quan sát đánh giá trước và sau điều trị. Chúng tôi thu thập điểm số PASI, các kết quả xét nghiệm huyết học và sinh hóa máu tại các thời điểm trước và 24 tuần sau điều trị của 29 bệnh nhân vẩy nến đã được điều trị secukinumab ít nhất sáu tháng tại phòng khám chuyên về vẩy nến, bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh thời gian từ 1/1/2022 – 30/8/2022.

Kết quả: Số lượng tế bào neutrophil, tế bào lympho, chỉ số NLR, PLR, số lượng tiểu cầu giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$, $< 0,05$, $< 0,001$, $< 0,001$, $< 0,05$), chỉ số MPV tăng đáng kể ($p < 0,001$) sau điều trị secukinumab. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các chỉ số: số lượng hồng cầu, bạch cầu, AST, ALT, ure, creatinine, glucose máu, C-TP, Triglyceride, HDL-C, LDL-C trước và sau điều trị secukinumab.

Từ khoá: vẩy nến, secukinumab, tế bào neutrophil, NLR, PLR, MPV

¹Bộ môn Da Liễu – ĐHYD Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Bệnh viện Da Liễu Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Liên hệ

Hoàng Thị Thanh Tuyền, Bộ môn Da Liễu – ĐHYD Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Email: hoangthanhtuyen263@gmail.com

Lịch sử

- Ngày nhận: 16-9-2022
- Ngày chấp nhận: 17-11-2022
- Ngày đăng: 31-12-2022

DOI:

<https://doi.org/10.32508/stdjhs.v3i2.532>



Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



MỞ ĐẦU

Vẩy nến là một trong những bệnh viêm mạn tính qua trung gian miễn dịch thường gặp nhất, có diễn tiến kéo dài, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống người bệnh. Hiện nay, IL-17 hay cụ thể là IL-17A, được chứng minh có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh vẩy nến, bên cạnh đó, còn có khả năng dẫn đến các rối loạn chức năng nội mô góp phần hình thành các mảng xơ vữa và phát triển các bệnh tim mạch đi kèm trong bệnh vẩy nến¹. Vai trò của IL-17A trong cơ chế bệnh sinh của rối loạn chuyển hóa ở người vẫn còn tranh cãi, nhưng dựa trên các bằng chứng từ các nghiên cứu gần đây, nó có thể được coi là yếu tố quan trọng giải thích sự phát triển nhanh hơn của các rối loạn chuyển hóa này ở bệnh nhân vẩy nến².

Secukinumab là một kháng thể đơn dòng hoàn toàn của con người có tác dụng trung hòa một cách có chọn lọc IL-17A và ngăn cản sự liên kết của nó đến thụ thể IL-17³. Bằng cách đó, một loạt các biến cố miễn dịch do IL-17 gây ra sau đó đều bị ức chế và mang lại hi

vọng rằng những tiến triển viêm hệ thống hay sự phát triển của các rối loạn chuyển hóa ở bệnh nhân vẩy nến có thể được ngăn chặn. Cho đến nay, hiệu quả điều trị của secukinumab trong bệnh vẩy nến đã được khẳng định qua nhiều nghiên cứu, trong đó nghiên cứu của tác giả Nguyễn Trọng Hào và cộng sự cũng đã chứng minh secukinumab với hiệu quả đáng kể trong điều trị bệnh nhân vẩy nến ở Việt Nam⁴.

Tuy nhiên, sự thay đổi thực sự trong hệ thống miễn dịch và các cytokine khi bệnh nhân đang điều trị chưa được hiểu rõ. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Trọng Hào, Phạm Nhật Nguyễn đã cho thấy mặc dù secukinumab là một chất kháng IL-17A đem lại hiệu quả cao trong điều trị vẩy nến, nhưng nồng độ IL-17A cũng như các cytokine quan trọng trong sự phát triển vẩy nến: IL-12, TNF- α vẫn tiếp tục tăng, tăng đáng kể ở tuần 12 sau điều trị⁵. Vậy trên tình trạng viêm hệ thống, các rối loạn chuyển hóa ở bệnh nhân vẩy nến liệu có sự thay đổi và sự thay đổi này thể hiện thông qua các chỉ số huyết học và sinh hóa máu như thế nào, vấn đề này đang ngày được quan tâm.

Trích dẫn bài báo này: Tuyền H T T, Hào N T. Nghiên cứu sự thay đổi các chỉ số huyết học và sinh hóa ở bệnh nhân vẩy nến điều trị bằng Secukinumab. *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 2022, 3(2):502-510.

Tại Việt Nam, chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu nào về vấn đề này. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá sự thay đổi của các chỉ số huyết học và sinh hóa máu cũng như các yếu tố liên quan đến sự thay đổi các yếu tố này ở bệnh nhân vẩy nến điều trị bằng secukinumab trên quần thể người Việt Nam.

ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân vẩy nến đến khám tại phòng khám chuyên để vẩy nến, bệnh viện Da Liễu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 1/2022 đến tháng 9/2022.

Tiêu chuẩn chọn vào: Bệnh nhân được chọn ≥ 18 tuổi, đã hoặc đang được điều trị bằng secukinumab với thời gian ít nhất sáu tháng (chỉ định điều trị secukinumab khi BN vẩy nến mảng mức độ trung bình đến nặng với điểm PASI - Psoriasis Area and Severity index ≥ 10 , BN viêm khớp vẩy nến theo tiêu chuẩn CASPAR), bệnh nhân có các xét nghiệm huyết học và sinh hóa máu tại thời điểm trước điều trị và sau điều trị sáu tháng.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân được điều trị secukinumab đồng thời với liệu pháp ánh sáng, methotrexate, cyclosporine, acitretin, các thuốc sinh học khác, thuốc điều trị lipid máu.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu quan sát, so sánh trước và sau điều trị. Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức so sánh giá trị trung bình của một nhóm trước và sau điều trị:

$$n = \left(\frac{Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}}{ES} \right)^2$$

$$ES = \frac{\mu_d}{\sigma_d}$$

Trong đó:

- n là cỡ mẫu
- α : sai lầm loại 1 $\rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ nếu xác suất sai lầm loại 1 = 5%
- β là sai lầm loại 2, $Z_{1-\beta}$ là giá trị được tính dựa trên lực thống kê $\rightarrow Z_{1-\beta} = 1,645$ nếu lực thống kê là 95%.
- μ_d là sự khác biệt giữa 2 lần đo số lượng tế bào neutrophil trước và sau điều trị secukinumab. σ_d là độ lệch chuẩn của sự khác biệt giữa 2 lần đo.
- Theo nghiên cứu của An⁶: $\mu_d = 1,03$ và $\sigma_d = 1,47$.
- Áp dụng công thức, n = 26. Từ kết quả này chúng tôi quyết định chọn 29 bệnh nhân.

Áp dụng công thức, n = 26. Từ kết quả này chúng tôi quyết định chọn 29 bệnh nhân.

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y dược Tp. Hồ Chí Minh số: 731/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 01/12/2021.

Thu thập dữ liệu nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện bằng phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Bệnh nhân đồng ý ký bảng đồng thuận tham gia nghiên cứu sẽ trả lời bảng câu hỏi được thiết kế sẵn gồm thông tin về đặc điểm bệnh nhân gồm tuổi, giới tính, nghề nghiệp, thời gian mắc bệnh, tuổi khởi phát, tiền sử gia đình, bệnh đồng mắc. Thông tin về mức độ nặng bệnh, đáp ứng theo thời gian điều trị, các kết quả cận lâm sàng ở thời điểm trước điều trị và sau điều trị 24 tuần được thu thập từ hồ sơ bệnh án.

Đánh giá độ nặng của vẩy nến mảng thường dựa vào chỉ số độ nặng theo vùng (Psoriasis Area Severity Index, PASI). Hiệu quả lâm sàng được tính bằng phần trăm giảm PASI:

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

Ghi nhận các kết quả xét nghiệm trước và sau điều trị secukinumab 24 tuần: công thức máu, lipid máu, chức năng gan, thận. NLR = tỉ số Neutrophil/Lymphocyte, PLR = tỉ số Platelet/ Lymphocyte.

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm Stata 14. Sử dụng các thống kê trung bình, tần số, tỷ lệ. Dùng phép kiểm Wilcoxon signed - rank để so sánh biến định lượng trong cùng 1 nhóm ở hai thời điểm, dùng phép kiểm Spearman rank correlation để tìm mối tương quan. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ với độ tin cậy 95%.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu của chúng tôi gồm 29 bệnh nhân: 72,41% là nam, nghề nghiệp chiếm nhiều nhất là buôn bán (31,03%), tuổi trung bình 45,97, khởi phát bệnh sớm dưới 40 tuổi chiếm 72,41%, thời gian mắc bệnh trung bình 15,31 năm, 4 bệnh nhân (13,79%) có tiền sử gia đình vẩy nến. Tất cả BN đều là vẩy nến mảng mức độ trung bình đến nặng, trong đó 5 bệnh nhân có đi kèm viêm khớp vẩy nến, PASI trung bình 21,39. Nhìn chung, điểm số PASI cải thiện đáng kể qua thời gian điều trị secukinumab với PASI trung bình trước điều trị 21,39 còn 1,71 sau sáu tháng điều trị ($p < 0,001$) (Bảng 1).

Khi đánh giá sự thay đổi của các chỉ số xét nghiệm trước và sau điều trị, ghi nhận các chỉ số số lượng tế

bào neutrophil, lympho, tỷ số NLR, PLR, số lượng tiểu cầu giảm đáng kể và thể tích tiểu cầu MPV tăng có ý nghĩa thống kê sau điều trị với secukinumab (Bảng 2). Khi chia nhóm bệnh nhân theo mức độ cải thiện điểm số PASI sau sáu tháng so với ban đầu. Nhóm cải thiện cao hơn 90% (PASI90+) chỉ số NLR, PLR giảm đáng kể trong khi đó nhóm cải thiện dưới 90% (PASI90-) sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3). Tại thời điểm trước và sau điều trị, ghi nhận mối tương quan thuận giữa điểm số PASI và chỉ số NLR, PLR lúc trước điều trị, thời điểm 24 tuần không ghi nhận tương quan giữa các chỉ số và điểm số PASI. Đánh giá mối tương quan giữa sự thay đổi PASI và sự thay đổi số lượng neutrophil, tiểu cầu, chỉ số NLR, PLR qua 24 tuần điều trị: không ghi nhận mối tương quan nào (Bảng 4).

Các chỉ số huyết học và sinh hóa khác được tóm tắt ở Bảng 5 không có sự khác biệt nào giữa thời điểm trước và sau điều trị secukinumab 24 tuần.

Các chỉ số lipid máu không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa nào qua thời gian điều trị 24 tuần với secukinumab (Bảng 6).

THẢO LUẬN

Vảy nến là một bệnh viêm hệ thống có nguy cơ phát triển các biến cố tim mạch, bệnh lý chuyển hóa khác. Do vậy, độ nặng của tình trạng viêm và thương tổn ở da chưa thể hiện hết được độ nặng của vảy nến, mà còn dựa vào các chỉ số viêm hệ thống khác đi kèm. Nghiên cứu của tác giả Asahina đề nghị nồng độ CRP như là chỉ số viêm hệ thống của bệnh vảy nến⁷. Nghiên cứu của tác giả Trần Nguyên Ánh Tú cho thấy nồng độ hs-CRP ở bệnh nhân vảy nến cao hơn so với nhóm chứng, có mối liên quan với mức độ bệnh, và giảm dần theo thời gian điều trị với Secukinumab⁸. Bên cạnh chỉ số CRP hay hs-CRP, trong bệnh vảy nến còn các dấu ấn viêm hệ thống khác nhưng chúng còn chưa được chú ý đo lường.

Trong quá trình viêm, tế bào neutrophil bắt đầu bước phòng vệ đầu tiên, gây ra phản ứng miễn dịch không đặc hiệu. Số lượng neutrophil và các sản phẩm hoạt hóa của nó được phát hiện trong thương tổn vảy nến và máu ngoại vi cùng với các yếu tố kích hoạt vảy nến IL-1, TNF- α đã cho thấy neutrophil có vai trò hoạt hóa vảy nến⁹.

Trong nghiên cứu của các tác giả Polat, Wang và tác giả Nguyễn Trọng Hào¹⁰⁻¹², số lượng neutrophil ở nhóm bệnh vảy nến đều cao hơn đáng kể so với nhóm chứng với số lượng neutrophil tương ứng là $5,03 \pm 2,22$; $4,63 \pm 2,05$; $5,21 \pm 2,38$. Nghiên cứu của chúng tôi, số lượng neutrophil trung bình thời điểm trước điều trị là $5,19 \pm 1,93$, so với các nghiên cứu trước

đây có thể thấy kết quả của chúng tôi có thể cũng cao hơn nhóm người khỏe.

Tác giả Yamanaka báo cáo điều trị bằng infliximab và ustekinumab, sự tăng hoạt của tế bào neutrophil ở những bệnh nhân vảy nến nặng đã được bình thường hóa sau điều trị. Nghiên cứu của An ghi nhận số lượng neutrophil giảm đáng kể sau 4 tháng điều trị với secukinumab ($p < 0,001$)^{6,13}. Chúng tôi cũng ghi nhận sau 24 tuần điều trị secukinumab, số lượng neutrophil giảm có ý nghĩa thống kê so với chỉ số ban đầu ($p < 0,05$).

Như vậy, các nghiên cứu đã cho thấy số lượng neutrophil tăng ở bệnh nhân vảy nến và giảm đáng kể sau điều trị, bao gồm điều trị với secukinumab. Tuy nhiên, theo các y văn đã được báo cáo, giảm bạch cầu hạt cũng là tác dụng phụ hiếm gặp trên bệnh nhân vảy nến điều trị với secukinumab, hầu hết các trường hợp này đều chỉ nhẹ, thoáng qua và tự giới hạn¹⁴. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giảm số lượng neutrophil sau điều trị secukinumab có thể là kết quả của sự giảm viêm nhưng có thể cũng là tác dụng ngoại ý của secukinumab. Tuy nhiên, số lượng neutrophil tại thời điểm sáu tháng sau điều trị đều nằm trong giới hạn bình thường.

NLR là tỷ số giữa số lượng tế bào neutrophil và tế bào lympho. Tương tự chỉ số PLR là tỷ số giữa số lượng tế bào bạch cầu và tế bào lympho. Những báo cáo gần đây đã cho thấy chỉ số NLR, PLR là những dấu ấn sinh học của tình trạng viêm hệ thống trong bệnh vảy nến cũng như một số bệnh đồng mắc có liên quan đến bệnh vảy nến¹⁵⁻¹⁷. Sự gia tăng của NLR, PLR trong bệnh vảy nến có thể được giải thích bởi bản chất bệnh vảy nến là một bệnh lý viêm, tế bào neutrophil, số lượng tiểu cầu tăng lên khi tham gia vào quá trình viêm, ngoài ra, trong suốt quá trình viêm, sự rối loạn trong việc kiểm soát quá trình chết theo chu trình của tế bào lympho cũng có thể dẫn đến giảm sản xuất tế bào lympho.

Các nghiên cứu của các tác giả trên thế giới đều cho thấy chỉ số NLR, PLR ở bệnh nhân vảy nến tăng đáng kể so với nhóm chứng^{18,19}. Tác giả Nguyễn Trọng Hào ghi nhận khi so sánh giữa nhóm bệnh vảy nến mảng và nhóm chứng, chỉ số NLR tăng còn chỉ số PLR không có khác biệt. Trong khi đó, ở nhóm viêm khớp vảy nến, chỉ số NLR và PLR đều cao hơn đáng kể so với nhóm vảy nến mảng cũng như nhóm chứng ($p < 0,05$)¹¹.

Hơn nữa, giá trị NLR, PLR được ghi nhận giảm đáng kể sau điều trị. Đây là kết quả trong nghiên cứu của Ataseven, bệnh nhân vảy nến điều trị với thuốc kháng TNF (etanercept, infliximab, adalimumab) và ức chế IL (ustekinumab, secukinumab)²⁰. Nghiên cứu của chúng tôi, của Ataseven, An cùng nghiên cứu trên

Bảng 1: Đáp ứng lâm sàng theo thời gian điều trị

Thời gian	Tuần 0	Tuần 12	Tuần 24	P*
PASI	21,39 ± 11,21	1,5 ± 3,44	1,71 ± 4,16	P ₁₂₋₀ <0,001 P ₂₄₋₀ <0,001

Bảng 2: Sự thay đổi của các chỉ số viêm trước và sau điều trị secukinumab

	Tuần 0	Tuần 24	P*
Neutrophil (K/mm ³)	5,19 ± 1,93	4,13 ± 1,36	0,0024
BC Lympho (K/mm ³)	2,47 ± 1,24	2,71 ± 0,92	0,0164
NLR	2,53 ± 1,69	1,63 ± 0,65	0,0001
PLR	146,96 ± 94,00	107,49 ± 43,93	0,0009
Tiểu Cầu (K/uL)	294,74 ± 80,30	260,84 ± 60,20	0,0064
MPV (fl)	7,72 ± 1,37	8,85 ± 1,22	0,0003

Bảng 3: Sự thay đổi của chỉ số NLR, PLR theo đáp ứng lâm sàng

	PASI90+ (n=24)			PASI90- (n=5)		
	Tuần 0	Tuần 24	P*	Tuần 0	Tuần 24	P*
NLR	2,62 ± 1,83	1,64 ± 0,69	0,0001	2,13 ± 0,74	1,59 ± 0,42	0,225
PLR	146,35 ± 96,90	107,58 ± 45,47	0,0015	149,86 ± 88,66	107,09 ± 40,25	0,225

Bảng 4: Tương quan giữa PASI với các chỉ số trước và sau điều trị 24 tuần và tương quan sự thay đổi của PASI và các chỉ số theo thời gian điều trị

	Tuần 0		Tuần 24		Sự thay đổi qua 24 tuần	
	R	P**	r	P**	r	P**
PASI&Neutrophil	0,155	0,423	0,206	0,283	-0,063	0,744
PASI&NLR	0,441	0,017	0,025	0,899	0,280	0,141
PASI&PLR	0,519	0,004	0,013	0,947	0,199	0,301
PASI&MPV	-0,437	0,018	-0,390	0,036	-0,189	0,327

Bảng 5: Sự thay đổi chỉ số xét nghiệm theo thời gian điều trị secukinumab

	Tuần 0	Tuần 24	P*
Bạch Cầu (K/uL)	8,63 ± 2,66	7,79 ± 2,11	0,144
Hồng Cầu (M/uL)	5,18 ± 0,88	5,18 ± 0,65	0,261
Urea (mmol/L)	4,89 ± 2,88	5,33 ± 2,07	0,302
Creatinine (mmol/L)	83,67 ± 17,28	84,51 ± 13,53	0,665
AST	28,27 ± 11,48	26,53 ± 14,59	0,353
ALT	28,65 ± 18,69	27,75 ± 15,22	0,983
Đường huyết đói (mmol/L)	5,99 ± 1,44	5,85 ± 1,02	0,679

Bảng 6: Sự thay đổi các chỉ số lipid máu theo thời gian điều trị Secukinumab

(mmol/L)	Tuần 0	Tuần 24	P*
C-TP	5,07 ± 0,96	5,03 ± 1,11	0,799 (n=26)
Triglyceride	2,10 ± 0,93	2,10 ± 1,25	0,597 (n=27)
HDL-C	1,31 ± 0,41	1,25 ± 0,22	0,840 (n=25)
LDL-C	2,80 ± 0,87	2,79 ± 0,96	0,779 (n=26)

*: Phép kiểm Wilcoxon signed – rank **: Tương quan Spearman

nhóm bệnh nhân vảy nến điều trị secukinumab. Kết quả của chúng tôi tương tự của Ataseven có sự giảm đáng kể của chỉ số NLR, PLR sau thời gian điều trị ($p < 0,001$, $p < 0,001$), nhưng kết quả của An⁶ thì sự khác biệt này không có ý nghĩa. Sự khác nhau này có thể do không tương đồng về mức độ nặng của bệnh thời điểm trước điều trị, chủng tộc giữa các nghiên cứu, nghiên cứu có hoặc không bao gồm bệnh nhân viêm khớp vảy nến.

Chúng tôi còn chia bệnh nhân thành hai nhóm với đáp ứng lâm sàng cải thiện theo chỉ số PASI, ghi nhận ở nhóm đáp ứng lâm sàng tốt cải thiện PASI trên 90%, các chỉ số NLR, PLR đều giảm có ý nghĩa ($p < 0,001$, $p < 0,05$) sau điều trị, trong khi đó nhóm còn lại sự cải thiện các chỉ số này không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, chúng tôi không tìm thấy mối tương quan nào giữa mức độ giảm PASI và mức độ giảm NLR, PLR. Tại thời điểm trước điều trị, ghi nhận chỉ số NLR và PLR có mối tương quan thuận với mức độ nặng của bệnh, trong khi đó, số lượng neutrophil, tiểu cầu không có sự tương quan. Tại tuần 24, không ghi nhận mối tương quan nào giữa các chỉ số này và điểm số PASI.

Như vậy, qua hầu hết các nghiên cứu, các chỉ số NLR, PLR ở bệnh nhân vảy nến đều được ghi nhận tăng có ý nghĩa so với nhóm chứng, tương quan thuận với mức độ nặng của bệnh và sau khi điều trị có sự giảm đáng kể. Tuy nhiên, NLR, PLR đều không có khoảng giá trị bình thường hay ngưỡng giới hạn nên việc đánh giá sự thay đổi của các chỉ số NLR, PLR theo thời gian dùng cho theo dõi diễn tiến bệnh hay tình trạng viêm dưới lâm sàng khi điều trị có thể tốt hơn là đánh giá các chỉ số này tại một thời điểm.

Tiểu cầu đóng vai trò quan trọng trong phản ứng viêm, chức năng miễn dịch và các chức năng đông cầm máu. Các nghiên cứu đã thực hiện ghi nhận số lượng tiểu cầu ở bệnh vảy nến cao hơn nhóm chứng và còn là một yếu tố góp phần gây ra quá trình viêm liên quan bệnh vảy nến, có tương quan với hoạt động của bệnh và có thể hữu ích trong đánh giá đáp ứng điều trị^{21,22}. Bên cạnh đó, nghiên cứu của tác giả Garshick chứng minh sự hoạt hóa tiểu cầu trong bệnh

vảy nến làm suy yếu mạch máu thông qua tín hiệu COX-1 trên tiểu cầu, tăng kết dính nội mô²³. Do đó trong bệnh vảy nến, tiểu cầu tăng hoạt gây viêm tế bào nội mô có thể gây xơ vữa mạch, một yếu tố nguy cơ phát triển bệnh lý tim mạch. Các thông số liên quan đến tiểu cầu đã được đánh giá cho đến nay bao gồm: chỉ số PLR, CD-62, p-selectin, PDW và MPV. Trong đó, MPV được chú ý nhiều nhất.

Nghiên cứu của chúng tôi, sau điều trị với secukinumab 24 tuần ghi nhận số lượng tiểu cầu giảm, còn chỉ số MPV tăng đáng kể ($p < 0,05$, $p < 0,001$), kết quả này phản ánh mối quan hệ nghịch đảo giữa sự thay đổi số lượng và kích thước tiểu cầu, hơn nữa, chúng tôi còn ghi nhận mối tương quan nghịch giữa điểm số PASI và MPV ở cả 2 thời điểm trước và sau điều trị 24 tuần với $p < 0,05$. Tác giả Asahina²⁴ cũng đã báo cáo giá trị MPV thấp hơn đáng kể ở bệnh nhân viêm khớp vảy nến so với bệnh nhân vảy nến mảng và ghi nhận mối tương quan nghịch giữa PASI với MPV ở bệnh nhân viêm khớp vảy nến. Hơn nữa, MPV tăng đáng kể sau điều trị, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân viêm khớp vảy nến. Tác giả Balevi²⁵ nghiên cứu trên bệnh nhân vảy nến điều trị với các phương pháp toàn thân bao gồm ánh sáng liệu pháp UVB, các thuốc toàn thân cổ điển, sau điều trị 3, 6, 9 và 12 tháng, chỉ số MPV tăng đáng kể ở thời điểm ba tháng còn số lượng tế bào tiểu cầu giảm đáng kể so với trước điều trị ở các mốc 6, 9, 12 tháng, tuy nhiên các giá trị đều nằm trong giới hạn bình thường. Tác giả kết luận về việc tăng MPV kèm theo giảm giá trị PASI có thể cho thấy vai trò của MPV góp phần dự đoán tiến triển lâm sàng và đáp ứng điều trị của bệnh nhân vảy nến vừa – nặng.

Như vậy, có vẻ như bệnh vảy nến đang hoạt động có xu hướng có kích thước tiểu cầu nhỏ hơn so với những bệnh nhân đang hồi phục. Với kết quả từ các nghiên cứu trên đã ủng hộ cho giả thuyết rằng sự sản xuất quá mức các cytokine tiền viêm, các chất phản ứng ở giai đoạn cấp tính có thể làm nhỏ kích thước tiểu cầu bằng cách can thiệp vào quá trình megakaryopoiesis và việc tiêu thụ nhiều tiểu cầu lớn tại vị trí viêm²⁶. Tuy nhiên, trong nhiều nghiên cứu, MPV lại được thấy là cao hơn đáng kể ở bệnh nhân vảy nến so với nhóm chứng,

thậm chí MPV còn tương quan thuận với chỉ số PASI và thời gian bệnh^{22,27,28}. Cơ chế của sự thay đổi MPV chưa được hiểu biết đầy đủ, nhưng giá trị MPV có thể bị ảnh hưởng bởi lối sống, chế độ ăn và một số bệnh lý liên quan đến tăng tạo huyết khối như nhồi máu cơ tim cấp, tiểu đường, tăng huyết áp, hội chứng chuyển hóa. Vì vậy, sự không nhất quán giữa các nghiên cứu về sự thay đổi MPV ở bệnh nhân vẩy nến có thể do khác nhau ở mức độ nặng của bệnh, thời điểm đánh giá, nhóm đối tượng nghiên cứu có hoặc không đi kèm các bệnh đồng mắc, viêm khớp vẩy nến.

Đối với các chỉ số sinh hóa như: AST, ALT, ure, creatinine và đường huyết đói trước và sau 24 tuần điều trị, giá trị trung bình của các chỉ số này sau điều trị hầu hết đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị. Kết quả này của chúng tôi nhìn chung tương đồng với hầu hết các thử nghiệm lâm sàng đã thực hiện trước đây. Trong nghiên cứu của Karatas đánh giá ảnh hưởng của secukinumab trên các xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, AST, ALT, ure, creatinine, glucose máu ở bệnh nhân viêm khớp vẩy nến và viêm cột sống dính khớp, kết quả thu được cũng không ghi nhận sự khác biệt nào có ý nghĩa²⁹.

Trên các chỉ số lipid máu: C-TP, triglyceride, HDL-C, LDL-C, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt nào có ý nghĩa giữa thời điểm trước và sau khi điều trị secukinumab và cũng không ghi nhận mối liên quan giữa tỷ lệ rối loạn lipid ban đầu và đáp ứng điều trị tại thời điểm đánh giá. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Gerdes các chỉ số lipid máu duy trì ổn định qua 52 tuần điều trị³⁰. Trong khi đó, nghiên cứu của Pirois chỉ số C-TP, TG không khác biệt, còn LDL-C, HDL-C lại cải thiện có ý nghĩa sau điều trị³¹. Tác giả Wang kết quả lại thấy triglyceride và chỉ số xơ vữa mạch tăng đáng kể ở nhóm có cải thiện PASI dưới 90%³². Các nghiên cứu kể trên đều được nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân vẩy nến điều trị bằng secukinumab. Giữa các nghiên cứu có sự bất đồng về kết quả, nhưng đa phần kết quả đều theo chiều hướng không ảnh hưởng cho đến cải thiện các chỉ số lipid máu sau điều trị. Sự bất đồng này có thể do sự khác nhau về cỡ mẫu nghiên cứu, đặc điểm sinh sống, chủng tộc.

KẾT LUẬN

Nhìn chung Secukinumab là thuốc sinh học an toàn trong điều trị vẩy nến, không chỉ đem lại hiệu quả cải thiện lâm sàng đáng kể mà còn không làm thay đổi hầu hết các xét nghiệm huyết học và sinh hóa máu thường quy, xem xét cụ thể trên các chỉ số hoạt động của phản ứng viêm, có thể thấy secukinumab làm giảm đáng kể số lượng tế bào neutrophil, chỉ số NLR, PLR. Và NLR, PLR có thể được sử dụng để theo

đôi diễn tiến bệnh, đặc biệt là để đánh giá việc ngăn chặn tình trạng viêm hệ thống sau điều trị ở bệnh nhân vẩy nến. Dựa trên những hiểu biết liên quan đến con đường bệnh sinh, phản ứng viêm trong bệnh vẩy nến cũng như các bất thường chuyển hóa, nguy cơ tim mạch liên quan bệnh, có thể thấy secukinumab cải thiện tình trạng viêm hệ thống, ổn định các rối loạn chuyển hóa, góp phần giảm nguy cơ phát triển các bệnh lý tim mạch, chuyển hóa liên quan bệnh vẩy nến.

Tuy vậy, nghiên cứu sự thay đổi của các chỉ số viêm, chỉ số chuyển hóa trên bệnh nhân vẩy nến điều trị với secukinumab vẫn còn tương đối ít, kết quả không đồng nhất, thời gian nghiên cứu cũng chưa đủ dài để kết luận được hiệu quả lâu dài của secukinumab trong việc cải thiện viêm, chuyển hóa, góp phần đẩy lùi nguy cơ phát triển bệnh lý toàn thân khác liên quan vẩy nến. Do đó, đây vẫn còn là một hướng nghiên cứu mới, cần nhiều nghiên cứu hơn để củng cố hơn những lập luận đã có.

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

ALT: Alanine Aminotransferase

AST: Aspartate Aminotransferase

C-TP: Cholesterol toàn phần

HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol

LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol

MPV: Mean platelet volume

PASI: Psoriasis Area Severity Index

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Nhóm tác giả cam kết rằng không có xung đột lợi ích khi thực hiện nghiên cứu này.

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

TS.BS Nguyễn Trọng Hào lên ý tưởng; thiết kế nghiên cứu; hướng dẫn và giám sát thu thập số liệu; chỉnh sửa và hoàn thiện bản thảo.

BS Hoàng Thị Thanh Tuyền thu thập, xử lý và phân tích số liệu; tổng hợp tài liệu; viết và hoàn thiện bản thảo.

Tất cả tác giả đã đọc và duyệt bản thảo cuối cùng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Malakouti M, Brown GE, Wang E, Koo J, Levin EC. The role of IL-17 in psoriasis. The Journal of dermatological treatment. 2015;26(1):41-4;Available from: <https://doi.org/10.3109/09546634.2013.879093>.
2. Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Interleukin-17 as a factor linking the pathogenesis of psoriasis with metabolic disorders. International journal of dermatology. 2017;56(3):260-8;Available from: <https://doi.org/10.1111/ijd.13420>.
3. Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. Therapeutic advances in chronic disease. 2018;9(1):5-21;Available from: <https://doi.org/10.1177/2040622317738910>.

4. Nguyễn Trọng Hào, Phạm Thị Uyên Nhi, Trần Nguyễn Ánh Tú, Nguyễn Thị Tuyết Nhung, Vũ Thị Phương Thảo. Secukinumab Demonstrated High Effectiveness in Vietnamese Patients with Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis in a Real-World Clinical Setting: 16 Week Results from an Observational Study. *Dermatology and therapy*. 2021;11(5):1613-21; Available from: <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00581-1>.
5. Nguyễn Trọng Hào, Phạm Nhật Nguyên. The dynamic of serum cytokines in psoriasis patients treated with secukinumab. *Tạp chí Da liễu học Việt Nam*. 2022;33:61-8; Available from: <https://vjdv.vn/index.php/vjdv/article/view/71>.
6. An I, Aksoy M, Ayhan E, Ozturk M. The effect of secukinumab treatment on inflammatory parameters in patients with psoriasis: A multicentre retrospective study. *International journal of clinical practice*. 2021;75(6):e14114; Available from: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14114>.
7. Asahina A, Umezawa Y, Yanaba K, Nakagawa H. Serum C-reactive protein levels in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Long-term differential effects of biologics. *J Dermatol*. 2016;43(7):779-84; Available from: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13213>.
8. Trần Nguyễn Ánh Tú, Nguyễn Trọng Hào, Đặng Văn Em. Nghiên cứu sự thay đổi nồng độ IL-17A và hs-CRP huyết thanh của bệnh nhân vẩy nến thông thường điều trị bằng secukinumab. *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*. 2020;tập 15(số 5/2020):49-54;.
9. Stawczyk-Macieja M, Szczerkowska-Dobosz A, Rębała K, Purzycka-Bohdan D. Genetic background of skin barrier dysfunction in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Postepy dermatologii i alergologii*. 2015;32(2):123-6; PMID: 26015782. Available from: <https://doi.org/10.5114/pdia.2014.44003>.
10. Wang WM, Wu C, Gao YM, Li F, Yu XL, Jin HZ. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and other hematological parameters in psoriasis patients. *BMC immunology*. 2021;22(1):64; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12865-021-00454-4>.
11. Nguyễn Trọng Hào, Võ Đình Hoàng Long, Phạm Nhật Nguyên. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as inflammatory markers in psoriasis: a case-control study. *Dermatology Reports*. 2022; Available from: <https://www.pagepress.org/journals/index.php/dr/article/view/9516>.
12. Polat M, Bugdayci G, Kaya H, Oğuzman H. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in Turkish patients with chronic plaque psoriasis. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*. 2017;26(4):97-100; PMID: 29264899. Available from: <https://doi.org/10.15570/actaapa.2017.28>.
13. Yamanaka K, Umezawa Y, Yamagiwa A, Saeki H, Kondo M, Gabazza EC, et al. Biologic therapy improves psoriasis by decreasing the activity of monocytes and neutrophils. *J Dermatol*. 2014;41(8):679-85; PMID: 25099154. Available from: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12560>.
14. van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K, Leonardi CL, Blauvelt A, Tsai TF, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(1):83-98.e4; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.03.024>.
15. Kaiser H, Wang X, Kvist-Hansen A, Krakauer M, Gortz PM, McCauley BD, et al. Biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *Scientific reports*. 2021;11(1):21438; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00999-9>.
16. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *International journal of rheumatic diseases*. 2015;18(7):731-5; Available from: <https://doi.org/10.1111/1756-185x.12582>.
17. Ataseven A, Bilgin AU, Kurtipek GS. The importance of neutrophil lymphocyte ratio in patients with psoriasis. *Materia socio-medica*. 2014;26(4):231-3; Available from: <https://doi.org/10.5455/msm.2014.231-233>.
18. Kim DS, Shin D, Lee MS, Kim HJ, Kim DY, Kim SM, et al. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatol*. 2016;43(3):305-10; Available from: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13061>.
19. Paliogiannis P, Satta R, Deligia G, Farina G, Bassu S, Mangoni AA, et al. Associations between the neutrophil-to-lymphocyte and the platelet-to-lymphocyte ratios and the presence and severity of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental medicine*. 2019;19(1):37-45; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10238-018-0538-x>.
20. Ataseven A, Temiz SA, Eren G, Özer İ, Dursun R. Comparison of anti-TNF and IL-inhibitors treatments in patients with psoriasis in terms of response to routine laboratory parameter dynamics. *The Journal of dermatological treatment*. 2022;33(2):1091-6; Available from: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1801975>.
21. Liu Z, Perry LA, Morgan V. The association between platelet indices and presence and severity of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental medicine*. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00820-5>.
22. Raghavan V, Radha RKN, Rao RK, Kuberan A. A Correlative Study between Platelet Count, Mean Platelet Volume and Red Cell Distribution Width with the Disease Severity Index in Psoriasis Patients. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2017;11(9):Ec13-ec6; Available from: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2017/31172.10639>.
23. Garshick MS, Tawil M, Barrett TJ, Salud-Gnilo CM, Eppler M, Lee A, et al. Activated Platelets Induce Endothelial Cell Inflammatory Response in Psoriasis via COX-1. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2020;40(5):1340-51; Available from: <https://doi.org/10.1161/atvbaha.119.314008>.
24. Asahina A, Kubo N, Umezawa Y, Honda H, Yanaba K, Nakagawa H. Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics. *J Dermatol*. 2017;44(10):1112-21; Available from: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13875>.
25. Balevi A, Olmuşçelik O, Ustuner P, Özdemir M. Is there any Correlation between Red Cell Distribution Width, Mean Platelet Volume Neutrophil Count, Lymphocyte Count, and Psoriasis Area Severity Index in Patients Under Treatment for Psoriasis? *Acta dermatovenerologica Croatica : ADC*. 2018;26(3):199-205; Available from: <https://hrcak.srce.hr/207005>.
26. Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF- α therapy. *Rheumatol Int*. 2010;30(8):1125-9; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1345-1>.
27. Chandrashekar L, Rajappa M, Revathy G, Sundar I, Munisamy M, Ananthanarayanan PH, et al. Is enhanced platelet activation the missing link leading to increased cardiovascular risk in psoriasis? *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2015;446:181-5; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.04.023>.
28. Canpolat F, Akpınar H, Eskioğlu F. Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010;29(3):325-8; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1323-8>.
29. Karataş A, Gerçek AN, Öz B, Gözel N, Pişkin Sağır R, Gür M, et al. The effect of secukinumab treatment on hematological parameters in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Eur J Rheumatol*. 2020;7(4):169-72; Available from: <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2020.20109>.
30. Gerdes S, Pinter A, Papavassiliou C, Reinhardt M. Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoro-

- riasis patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2020;34(3):533-41;Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.16004>.
31. Piros É A, Szabó Á, Rencz F, Brodszky V, Wikonkál N, Miheller P, et al. Anti-Interleukin-17 Therapy of Severe Psoriatic Patients Results in an Improvement of Serum Lipid and Inflammatory Parameters' Levels, but Has No Effect on Body Composition Parameters. *Life (Basel, Switzerland)*. 2021;11(6);Available from: <https://doi.org/10.3390/life11060535>.
32. Wang HN, Huang YH. Changes in metabolic parameters in psoriatic patients treated with secukinumab. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2020;11:2040622320944777;Available from: <https://doi.org/10.1177/2040622320944777>.

Changes of hematological and biochemical parameters in psoriasis patients treated with Secukinumab

Hoang Thi Thanh Tuyen^{1,*}, Nguyen Trong Hao^{1,2}



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

¹Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh city, Vietnam

²Ho Chi Minh City Hospital of Dermatol-Venereology, 2 Nguyen Thong, District 3, Ho Chi Minh City, Vietnam

Correspondence

Hoang Thi Thanh Tuyen, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh city, Vietnam

Email: hoangthanhtuyen263@gmail.com

History

- Received: 16-9-2022
- Accepted: 17-11-2022
- Published: 31-12-2022

DOI :

<https://doi.org/10.32508/stdjhs.v3i2.532>



Copyright

© VNUHCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a chronic inflammatory disease, not just affecting skin and joints but also associated with the development of cardiovascular diseases, metabolic syndrome. Secukinumab is demonstrated highly effective in the treatment of psoriasis, but so far, there has been few research on the effect of secukinumab treatment on hematological and blood biochemistry parameters in psoriasis patients. The correlation between the change of these parameters and the change of clinical outcomes are also evaluated.

Objectives: To evaluate the effectiveness of secukinumab on hematological and blood biochemistry parameters in patients with psoriasis and their possible correlations in psoriasis patients under treatment with secukinumab.

Methods: An observational study, evaluating the results before and after treatment was performed. Psoriasis patients were enrolled when they had received treatment at least six months with secukinumab at the specialized clinic of the Ho Chi Minh City Hospital of Dermato-Venereology from January 1st 2022 to August 30th 2022. The available data on the disease activity (Psoriasis Area and severity Index – PASI), hematological and blood biochemistry parameters at base line and after 24 weeks of treatment were collected.

Results: Neutrophil count, lymphocyte count, thrombocyte count, NLR, PLR were significantly decreased after secukinumab treatment. The mean platelet volumes were significantly increased at week 24 of treatment. There was no statistically significant difference between pre-treatment and 24 weeks after treatment with secukinumab of parameters: RBC, WBC, glucose, ure, creatine, AST, ALT, C-Tp, TG, HDL-C, LDL-C.

Conclusion: These analyses suggest that secukinumab can reduce inflammation parameters and have a neutral effect on glucose, liver enzymes, renal and lipid parameters.

Key words: psoriasis, secukinumab, neutrophil count, NLR, PLR, MPV

Cite this article : Tuyen H T T, Hao N T. **Changes of hematological and biochemical parameters in psoriasis patients treated with Secukinumab.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 2022, 3(2):502-510.