

CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KIỂM SOÁT BỆNH Ở BỆNH NHÂN MÀY ĐAY MẠN TÍNH TỰ PHÁT ĐÁP ỨNG KHÔNG HOÀN TOÀN VỚI KHÁNG HISTAMIN H1 LIỀU CAO

Phạm Thị Hoàng Yến¹, Lê Hữu Doanh^{1,2}, Trần Sơn Tùng^{1,2}
Nguyễn Thị Kim Cúc², Phạm Thị Thảo¹ và Vũ Nguyệt Minh^{1,2,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Da liễu Trung ương

Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu trên 250 bệnh nhân mày đay mạn tính tự phát (CSU) chưa đạt kiểm soát hoàn toàn sau 4 tuần điều trị bằng thuốc kháng histamin H1 thế hệ 2 (sgAH1) liều cao (gấp 4 liều chuẩn), nhằm xác định các yếu tố liên quan đến tình trạng kiểm soát bệnh kém (UCT < 12). Kết quả cho thấy tỉ lệ kiểm soát kém ở nhóm bệnh nhân này là 53,6%. Nhóm CSU kiểm soát kém có tuổi trung bình cao hơn, điểm UAS7 nền cao hơn và nồng độ IgE toàn phần thấp hơn so với nhóm kiểm soát tốt ($p < 0,05$). Hồi quy logistic đa biến cho thấy nồng độ IgE toàn phần thấp (OR = 4,54; $p = 0,02$) và điểm UAS7 nền cao (OR = 1,04; $p = 0,03$) là yếu tố liên quan độc lập với kiểm soát kém trong nhóm CSU không kiểm soát bệnh hoàn toàn với sgAH1 liều cao. Mô hình dự báo đạt giá trị phân biệt ở mức độ khiêm tốn với AUC = 0,668. Việc nhận diện các yếu tố này có thể hỗ trợ bác sĩ lâm sàng theo dõi sát sao hơn ở nhóm bệnh nhân khó kiểm soát, đồng thời gợi ý thêm cơ sở cho các nghiên cứu sâu hơn về cơ chế bệnh sinh của nhóm CSU này.

Từ khóa: IgE toàn phần, kháng histamin H1 liều cao, kiểm soát kém, mày đay mạn tính tự phát, tự miễn, yếu tố liên quan.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mày đay mạn tính tự phát (CSU: chronic spontaneous urticaria) là thể lâm sàng phổ biến nhất của mày đay mạn tính, ảnh hưởng đến khoảng 0,5 - 1% dân số thế giới.¹⁻³ Bệnh đặc trưng bởi sự xuất hiện một cách tự phát của sẩn phù, phù mạch hoặc cả hai, kéo dài trên 6 tuần mà không xác định được yếu tố khởi phát rõ ràng.¹ Bệnh có xu hướng diễn biến dai dẳng, gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống và hiệu suất lao động của người bệnh.

Theo các hướng dẫn điều trị hiện nay, thuốc kháng histamin H1 thế hệ 2 (sgAH1: second-generation H1 antihistamines) được xếp là

bậc điều trị thứ nhất và là điều trị nền cho các bậc điều trị thứ hai và thứ ba.¹ Khoảng 40% bệnh nhân CSU không kiểm soát hoàn toàn ngay cả với phác đồ sgAH1 liều cao (gấp 4 liều chuẩn).^{4,5} Sự hiện diện của nhóm bệnh nhân kháng trị này gợi ý rằng cơ chế bệnh sinh của CSU không chỉ đơn thuần là sự giải phóng histamin mà còn liên quan đến các chất trung gian viêm khác được giải phóng từ tế bào mast và tế bào miễn dịch khác.

Các nghiên cứu gần đây đã xác định được hai kiểu hình chính: cơ chế dị ứng (type I) và cơ chế tự miễn (type IIb). Theo Kolchir và cs (2024), kiểu hình type IIb đặc trưng bởi sự xuất hiện của các tự kháng thể IgG kháng lại thụ thể FcεRI hoặc kháng chính phân tử IgE trên bề mặt tế bào mast và bạch cầu ái kiềm.² Sự hoạt hóa tế bào mast thông qua con đường này dẫn

Tác giả liên hệ: Vũ Nguyệt Minh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: vunguyetminh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 19/05/2026

Ngày được chấp nhận: 08/06/2026

tới giải phóng histamin và các chất trung gian hóa học viêm khác, dẫn đến biểu hiện lâm sàng nặng nề hơn và gia tăng tình trạng kháng với sgAH1.² Việc nhận diện các dấu ấn sinh học liên quan đến cơ chế này có thể giúp làm rõ các đặc điểm của nhóm bệnh nhân đáp ứng kém với sgAH1, từ đó hỗ trợ định hướng cho các nghiên cứu tiếp theo về phân tầng trong điều trị CSU. Trong những năm gần đây, việc tìm kiếm các dấu ấn sinh học để nhận diện các trường hợp kiểm soát bệnh kém với thuốc điều trị đã trở thành xu hướng tất yếu của y học cá thể hóa.⁶ Trên thế giới, các nghiên cứu về quần thể CSU kháng trị với sgAH1, đặc biệt với liều cao (gấp 4 lần liều chuẩn), gợi ý một số yếu tố liên quan như thời gian mắc bệnh kéo dài, mức độ hoạt động bệnh (điểm UAS7) cao, nhóm CSU tự miễn đặc trưng bởi nồng độ IgE toàn phần thấp, IgG kháng TPO cao, CRP tăng...⁶

⁸ Tại Việt Nam, mặc dù phác đồ điều trị CSU đã được đưa vào ứng dụng thường quy theo các khuyến cáo thế giới, tỉ lệ bệnh nhân chưa đạt kiểm soát bằng sgAH1 còn chiếm tỉ lệ rất lớn. Cho đến nay, các nghiên cứu trong nước về CSU chủ yếu tập trung vào mô tả đặc điểm bệnh học chung hoặc đánh giá đáp ứng với sgAH1 liều chuẩn. Hiện vẫn còn khoảng trống nghiên cứu lớn trong việc nghiên cứu các dấu ấn lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân kháng trị với sgAH1 liều tối đa, việc thiếu hụt các dữ liệu này trên quần thể người Việt Nam gây khó khăn trong việc tiên lượng sớm, quản lý sát sao khiến quá trình điều trị kéo dài ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Xuất phát từ thực tiễn đó, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm cung cấp thêm dữ liệu về các yếu tố liên quan đến tình trạng kiểm soát kém bằng sgAH1 liều tối đa trên bệnh nhân CSU Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

250 bệnh nhân được chẩn đoán CSU chưa đạt kiểm soát hoàn toàn sau 4 tuần điều trị với sgAH1 liều cao (gấp 4 lần liều chuẩn) tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 11/2023 đến tháng 4/2026.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định CSU theo tiêu chuẩn chẩn đoán của đồng thuận EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV 2021.¹

- Bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu khi hồ sơ theo dõi ghi nhận tình trạng không kiểm soát bệnh hoàn toàn (điểm UCT (Urticaria Control Test) < 16) sau 4 tuần điều trị liên tục với sgAH1 liều cao.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Mắc các thể mề đay đay cảm ứng khác kèm theo.

- Bệnh nhân không có khả năng hợp tác, trả lời câu hỏi trong bộ câu hỏi nghiên cứu.

- Phụ nữ có thai và cho con bú.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu toàn bộ có chủ đích. Cỡ mẫu bao gồm toàn bộ các hồ sơ bệnh án thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ trong khoảng thời gian nghiên cứu, do đó không yêu cầu tính công thức tính toán cỡ mẫu tối thiểu.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ tháng 11/2023 đến tháng 04/2026 tại phòng khám Mề đay và mề đay mạn tính, Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Da liễu Trung ương.

Vật liệu nghiên cứu

Bệnh án nghiên cứu.

Chuẩn hóa phác đồ điều trị và đánh giá lâm sàng

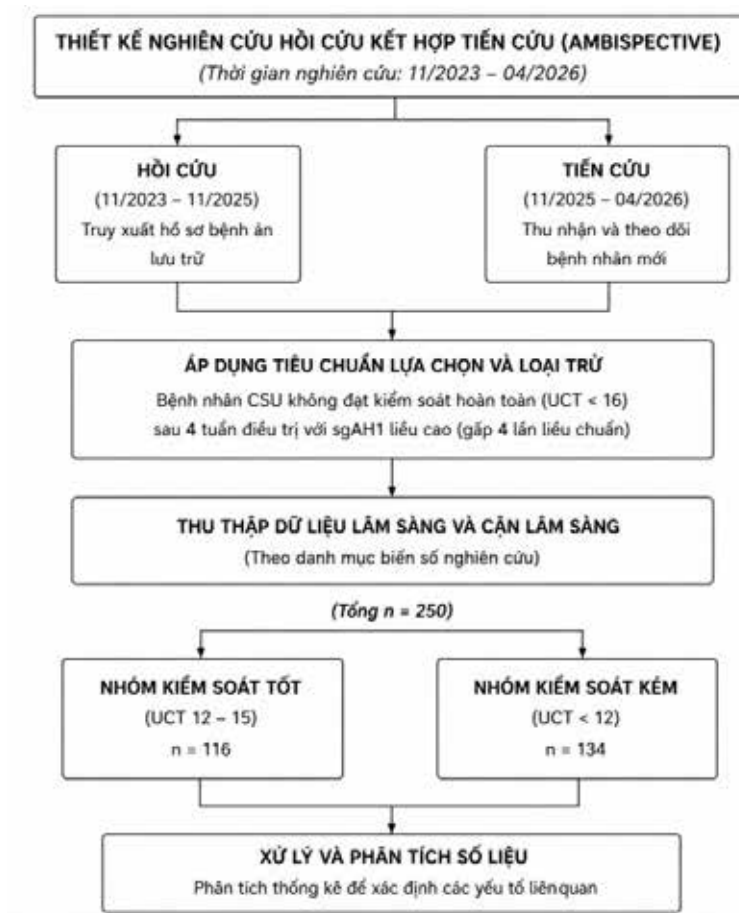
Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ tăng bậc của EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV 2021,

sử dụng các thuốc sgAH1 như Bilastine, Rupatadine, Desloratadine, Cetirizine. Mức độ hoạt động bệnh ban đầu được đánh giá bằng thang điểm UAS7 tại thời điểm nền (T0) khi bệnh nhân chưa điều trị. Sau mỗi 4 tuần điều trị, tình trạng kiểm soát bệnh được đánh giá bằng thang điểm UCT và mức độ hoạt động bệnh bằng thang UAS7. Nếu không đáp ứng với liều chuẩn, bệnh nhân được tăng dần liều sgAH1 lên gấp 2 rồi gấp 4. Theo đồng thuận quốc tế, bệnh nhân được phân thành 3 nhóm: UCT = 16 (kiểm soát hoàn toàn), UCT 12-15 (kiểm soát tốt), UCT < 12 (kiểm soát kém).^{1,2} Nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân chưa đạt kiểm soát hoàn toàn (UCT < 16) sau khi dùng sgAH1 liều cao được đưa vào phân tích và chia thành 2 nhóm: kiểm soát tốt (UCT 12 -

15) và kiểm soát kém (UCT < 12).

Các bước tiến hành

Quy trình sàng lọc, phân nhóm, thu thập dữ liệu được tóm tắt tại sơ đồ 1. Toàn bộ hồ sơ bệnh án thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được khai thác thông tin chung, bệnh sử, tiền sử gồm: tên, tuổi, giới, quê quán, nghề nghiệp, tuổi khởi phát bệnh, thời gian mắc bệnh, tiền sử bản thân, tiền sử gia đình, đánh giá các thang điểm của CSU như (UAS7, UCT), đồng thời làm các xét nghiệm cận lâm sàng gồm: công thức máu, máu lắng, CRP, IgE toàn phần. Anti-TPO, ASST, ANA Hep-2, FT4, TSH, siêu âm tuyến giáp. Các thông tin lâm sàng và kết quả xét nghiệm được thu thập và ghi nhận đầy đủ vào bệnh án nghiên cứu.



Sơ đồ 1. Sơ đồ nghiên cứu

Xử lý số liệu

Số liệu được mã hóa và xử lý bằng phần mềm R. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm, so sánh bằng phép kiểm định Chi bình phương; sử dụng kiểm định Fisher exact khi tần suất mong đợi < 5 để khảo sát mối liên quan giữa các biến. Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn hoặc trung vị [Q1-Q3]; sử dụng kiểm định t-test hoặc Mann-Whitney tùy theo phân phối số liệu. Trong phân tích hồi quy logistic đa biến, các biến độc lập được lựa chọn đưa vào mô hình gồm các yếu tố nhân khẩu học và các biến số có ý nghĩa lâm sàng hoặc đạt mức $p < 0,05$ trong phân tích đơn biến. Các trường hợp khuyết thiếu dữ liệu được xử lý theo phương pháp phân tích ca hoàn chỉnh. Hiện tượng đa cộng tuyến được kiểm tra bằng hệ số nhân phương sai (VIF). Hiệu suất của mô hình hồi quy được đánh giá bằng kiểm định Hosmer-Lemeshow và khả năng phân biệt thông qua diện tích dưới đường cong ROC (AUC).

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức

của Bệnh viện Da liễu Trung ương phê duyệt - quyết định số 136/HĐĐĐ-BVDLTW ngày 27/11/2025. Quyết định này cho phép hồi cứu các hồ sơ bệnh án từ tháng 11/2023 đến thời điểm phê duyệt và tiếp tục thu thập tiền cứu cho đến khi kết thúc nghiên cứu vào tháng 04/2026. Với phần tiền cứu, người bệnh được tư vấn và tự nguyện tham gia nghiên cứu, đảm bảo rằng việc từ chối tham gia không ảnh hưởng đến điều trị. Thông tin cá nhân được bảo mật và chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

1. Sự khác biệt về một số đặc điểm lâm sàng giữa nhóm CSU kiểm soát kém và kiểm soát tốt với sgAH1 liều cao

Nghiên cứu được tiến hành trên 250 bệnh nhân CSU chưa đạt kiểm soát hoàn toàn bằng sgAH1 liều cao. Quần thể nghiên cứu có tuổi là 34 [22 - 46] (năm), nữ giới chiếm đa số (61,6%), tỷ lệ phù mạch là 40,4% và có mức hoạt động bệnh ban đầu (UAS7 nền) cao 28 [28,0 - 35,0] điểm. Tỷ lệ kiểm soát kém với sgAH1 liều cao là 134/250 (53,6%).

Bảng 1. So sánh một số đặc điểm lâm sàng giữa nhóm CSU kiểm soát kém và kiểm soát tốt với sgAH1 liều cao

Đặc điểm	Mức độ kiểm soát bệnh với sgAH1 liều cao			p
	Tổng n = 250	Kiểm soát kém n = 134	Kiểm soát tốt n = 116	
Tuổi (năm) (Trung vị [Q1 - Q3])	34 [22 - 46]	35,5 [25 - 46]	32 [18 - 45,25]	0,036 ^a
Giới tính (Nữ), n (%)	154 (61,6%)	89 (66,4%)	65 (56,0%)	0,12 ^b
Tuổi khởi phát (Trung vị [Q1 - Q3])	31,5 [21 - 43,75]	32,5 [24 - 43,75]	31 [17,75 - 43,5]	0,15 ^a
Thời gian mắc bệnh (tuần) (Trung vị [Q1 - Q3])	12,0 [8,0 - 24,0]	12,0 [8,0 - 28,0]	12,0 [8,0 - 24,0]	0,31 ^a
Có phù mạch, n (%)	101 (40,4%)	54 (40,3%)	47 (40,5%)	1,00 ^b

Mức độ kiểm soát bệnh với sgAH1 liều cao				
Đặc điểm	Tổng n = 250	Kiểm soát kém n = 134	Kiểm soát tốt n = 116	p
Điểm UAS7 nền (Trung vị [Q1-Q3])	28,0 [28,0 - 35,0]	35,0 [28,0 - 42,0]	28,0 [28,0 - 35,0]	0,032 ^a
Thời điểm nổi sẩn phù	Ban đêm (n, %)	107 (42,8)	56 (41,8)	0,64 ^b
	Ban ngày (n, %)	41 (16,4)	20 (14,9)	
	Không rõ (n, %)	102 (40,8)	58 (43,3)	
Tiền sử bản thân	Khỏe mạnh (n, %)	149 (59,6)	75 (56,0)	0,40 ^c
	Bệnh cơ địa (n, %)	23 (9,2)	13 (9,7)	
	Bệnh tuyến giáp (n, %)	6 (2,4)	2 (1,5)	
	Dị ứng thuốc/thức ăn (n, %)	30 (12,0)	17 (12,7)	
	Bệnh lý khác (n, %)	42 (16,8)	27 (20,1)	
Tiền sử gia đình	Mày đay mạn (n, %)	27 (10,8)	13 (9,7)	0,73 ^c
	Bệnh cơ địa (n, %)	6 (2,4)	4 (3,0)	
	Khỏe mạnh (n, %)	217 (86,8)	117 (87,3)	

^aWilcoxon rank sum test; ^bPearson's Chi-squared test; ^cFisher's Exact test

Nhóm CSU kiểm soát kém với sgAH1 liều cao có độ tuổi và điểm UAS7 nền cao hơn, có ý nghĩa thống kê so với nhóm kiểm soát tốt ($p < 0,05$). Không ghi nhận sự khác biệt giữa hai nhóm về giới tính, thời gian mắc bệnh, phù

mạch, thời điểm xuất hiện sẩn phù, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình ($p > 0,05$).

2. Sự khác biệt về một số đặc điểm cận lâm sàng giữa nhóm CSU kiểm soát kém và kiểm soát tốt với sgAH1 liều cao

Bảng 2. So sánh một số đặc điểm cận lâm sàng giữa nhóm CSU kiểm soát kém và kiểm soát tốt với sgAH1 liều cao

Mức độ kiểm soát bệnh với sgAH1 liều cao				
Đặc điểm khảo sát	Tổng n = 250	Kiểm soát kém n = 134	Kiểm soát tốt n = 116	p
Bạch cầu ái toan (Trung vị [Q1-Q3])	0,10 [0,06 - 0,19]	0,10 [0,06 - 0,18]	0,10 [0,06 - 0,20]	0,79 ^a

Mức độ kiểm soát bệnh với sgAH1 liều cao				
Đặc điểm khảo sát	Tổng n = 250	Kiểm soát kém n = 134	Kiểm soát tốt n = 116	p
Giảm BCAT ($< 0,05$ G/L) (n/n, %)	52/245 (21,2)	28/130 (21,5)	24/115 (20,9)	1,00 ^c
Bạch cầu ái kiềm (Trung vị [Q1 - Q3])	0,03 [0,02 - 0,05]	0,03 [0,02 - 0,05]	0,03 [0,02 - 0,05]	0,75 ^a
Giảm BCAA ($< 0,01$ G/L) (n/n, %)	19/244 (7,8)	10/130 (7,7)	9/114 (7,8)	1,00 ^c
Nồng độ IgE toàn phần (Trung vị [Q1 - Q3])	204,5 [109,6 - 348,2]	162,1 [89,2 - 334,5]	224,7 [126,6 - 383,8]	0,049^a
IgE toàn phần thấp* (n/n, %)	18/240 (7,5)	15/126 (11,9)	3/114 (2,6)	0,011^c
CRP (Trung vị [Q1 - Q3])	1,30 [0,50 - 3,50]	1,30 [0,57 - 3,56]	1,20 [0,42 - 3,08]	0,27 ^a
CRP tăng (n/n, %)	39/224 (17,4)	22/114 (19,3)	17/110 (15,5)	0,49 ^c
ASST dương tính (n/n, %)	105/196 (53,6)	60/112 (53,6)	45/84 (53,6)	1,00 ^c
ANA dương tính (n/n, %)	38/232 (16,4)	22/123 (17,9)	16/109 (14,7)	0,59 ^c
Anti-TPO cao (≥ 34 IU/mL) (n/n, %)	22/220 (10,0)	12/115 (10,4)	10/105 (9,5)	1,00 ^c

^aWilcoxon rank sum test; ^bPearson's Chi-squared test; ^cFisher's Exact test

* IgE thấp hiệu chỉnh theo tuổi: 1 - 2 tuổi < 5 IU/mL, 2 - 5 tuổi < 10 IU/mL, 6 - 12 tuổi < 30 IU/mL, ≥ 12 tuổi: < 40 IU/mL

Nhóm CSU kiểm soát kém với sgAH1 liều cao có tỉ lệ nồng độ IgE toàn phần thấp hơn, có ý nghĩa thống kê so với nhóm kiểm soát tốt ($p = 0,011$). Không ghi nhận sự khác biệt giữa

hai nhóm về số lượng và tỉ lệ giảm bạch cầu ái toan/ái kiềm, tỉ lệ ASST/ANA Hep-2 dương tính, tăng CRP, tăng IgG kháng TPO ($p > 0,05$).

Bảng 3. Phân tích hồi quy logistic đơn biến các yếu tố liên quan đến kiểm soát kém với sgAH1 liều cao ở bệnh nhân CSU

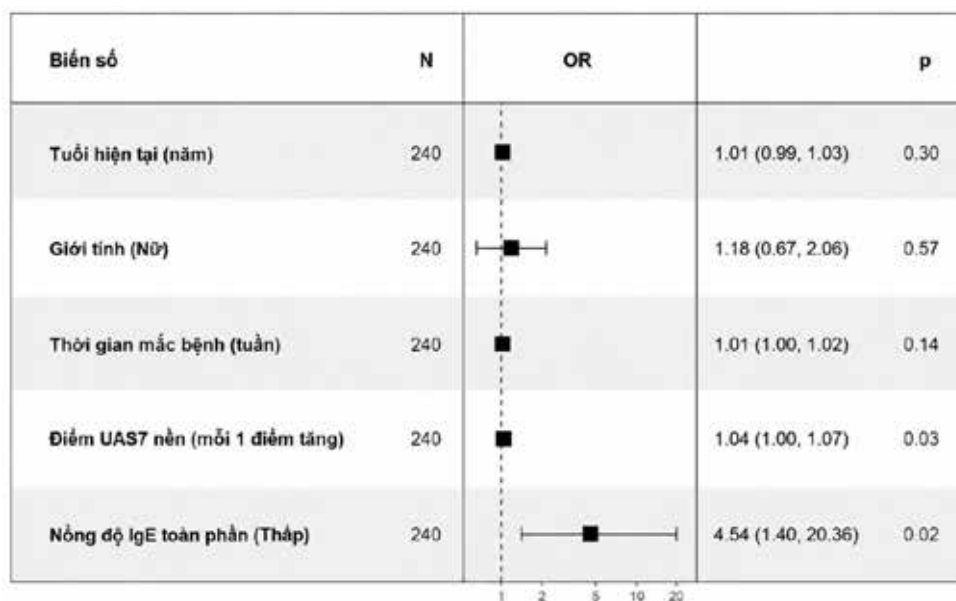
Đặc điểm khảo sát	OR	95% CI	p
Tuổi (năm)	1,02	1,00 - 1,03	0,037

Đặc điểm khảo sát	OR	95% CI	p
Giới tính (Nữ)	1,56	0,93 - 2,63	0,09
Tuổi khởi phát	1,14	0,69 - 1,88	0,60
Thời gian mắc bệnh (tuần)	1,01	1,00 - 1,02	0,026
Có phù mạch	1,01	0,59 - 1,64	> 0,90
Điểm UAS7 nền	1,035	1,003 - 1,068	0,031
ANA dương tính	1,27	0,63 - 2,56	0,50
Kháng thể anti-TPO dương tính	1,11	0,46 - 2,7	0,80
IgE toàn phần thấp	4,76	1,52 - 20,00	0,006
ASST dương tính	1,00	0,57 - 1,77	> 0,90
Giảm BCAT < 0,05 G/L	1,04	0,56 - 1,92	0,90
Giảm BCAF < 0,01G/L	0,98	0,38 - 2,56	>0,90
CRP tăng	1,32	0,65 - 2,63	0,40

Phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy tuổi, thời gian mắc bệnh, điểm UAS7 nền và nồng độ IgE toàn phần thấp là các yếu tố liên quan với kiểm soát kém sgAH1 liều cao trong CSU ($p < 0,05$). Tuy nhiên, các chỉ số về tự miễn và viêm như kháng thể kháng nhân ANA-hep2, anti-TPO cao, test ASST dương tính hay nồng độ CRP tăng không ghi nhận mối liên quan rõ rệt đến mức độ kiểm soát bệnh ($p > 0,05$).

Phân tích hồi quy logistic đa biến được thực hiện nhằm xác định các yếu tố liên quan

độc lập đến tình trạng kiểm soát kém với sgAH1 liều cao ở bệnh nhân CSU. Kiểm tra hiện tượng đa cộng tuyến cho thấy hệ số VIF của tất cả các biến độc lập đều dao động từ 1,01 đến 1,09 (thỏa mãn tiêu chí $VIF < 5$), khẳng định không có sự tương quan tuyến tính mạnh. Đánh giá hiệu suất mô hình cho thấy mô hình có độ tương thích tốt với dữ liệu thực tế (kiểm định Hosmer-Lemeshow, $p = 0,346$) và khả năng phân biệt ở mức chấp nhận được ($AUC = 0,668$).



Biểu đồ 1. Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố liên quan độc lập tình trạng kiểm soát kém với sgAH1 liều cao ở bệnh nhân CSU

(Chú thích: Mô hình được thực hiện theo phương pháp complete-case analysis trên 240 bệnh nhân, sau khi loại bỏ 10 trường hợp khuyết thiếu dữ liệu nồng độ IgE định lượng).

Trong tổng số 250 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn nhận vào, có 10 trường hợp bị loại khỏi mô hình phân tích hồi quy đa biến do khuyết thiếu dữ liệu nồng độ IgE. Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy nồng độ IgE toàn phần thấp và điểm UAS7 nền cao đều là các yếu tố liên quan độc lập đến tình trạng kiểm soát kém với sgAH1 liều cao trong CSU ($p < 0,05$). Bệnh nhân CSU có nồng độ IgE toàn phần thấp có khả năng liên quan đến tình trạng kiểm soát kém với sgAH1 liều cao gấp 4,54 lần so với các bệnh nhân có nồng độ IgE toàn phần bình thường và cao ở cùng các đặc điểm khác về tuổi, giới, thời gian mắc bệnh và điểm UAS7 nền ($OR = 4,54$; $p = 0,02$). Mặc dù khoảng tin cậy rộng (95% CI: 1,4 - 20,36) do số lượng bệnh nhân thuộc phân nhóm nồng độ IgE thấp còn hạn chế (18/240 bệnh nhân) mối liên quan này vẫn đạt ý nghĩa thống kê. Bệnh nhân CSU có điểm UAS7 nền cao có nguy cơ kiểm soát kém với sgAH1 liều cao ($OR = 1,04$; $p = 0,03$) ở

cùng các đặc điểm khác về tuổi, giới, thời gian mắc bệnh và nồng độ IgE toàn phần. Các đặc điểm nhân khẩu học khác như tuổi hiện tại và giới tính đều không thể hiện giá trị tiên lượng độc lập trong mô hình này ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này khảo sát các yếu tố liên quan đến tình trạng kiểm soát bệnh kém với sgAH1 liều cao ở bệnh nhân CSU Việt Nam. Quần thể nghiên cứu gồm 250 bệnh nhân CSU có mức độ hoạt động bệnh cao, với UAS7 nền là 28 [28 - 35] điểm, cao hơn so với nghiên cứu đa trung tâm AWARE tại châu Âu ($17,5 \pm 12,4$ điểm).⁹ Sự khác biệt này liên quan đến tiêu chí lựa chọn đối tượng nghiên cứu: AWARE lựa chọn bệnh nhân không kiểm soát được bệnh với sgAH1 liều chuẩn, trong khi nghiên cứu của chúng tôi tập trung vào bệnh nhân không kiểm soát hoàn toàn với sgAH1 liều tối đa. Điều này cho thấy quần thể nghiên

cứu hiện tại đại diện cho nhóm bệnh nhân có mức độ bệnh nặng hơn và khó kiểm soát hơn trong thực hành lâm sàng.

Số liệu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân CSU kiểm soát kém với sgAH1 liều cao trong số những bệnh nhân chưa đạt kiểm soát hoàn toàn là 53,6%. Kết quả này tương đồng chặt chẽ với các dữ kiện trên thế giới, trong đó tỉ lệ này dao động khoảng 40 - 60%.^{5,10} Tỷ lệ UCT <12 ở mức cao trong nghiên cứu hiện tại phản ánh rõ tính chất dai dẳng và mức độ phức tạp trong cơ chế bệnh sinh. Đồng thời, nhấn mạnh việc cần nhận diện sớm nhóm bệnh nhân khó kiểm soát để tối ưu hóa chiến lược điều trị.

Dữ liệu nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ IgE toàn phần thấp và điểm UAS7 nền cao là các yếu tố liên quan độc lập đến kiểm soát kém với sgAH1 liều cao của CSU. Xét về nồng độ IgE toàn phần, kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây. Cụ thể, Chiang và cs (2022) ghi nhận nồng độ IgE thấp là một dấu ấn sinh học đặc trưng cho nhóm bệnh nhân kháng trị với sgAH1.¹¹ Bổ sung cơ sở sinh bệnh học cho nhận định này, Kolkhir và cs (2022) mô tả kiểu hình CSU type IIb tự miễn, đặc trưng bởi nồng độ IgE thấp, giảm bạch cầu ái kiềm và giảm bạch cầu ái toan, có tương quan chặt chẽ với thất bại điều trị với cả kháng histamin và omalizumab.¹² Một tổng quan hệ thống trên tạp chí JAMA (2024) cũng khẳng định nồng độ IgE thấp là chỉ điểm lâm sàng gợi ý kiểu hình CSU tự miễn, vốn có xu hướng kiểm soát kém với điều trị chuẩn nhưng có đáp ứng tốt hơn với cyclosporin.² Ở chiều ngược lại, dữ liệu của chúng tôi dường như có sự khác biệt với nghiên cứu Li và cs (2025) khi nhóm tác giả này ghi nhận nồng độ IgE cao là yếu tố liên quan đến kiểm soát kém với sgAH1 liều chuẩn trên quần thể bệnh nhân Trung Quốc (aOR = 2.09).¹³ Tuy nhiên, điểm đáng chú ý là chính nghiên cứu của Li cũng khẳng định: mối tương quan này không còn ý nghĩa thống kê ở phân nhóm bệnh

nhân bắt buộc phải tăng liều sgAH1.¹³ Điều này cho thấy giá trị tiên lượng của nồng độ IgE toàn phần không mang tính chất tĩnh, mà có thể biến thiên phụ thuộc vào đặc điểm sinh học của từng quần thể bệnh nhân cũng như bậc điều trị đang được đánh giá

Đối với điểm UAS7 nền, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận đây là yếu tố liên quan độc lập với CSU kiểm soát kém với sgAH1 liều cao. Điểm UAS7 tăng lên 1 đơn vị làm tăng nguy cơ 1,04 lần kiểm soát kém với sgAH1 liều cao. Dù mức tăng nguy cơ chỉ là 4% cho mỗi điểm, nhưng UAS7 có biên độ rất rộng (0 - 42 điểm), mức độ tác động tổng thể trên lâm sàng là rất lớn. Vì vậy, khi chênh lệch điểm UAS7 giữa hai bệnh nhân đủ lớn, tác động tích lũy lên khả năng kiểm soát bệnh có thể trở nên đáng kể về mặt lâm sàng. Ví dụ, với chênh lệch 20 điểm UAS7 nền, OR ước tính tương ứng có thể đạt khoảng 2,2 lần ($1,04^{20} \approx 2,19$). Về ứng dụng lâm sàng, kết quả này gợi ý thêm cơ sở cho chiến lược tiếp cận lâm sàng: việc xác định UAS7 nền cao có thể giúp nhận diện nhóm bệnh nhân có xu hướng kiểm soát bệnh kém trong thực hành lâm sàng. Các kết quả này có thể cung cấp dữ liệu cho việc theo dõi và đánh giá đáp ứng điều trị ở bệnh nhân CSU, tuy nhiên chưa đủ cơ sở để thay đổi chiến lược điều trị hiện tại. Nhận định này phù hợp với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới, đặc biệt là phân tích tổng quan hệ thống của Fok và cs (2021) về các yếu tố dự báo kiểm soát và không kiểm soát với sgAH1.⁶ Trong tổng quan hệ thống này, Fok và cs đã chứng minh điểm UAS7 là dấu ấn sinh học có bằng chứng mạnh nhất liên quan với không đáp ứng sgAH1 (6/8 nghiên cứu đồng thuận kết quả). Ngoài ra, các mô hình dự báo của Sánchez và cs (2024) cho thấy UAS7 nền là một trong những biến số có giá trị dự đoán tốt đối với khả năng kiểm soát bằng sgAH1, với hiệu suất mô hình đạt AUC 0,727.⁸ Tuy nhiên, điểm hạn chế của tất cả các nghiên cứu này

cũng như nghiên cứu của chúng tôi là chưa đưa ra được ngưỡng cut-off của UAS7 để xác định CSU kiểm soát kém với sgAH1. Do đó, thời điểm hiện tại, điều trị CSU vẫn tuân thủ theo từng bậc mà chưa đưa ra phác đồ cụ thể theo mức độ hoạt động bệnh. Dù vậy, mối liên quan giữa điểm UAS7 với đáp ứng điều trị bằng sgAH1 cũng gợi ý trong nhóm CSU kháng trị với sgAH1, đặc biệt là liều cao có thể tồn tại nhiều chất trung gian viêm khác ngoài histamin tham gia vào sinh bệnh học của CSU.

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt về các yếu tố nhân khẩu học (tuổi, giới, thời gian mắc bệnh) và một số dấu ấn cận lâm sàng (CRP tăng, tăng anti-TPO) giữa nhóm kiểm soát kém và kiểm soát tốt với sgAH1 liều cao. Với các yếu tố nhân khẩu học, kết quả này tương đồng với báo cáo của Ornek và cs (2022), cũng như tổng quan hệ thống của Fok và cs (2021), trong đó khẳng định các yếu tố nhân khẩu học không phải là các yếu tố dự đoán mạnh đối với tình trạng kháng trị sgAH1.^{5,6} Ngược lại, nghiên cứu trên quần thể CSU chung của Sánchez và cs (2024) và dữ liệu mạng lưới CURE của Kocatürk và cs (2025) lại ghi nhận tuổi và giới tính có giá trị nhất định trong việc phân tầng mức độ kiểm soát bệnh.^{8,14} Sự khác biệt này có thể được lý giải bởi sự khác biệt trong thiết kế chọn mẫu: các nghiên cứu trước đánh giá trên toàn bộ bệnh nhân CSU ở mọi bậc điều trị, trong khi nghiên cứu của chúng tôi chỉ tập trung vào nhóm chưa đạt kiểm soát hoàn toàn với sgAH1 liều tối đa.

Về các dấu ấn cận lâm sàng tự miễn, dữ liệu của chúng tôi cho thấy tình trạng tăng kháng thể anti TPO, tăng CRP không tạo ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đến khả năng kiểm soát bệnh. Về kháng thể anti TPO, kết quả tương đồng với nghiên cứu Chanprapaph và cộng sự (2018) khi nhận thấy anti-TPO không ảnh hưởng đến khả năng đáp ứng với sgAH1.¹⁵

Dù vậy, một số nghiên cứu khác lại ghi nhận vai trò anti-TPO trong kiểu hình tự miễn type IIb và tình trạng kiểm soát điều trị kém.¹⁶ Tương tự, các nghiên cứu về nồng độ CRP và khả năng đáp ứng với sgAH1 hiện tại chưa thống nhất. Trong khi một số nghiên cứu như Fok và cs (2021), khẳng định CRP tăng là dấu ấn sinh học liên quan đến kháng trị sgAH1, thì nghiên cứu của Yan và cs (2019) lại không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ CRP giữa nhóm đáp ứng và kháng trị.^{6,17}

Sự vắng mặt của mối liên quan giữa các dấu ấn tự miễn (anti-TPO, ASST và ANA Hep-2) và tình trạng kiểm soát bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi có thể được lý giải qua hai khía cạnh chính. Về tính kỹ thuật trong nghiên cứu hồi cứu, đối với test huyết thanh tự thân (ASST) các y văn ghi nhận độ nhạy của xét nghiệm dao động rộng (từ 40 - 70%) tùy thuộc vào quy trình thực hiện. Trong môi trường hồi cứu tại phòng khám, việc kiểm soát đồng nhất thời gian bệnh nhân ngừng thuốc kháng histamin/corticoid trước khi làm test là rất khó khăn, dẫn đến tỷ lệ âm tính giả cao và làm giảm mạnh độ nhạy của xét nghiệm. Về bản chất sinh học, xét nghiệm ANA Hep-2 và anti-TPO, thường chỉ phản ánh một “cơ địa tự miễn chung” của người bệnh, chứ không phải các tự kháng thể đặc hiệu trực tiếp tham gia vào con đường hoạt hóa tế bào mast như các IgG kháng FcεRI. Do đó, chúng có độ đặc hiệu thấp trong việc phân tầng nhóm kháng trị với sgAH1. Hơn nữa, trong quần thể nghiên cứu gồm 100% bệnh nhân đã không đáp ứng hoàn toàn với sgAH1 liều cao, sự khác biệt về các dấu ấn viêm và tự miễn không đặc hiệu này không đủ mạnh để chỉ ra sự khác biệt giữa hai phân nhóm UCT < 12 và 12 - 15.

Nghiên cứu của chúng tôi còn một số hạn chế. Thứ nhất, thiết kế hồi cứu đơn trung tâm có thể gây sai lệch chọn mẫu và hạn chế khả năng bao quát. Thứ hai, hạn chế đáng chú ý

liên quan đến độ chính xác của ước lượng trong mô hình hồi quy đa biến với biến nồng độ IgE, do phân nhóm bệnh nhân có nồng độ IgE thấp chiếm tỉ lệ nhỏ (18/240 bệnh nhân ~7,5%), khoảng tin cậy 95% của hệ số OR kéo rộng. Vì vậy, dù mối liên quan độc lập giữa nồng độ IgE thấp và kiểm soát bệnh kém có ý nghĩa thống kê, kết quả này cần được diễn giải một cách thận trọng trên lâm sàng và cần có nghiên cứu tiến cứu với cỡ mẫu lớn hơn để xác nhận. Hơn nữa, mô hình hiện tại mới chỉ đạt khả năng phân biệt ở mức độ khiêm tốn (AUC = 0,668). Thứ ba, nghiên cứu chưa đánh giá các dấu ấn miễn dịch chuyên sâu khác liên quan đến cơ chế tự miễn của CSU, đồng thời chưa theo dõi đáp ứng với các liệu pháp bậc cao như omalizumab hoặc cyclosporine. Ngoài ra, nghiên cứu chỉ bao gồm những bệnh nhân CSU chưa đạt kiểm soát hoàn toàn với sgAH1 liều cao nên kết quả không đại diện cho quần thể CSU nói chung, việc lựa chọn nhóm quần thể có tính chọn lọc này có thể ảnh hưởng đến khả năng khái quát hóa kết quả. Cuối cùng, do bản chất thiết kế mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu, nghiên cứu này chỉ có thể xác định được mối liên quan giữa các dấu ấn lâm sàng, cận lâm sàng với tình trạng đáp ứng thuốc mà không thể khẳng định mối quan hệ nhân quả hay vai trò dự báo tuyệt đối.

V. KẾT LUẬN

Trong phạm vi quần thể nghiên cứu, tỉ lệ kiểm soát kém trong nhóm CSU chưa đạt kiểm soát bệnh hoàn toàn với sgAH1 liều cao là 53,6%. Nồng độ IgE toàn phần thấp (OR = 4,54; 95% CI: 1,40 - 20,36; p = 0,02) và điểm UAS7 nền cao (OR = 1,04; 95% CI: 1,00 - 1,07; p = 0,03) có liên quan độc lập với tình trạng kiểm soát kém này. Do giới hạn về thiết kế nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu đơn trung tâm, kết quả này mang tính định hướng, chưa đủ cơ sở để thay đổi ngay sang phác đồ cá thể hóa điều trị trên lâm sàng. Cần các nghiên cứu tiến cứu,

đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn để xác nhận chính xác mối liên quan này.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Từ các kết quả đạt được, nghiên cứu đưa ra một số khuyến nghị để tham khảo trong lâm sàng:

Việc phối hợp đánh giá điểm UAS7 nền và định lượng nồng độ IgE toàn phần ở thời điểm ban đầu để có thể góp phần hỗ trợ nhận diện nhóm bệnh nhân có khả năng kiểm soát kém với sgAH1 liều cao. Đối với những bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh rất cao hoặc nồng độ IgE thấp ngay từ đầu, bác sĩ lâm sàng có thể cân nhắc theo dõi sát hơn đáp ứng điều trị và chuẩn bị các phương án điều trị tiếp theo nếu cần thiết. Tuy nhiên, do đây là nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu đơn trung tâm với hiệu suất mô hình còn hạn chế, các kết quả này hiện chỉ nên được xem như dữ liệu gợi ý trong thực hành lâm sàng.

CAM KẾT KHÔNG XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Nhóm tác giả cam kết không xung đột lợi ích từ kết quả nghiên cứu

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022; 77(3): 734-766. doi:10.1111/all.15090.
2. Kolkhir P, Bonnekoh H, Metz M, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria: a review. *JAMA*. 2024; 332(17): 1464-1477. doi:10.1001/jama.2024.15568.
3. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol*. 2021; 184(2): 226-236. doi:10.1111/bjd.19561.

4. Lang DM. Chronic urticaria. *N Engl J Med*. 2022; 387(9): 824-831. doi:10.1056/NEJMra2120166.
5. Ayse Ornek S, Orcen C, Church MK, Kocaturk E. An evaluation of remission rates with first and second line treatments and indicators of antihistamine refractoriness in chronic urticaria. *Int Immunopharmacol*. 2022; 112:109198. doi:10.1016/j.intimp.2022.109198.
6. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2021; 76(10): 2965-2981. doi:10.1111/all.14757.
7. Kulumbeğov B, Chikovani T, Gotua M, Kikodze N, Magen E. Interleukin-33, endothelin-1, and inflammatory parameters in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2023; 44(6): 429-435. doi:10.2500/aap.2023.44.230051.
8. Sánchez J, Jaimes F, García E, Zakzuk J, Cardona R, Velasquez M. Risk calculator of the clinical response to antihistamines in chronic urticaria: development and internal validation. *PLoS One*. 2024; 19(2): e0295791. doi:10.1371/journal.pone.0295791.
9. Maurer M, Costa C, Gimenez-Arnau AM, et al. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria remains undertreated: 2-year data from the AWARE study. *Clin Exp Allergy*. 2020; 50(10): 1166-1175. doi:10.1111/cea.13716.
10. Giménez-Arnau A, Ferrucci S, Ben-Shoshan M, et al. Rilzabrutinib in antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: the RILECSU phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2025; 161(7): 679-687. doi:10.1001/jamadermatol.2025.0733.
11. Chiang HL, Chen CH, Koo M, Tsai TY, Wu CH. Predictors of response to oral medications and low-histamine diet in patients with chronic urticaria. *J Immunol Res*. 2022;2022:5243825. doi:10.1155/2022/5243825.
12. Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149(6): 1819-1831. doi:10.1016/j.jaci.2022.04.010.
13. Li Y, Peng R, Xue J, Zhao Y. The predictive value of serum total IgE for antihistamine treatment outcomes in Chinese patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2025; 105: adv43568. doi:10.2340/actadv.v105.43568.
14. Kocatürk E, Salameh P, Asero R, et al. Sex matters in CSU: women face greater burden and poorer urticaria control, especially in midlife-CURE insights. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2026; 40(1): 67-78. doi:10.1111/jdv.70027.
15. Chanprapaph K, Iamsumang W, Wattanakrai P, Vachiramon V. Thyroid autoimmunity and autoimmunity in chronic spontaneous urticaria linked to disease severity, therapeutic response, and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 9856843. doi:10.1155/2018/9856843.
16. Kolkhir P, Kovalkova E, Chernov A, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria detection with IgG anti-TPO and total IgE. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9(11): 4138-4146.e8. doi:10.1016/j.jaip.2021.07.043.
17. Yan S, Chen W, Peng C, et al. C-reactive protein (CRP) rs3093059C predicts poor mizolastine response in chronic spontaneous urticaria patients with elevated serum CRP level. *Exp Dermatol*. 2019; 28(3): 240-246. doi:10.1111/exd.13874.

Summary

FACTORS ASSOCIATED WITH DISEASE CONTROL IN PATIENTS WITH CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA NOT COMPLETELY CONTROLLED BY HIGH-DOSE H1-ANTIHISTAMINES

An ambispective study was conducted on 250 patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) who failed to achieve complete disease control after 4 weeks of treatment with maximum-dose (up to fourfold standard dose) of the second-generation H1 antihistamines (sgAH1s). Factors associated with poor disease control (UCT < 12) were investigated. The results showed that the rate of poor disease control among CSU patients who did not achieve complete control with fourfold-dose sgAH1s was 53.6%. Compared with the well-controlled group, patients with poor disease control under high-dose sgAH1 therapy were older, had higher baseline UAS7 scores, and lower total IgE levels ($p < 0.05$). Multivariable logistic regression analysis demonstrated that low total IgE levels (OR = 4.54; $p = 0.02$) and higher baseline UAS7 scores (OR = 1.04; $p = 0.03$) were independently associated with poor disease control among CSU patients who failed to achieve complete control with high-dose sgAH1. The model demonstrated modest discrimination (AUC = 0.668). Identification of these factors may help recognize CSU patients who are more likely to experience suboptimal disease control with high-dose sgAH1 therapy and may provide additional clinical context for future studies on individualized management strategies.

Keywords: Associated factors, autoimmunity, chronic spontaneous urticaria, high-dose H1-antihistamines, incomplete disease control, total IgE.