

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp tự phát thiếu niên (VKTPTN) là một bệnh khớp viêm mạn tính phổ biến nhất ở trẻ em và lứa tuổi thiếu niên. Bệnh được chẩn đoán khi có một hoặc nhiều khớp viêm kéo dài ít nhất 6 tuần, khởi phát trước 16 tuổi, và sau khi đã loại trừ được tình trạng viêm khớp này là biểu hiện của một số nguyên nhân khác.

Báo cáo của nhiều quốc gia trên thế giới bệnh thấp khớp cấp đã được đẩy lùi từ những năm 1990, Tại Việt Nam tỷ lệ mới mắc của bệnh này đã giảm rõ nhờ chương trình phòng thấp. Chúng tôi thấy nổi lên trong mô hình các bệnh về khớp trẻ em là bệnh lý Viêm khớp tự phát thiếu niên. Tỷ lệ mắc bệnh khoảng 1-10/1.000 trẻ em ở các nước. Tỷ lệ mới mắc bệnh này ở Mỹ khoảng 10/100 000 trẻ mỗi năm và 80 – 90/100000 trẻ tại Singapore. Đây là một bệnh không dễ chẩn đoán bởi không có một tiêu chuẩn đặc hiệu nào giúp xác định bệnh. Song các nhà thấp khớp học và miễn dịch học trên thế giới đã và đang cố gắng tìm ra một số biomarker giúp chẩn đoán, phân loại, và theo dõi điều trị bệnh này. Tại Việt Nam bệnh VKTPTN chưa được nghiên cứu nhiều, đặc biệt là nghiên cứu đặc điểm lâm sàng từng thể bệnh theo phân loại của ILAR và một số dấu ấn sinh học tham gia trong cơ chế bệnh sinh của bệnh.

Xuất phát từ thực tiễn đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số dấu ấn sinh học trong bệnh Viêm khớp tự phát thiếu niên” với ba mục tiêu:

1. **Mô tả đặc điểm lâm sàng các thể bệnh Viêm khớp tự phát thiếu niên theo tiêu chuẩn phân loại bệnh của ILAR.**
2. **Khảo sát một số dấu ấn sinh học trên thể viêm ít khớp và viêm đa khớp.**
3. **Một số yếu tố tiên lượng của thể viêm ít khớp, viêm đa khớp.**

***Tính cấp thiết của đề tài:**

Viêm khớp tự phát thiếu niên là một bệnh khớp viêm mạn tính phổ biến nhất ở trẻ em, nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời sẽ gây những di chứng không thể phục hồi. Việc chẩn đoán sớm, điều trị đúng, kiểm soát tốt phản ứng viêm khớp là rất cần thiết, có tính thời sự, khoa học. Đây cũng là khuyến cáo bổ ích cho các bác sỹ nhi khoa.

*** Những đóng góp mới của luận án:** Đây là nghiên cứu đầu tiên mô tả về đặc điểm lâm sàng của bệnh VKTPTN ở trẻ em theo phân loại của ILAR tại miền bắc Việt Nam và tại Bệnh viện Nhi Trung Ương. Cho biết hình thái các thể lâm sàng của bệnh VKTPTN theo phân loại của ILAR gặp tại Bệnh viện Nhi Trung Ương. Kết quả nghiên cứu cho thấy thể lâm sàng hay gặp nhất của bệnh VKTPTN là thể viêm ít khớp và viêm đa khớp. Theo dõi sự biến đổi về nồng độ IL6, TNF α trong huyết thanh của nhóm bệnh nhân thể viêm đa khớp và mối liên quan của chúng với hoạt tính bệnh trước và sau điều trị 1 năm. Đưa ra một số yếu tố tiên lượng bệnh của thể viêm ít khớp và viêm đa khớp giúp các bác sỹ lâm sàng có kế hoạch điều trị cụ thể và quản lý dài hạn cho các bệnh nhân Viêm khớp tự phát thiếu niên.

NỘI DUNG CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm ...trang. Đặt vấn đề (2 trang), chương 1: Tổng quan (...trang), chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (trang), chương 3: kết quả nghiên cứu (trang), chương 4: Bàn luận (trang), Kết luận (trang), các điểm mới của đề tài (... trang), và kiến nghị (1 trang). Theo kết quả nghiên cứu luận án gồm có (,,bảng,, biểu đồ, tranh. Luận án với 1 tài liệu tham khảo về tiếng Việt, tiếng Anh: 133.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Đại cương bệnh Viêm khớp tự phát thiếu niên

1.1.1. Phân loại bệnh Viêm khớp tự phát thiếu niên

- **Định nghĩa viêm khớp:** một khớp viêm đang tiến triển (là một khớp sưng không phải do sự phì đại của xương hoặc nếu không sưng khớp thì đau khớp kèm với giới hạn vận động thụ động nhưng không do chấn thương.

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh VKTPTN theo ILAR: là một chẩn đoán loại trừ:

1. Khởi bệnh ở trẻ < 16 tuổi.
2. Viêm từ 1 khớp hoặc nhiều hơn.
3. Thời gian DBB > 6 tuần.
4. Thể lâm sàng được xác định là thể biểu hiện trong 6 tháng đầu của bệnh
5. Đã chẩn đoán loại trừ các nguyên nhân viêm khớp thiếu niên khác

Tiêu chuẩn phân loại bệnh VKTPTN theo ILAR [10, 11, 13, 15].

Thể viêm khớp hệ thống: Viêm ≥ 1 khớp và sốt hoặc sốt trước đó ít nhất 2 tuần trong ít nhất 3 ngày cùng với 1 hoặc nhiều hơn những dấu hiệu sau: ban đỏ không cố định, hạch to, gan và hoặc lách to, viêm màng thanh dịch. *Tiêu chuẩn loại trừ:* **A.** Bản thân bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến hoặc đã mắc bệnh vẩy nến, tiền sử có bệnh vẩy nến ở thể hệ 1; **B.** Viêm khớp với HLA-B27 (+) khởi phát ở trẻ trai ≥ 6 tuổi; **C.** Viêm cột sống dính khớp, viêm khớp liên quan viêm điểm bám gân, viêm khớp cùng chậu với bệnh lý đường ruột, hội chứng Reiter hoặc viêm màng bồ đào trước hoặc tiền sử thể hệ 1 có một trong những bệnh trên; **D.** RF IgM (+) ít nhất 2 lần trong khoảng thời gian cách nhau 3 tháng

Thể viêm ít khớp: viêm ≤ 4 khớp. Tiêu chuẩn loại trừ: A, B, C, D, và **E:** Có biểu hiện các triệu chứng toàn thân.

Thể viêm đa khớp RF(-): Viêm ≥ 5 khớp trong 6 tháng đầu của bệnh và RF(-). Tiêu chuẩn loại trừ: A, B, C, D, E.

Thể viêm đa khớp RF (+): Viêm ≥ 5 khớp trong 6 tháng đầu của bệnh, xét nghiệm RF (+) ≥ 2 lần cách nhau ít nhất 3 tháng. Tiêu chuẩn loại trừ: A, B, C, D, E.

Thể viêm khớp vẩy nến: Viêm khớp và vẩy nến hoặc viêm khớp và có ít nhất 2 trong các dấu hiệu: viêm ngón, lõm móng hoặc bong móng, vẩy nến thể hệ thứ nhất. Tiêu chuẩn loại trừ: B, C, D, E.

Thể viêm điểm bám gân: Viêm khớp và viêm điểm bám gân hoặc viêm khớp hoặc viêm điểm bám gân với ít nhất 2 trong các dấu hiệu: Bản thân hoặc gia đình đau khớp cùng chậu và/ hoặc viêm cột sống lưng, HLA - B27 (+), khởi bệnh ở trẻ trai > 6 tuổi, Triệu chứng viêm màng bồ đào cấp tính. Tiêu chuẩn loại trừ: A, D, E.

Thể viêm khớp không phân loại: viêm khớp nhưng không đủ tiêu chuẩn phân loại cho 1 thể nào hoặc có nhiều hơn tiêu chuẩn phân loại của 2 thể.

1.1.2. Đặc điểm lâm sàng và điều trị viêm khớp tự phát thiếu niên

Điều trị bệnh VKTPTN gần đây cũng được các nhà thấp khớp học thế giới đồng ý thông qua với hướng dẫn điều trị của ACR 2011: các

bước hướng dẫn điều trị dựa theo mức độ hoạt động bệnh của từng thể lâm sàng

• Đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo ACR 2011 [16]

Hoạt động bệnh VKTPTN theo ACR 2011 được đánh giá dựa trên các thông số: đếm số khớp viêm, đánh giá của thầy thuốc về hoạt tính bệnh nói chung, đánh giá của bệnh nhân/ gia đình về tình hình sức khỏe chung của bệnh nhân và dựa trên các xét nghiệm CRP, tốc độ máu lắng. Trên từng thể lâm sàng khác nhau sẽ có cách đánh giá các mức độ hoạt tính bệnh thấp, trung bình, hay cao.

• Đánh giá chức năng vận động của khớp

Đánh giá chức năng vận động khớp theo phân loại của Steinbrocker (theo 4 giai đoạn) dựa trên chức năng vận động khớp, dấu hiệu teo cơ, cứng khớp và thay đổi trên Xquang.

1.2. Một số dấu ấn sinh học được đánh giá trong bệnh VKTPTN

1.2.1. Một số yếu tố viêm: tế bào máu ngoại biên, tốc độ máu lắng, CRP, C3, C4, IgG.

1.2.2. Một số yếu tố miễn dịch:

Yếu tố dạng thấp (RF): marker được phát hiện thường xuyên hơn ở trẻ viêm đa khớp so với những thể lâm sàng khác, kèm theo hủy khớp là một tiên lượng xấu.

Kháng thể kháng CCP (citrin citrullinated peptide): một chỉ số sinh học có khả năng phân biệt những bệnh nhân VKTPTN sẽ tiến triển tích cực từ lúc khởi bệnh, thường gặp hơn ở thể viêm đa khớp.

Kháng thể ANA: Gặp nhiều hơn ở trẻ gái khởi bệnh sớm, đặc biệt thể viêm ít khớp, có biến chứng viêm màng bồ đào.

HLA B27: là một phân tử MHC lớp I, được phát hiện phổ biến ở các trẻ VKTPTN hơn nhóm trẻ khỏe mạnh, liên quan rõ rệt nhất với thể viêm điểm bám gân.

Cytokine: các cytokine tiền viêm (IL1, TNF α và IL6) đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh bệnh VKTPTN. Đánh giá các cytokine trong huyết thanh có thể thay thế việc đánh giá hoạt tính bệnh, kết quả điều trị.

TNF α : một cytokine kích thích các tế bào và các cytokine gây viêm khác, thúc đẩy sự phân hóa tế bào hủy xương, gây tiêu xương, xói mòn xương.

IL-6: một cytokine “đa chức năng”, gây các đáp ứng pha cấp của quá trình viêm, tăng sinh tế bào màng hoạt dịch khớp, hình thành màng máu màng hoạt dịch, hoạt hóa tế bào hủy cốt bào gây hủy hoại khớp, sụn khớp.

Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

107 bệnh nhân < 16 tuổi, lần đầu chẩn đoán VKTPTN theo tiêu chuẩn của hội thấp khớp học quốc tế (ILAR 2001) đã loại trừ tổn thương khớp trong các bệnh lý khác

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ tháng 9 /2010 đến tháng 9 / 2013 tại khoa Dự ứng- Miễn dịch-Khớp, bệnh viện Nhi Trung Ương.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu mô tả

2.3.2. Cỡ mẫu: công thức tính cỡ mẫu

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

Trong đó: n: cỡ mẫu nghiên cứu, α : mức ý nghĩa thống kê, chọn $\alpha = 0,05$ (tương ứng với độ tin cậy 95%), $Z_{(1-\alpha/2)}$: tra giá trị từ bảng, tương ứng với các giá trị của α như trên đọc kết quả $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$, δ : là độ chênh lệch tuyệt đối yêu cầu là $\pm 4,5\%$ (0,045), p: tỷ lệ xuất hiện RF dương tính ở trẻ em dựa theo nghiên cứu của tác giả C. Pruunsild và cs năm 2007 là 4,5%. Tính theo tỷ lệ này thì cỡ mẫu là 81,5 bệnh nhân. Áp dụng công thức trên được kết quả: n = 92. Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn được 107 trẻ.

2.3.3. Nội dung nghiên cứu và các biến nghiên cứu

2.3.3.1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng các thể bệnh VKTPTN theo phân loại ILAR

* **Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu, phân loại từng thể bệnh**

* **Đặc điểm lâm sàng từng thể bệnh VKTPTN theo phân loại ILAR 2001**

- Triệu chứng đầu tiên của từng thể lâm sàng bệnh VKTPTN
- Chẩn đoán ban đầu từng thể bệnh tại tuyến trước
- Triệu chứng toàn thân tại thời điểm nghiên cứu trên từng thể bệnh

- Đặc điểm tổn thương tại khớp từng thể bệnh tại thời điểm nghiên cứu:

Số khớp viêm, vị trí, tính chất các khớp tổn thương, mức độ đau khớp đánh giá theo thang điểm VAS (Visual Analog Scale) quy định là VAS 1, đánh giá toàn diện của thầy thuốc về hoạt tính bệnh dựa trên thang điểm VAS (quy định là VAS 2), đánh giá toàn diện bởi chính bệnh nhân/hoặc gia đình về tình hình chung của bệnh dựa trên thang điểmVAS (quy định làVAS 3).

- Đánh giá chức năng vận động khớp theo tiêu chuẩn Steinbrocker gồm 4 giai đoạn:

- I: bệnh nhân vận động gần như bình thường, X quang xương khớp bình thường.
- II: teo cơ (+), hạn chế vận động khớp một phần. X quang có hình mất vôi đầu xương, hẹp nhẹ khe khớp.
- III: teo cơ (++), biến dạng khớp (+), hạn chế vận động nhiều, X quang khuyết xương, phá hủy đầu xương, hẹp khe khớp.
- IV: dính và biến dạng khớp trầm trọng. Teo cơ (++), biến dạng khớp (++), tàn phế.

- Đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo ACR 2011. Trên từng thể lâm sàng khác nhau có cách đánh giá các mức độ hoạt tính bệnh khác nhau theo hướng dẫn của ACR 2011 như sau [16]:

Bảng 2.1: Mức độ hoạt động bệnh thể ít khớp ≤ 4 khớp

<u>Mức độ hoạt động thấp</u> (phải thỏa mãn tất cả)	<u>Hoạt động bệnh trung bình</u> (không thỏa mãn đặc điểm của hoạt động bệnh cao hoặc thấp)	<u>Hoạt động bệnh cao</u> (phải thỏa mãn ít nhất 3)
số khớp hoạt động ≤ 1 khớp	Có ≥ 1 đặc điểm của hoạt động bệnh thấp và < 3 đặc điểm của hoạt động bệnh cao	số khớp hoạt động ≥ 2
Tốc độ máu lắng hoặc CRP bình thường		Tốc độ máu lắng và CRP gấp đôi giá trị bình thường
Đánh giá hoạt động bệnh của thầy thuốc (VAS 2) < 3/10		Đánh giá hoạt động bệnh của thầy thuốc (VAS 2) $\geq 7/10$

Đánh giá hoạt động bệnh của bệnh nhân/gia đình (VAS 3) < 2/10		Đánh giá hoạt động bệnh của bệnh nhân/gia đình (VAS 3) \geq 4/10
---	--	--

Bảng 2.2: Mức độ hoạt động bệnh thể đa khớp ≥ 5 khớp

Mức độ hoạt động thấp (phải thỏa mãn tất cả)	Hoạt động bệnh trung bình (không thỏa mãn đặc điểm của hoạt động bệnh cao hoặc thấp)	Hoạt động bệnh cao (phải thỏa mãn ít nhất 3)
số khớp hoạt động ≤ 4 khớp	Có ≥ 1 đặc điểm của hoạt động bệnh thấp và < 3 đặc điểm của hoạt động bệnh cao	Số khớp hoạt động ≥ 8
Tốc độ máu lắng hoặc CRP bình thường		Tốc độ máu lắng và CRP gấp đôi giá trị bình thường
Đánh giá hoạt động bệnh của thầy thuốc (VAS 2) < 4/10		Đánh giá hoạt động bệnh của thầy thuốc (VAS 2) $\geq 7/10$
Đánh giá hoạt động bệnh của bệnh nhân/ gia đình (VAS 3) < 2/10		Đánh giá hoạt động bệnh của bệnh nhân/gia đình (VAS 3) $\geq 5/10$

Bảng 2.3: Mức độ hoạt động bệnh thể viêm khớp cùng chậu

Mức độ hoạt động thấp (phải thỏa mãn tất cả)	Hoạt động bệnh trung bình (không thỏa mãn đặc điểm của hoạt động bệnh cao hoặc thấp)	Hoạt động bệnh cao (phải thỏa mãn ít nhất 2)
Tốc độ máu lắng hoặc CRP bình thường	Có ≥ 1 đặc điểm của mức độ hoạt động bệnh thấp và < 2 đặc điểm của hoạt động bệnh cao	Tốc độ máu lắng và CRP > 2 lần giá trị bình thường
Đánh giá hoạt động bệnh của thầy thuốc (VAS 2) < 4/10		Đánh giá hoạt động bệnh của thầy thuốc $\geq 7/10$
Đánh giá hoạt động bệnh của bệnh nhân/ gia đình (VAS 3) < 2/10		Đánh giá hoạt động bệnh của bệnh nhân/gia đình (VAS 3) $\geq 4/10$

Bảng 2.4: Mức độ hoạt động bệnh thể hệ thống

Hoạt động bệnh thấp và trung bình	Hoạt động bệnh cao
Sốt Đánh giá hoạt tính bệnh của thầy thuốc < 7/10	Sốt Những đặc điểm toàn thân của hoạt tính bệnh cao (trần dịch thanh mạc) Đánh giá hoạt tính bệnh của thầy thuốc \geq 7/10

2.3.3.2. Đặc điểm cận lâm sàng trên bệnh VKTPTN

Các xét nghiệm về huyết học, sinh hóa cơ bản được thực hiện tại các khoa phòng chuyên trách thuộc bệnh viện Nhi Trung Ương.

- Các tế bào máu ngoại vi: đo bằng máy đếm huyết học tự động
Hb giảm nếu < 10 mg/dL, số lượng bạch cầu tăng nếu > 12 G/L, số lượng tiểu cầu tăng nếu > 400 G/L
- Tốc độ máu lắng giờ đầu tăng khi \geq 20 mm/h
- CRP tăng nếu > 10mg/dL, C3 bình thường: 0,82 – 1,18 mg/l, C4 bình thường: 0,17 – 0,38 mg/l, Ig G tăng nếu > 15 G/L.
- Yếu tố dạng thấp RF: phát hiện bằng phương pháp định lượng miễn dịch đo độ đục tại khoa sinh hóa bệnh viện Nhi Trung Ương, (RF < 14 IU/m: (-), RF \geq 14 IU/ml : (+)). Yếu tố RF gọi là (+) phải được đánh giá (+) ít nhất 2 lần với khoảng thời gian > 3 tháng, trong 6 tháng đầu của bệnh.
- Kháng thể ANA: thực hiện tại khoa sinh hóa bệnh viện Nhi Trung Ương, với phương pháp định tính bằng kỹ thuật miễn dịch gắn men.
- Kháng thể kháng CCP thực hiện tại khoa vi sinh bệnh viện Bạch Mai, phương pháp ELISA định tính, Kết quả: < 25 UI/ml (-), \geq 25UI/ml: (+).
- HLA – B27 làm tại khoa huyết học bệnh viện Nhi Trung Ương, với phương pháp dòng chảy tế bào, phát hiện bởi kháng thể gắn huỳnh quang.

- Cytokine (IL6, TNF α) làm tại bệnh viện Trung Ương quân đội 108, trên 32 bệnh nhân Viêm khớp thiếu niên thể đa khớp RF (-) và RF (+). Xét nghiệm này còn được chúng tôi kiểm chứng trên 18 trẻ khỏe mạnh < 16 tuổi, lấy ở cộng đồng. Xét nghiệm được làm trên máy Immulite 1000 của hãng Siemen. Kết quả: Anti –TNF α : 0 – 8,1 pg/ml, Anti – IL 6: 0 – 5,9 pg/ml.

- X quang các khớp tổn thương: đánh giá tổn thương trên X quang do các bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Nhi Trung ương đảm nhiệm.

* Thời điểm đánh giá về các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng

Đánh giá tại thời điểm T(0): thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ, tái khám theo dõi đánh giá lại tại thời điểm T3 (sau điều trị 3 tháng), T6 (sau điều trị 6 tháng), T12 (sau điều trị 12 tháng).

- Kháng thể kháng CCP, HLA-B 27 chỉ làm 1 lần tại thời điểm T0.

- IL6, TNF α đánh giá trên 32 bệnh nhân thể viêm đa khớp tại T0 và T12.

2.3.3.3. Một số yếu tố tiên lượng về thể viêm ít khớp và viêm đa khớp

* Tiên lượng khả năng đạt bệnh ổn định (không hoạt động) sau 12 tháng điều trị. Tiêu chuẩn bệnh không hoạt động theo ACR: Không có biểu hiện của khớp viêm đang tiến triển; Không có sốt, phát ban, viêm màng thanh dịch, hạch to; Không có viêm màng bồ đào đang tiến triển

* Tiên lượng tình trạng hủy khớp của các bệnh nhân thể viêm đa khớp.

2.3.4. Xử lý số liệu: phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng chung các thể bệnh Viêm khớp tự phát thiếu niên theo phân loại của ILAR

3.1.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu gồm: 107 trẻ, trong đó nam (53,5%), nữ (46,7%).

- Phân bố các đối tượng nghiên cứu theo thể lâm sàng
Thể viêm ít khớp: (43,0%), thể viêm đa khớp RF(-) (22%), viêm đa khớp RF (+) (19%), Viêm khớp hệ thống (4%), viêm điểm bám gân (11%), viêm khớp không phân loại 2%

3.1.2. Mô tả đặc điểm lâm sàng của thể viêm ít khớp (N=46)

3.1.2.1. Đặc điểm chung của thể viêm ít khớp

Thể viêm ít khớp gồm 46 bệnh nhân (nam: 24; nữ: 22), nam/nữ: 1,1/1.

Tuổi khởi bệnh trung bình: $5,34 \pm 3,51$, thời gian phát hiện bệnh trung bình: $6,67 \pm 9,29$, mệt mỏi, chán ăn, sút cân tỷ lệ lần lượt là 23,9%, 21,9%, 8,7%

3.1.2.2. Triệu chứng toàn thân tại thời điểm T(0) thể viêm ít khớp: Sốt (2,2%).

3.1.2.3. Đặc điểm viêm khớp thể viêm ít khớp tại thời điểm nghiên cứu

- Số khớp viêm trung bình: $1,65 \pm 0,85$ khớp. Mức độ đau khớp theo VAS: $2,50 \pm 1,26$. Tồn thương 1 khớp: 26,56% (100% tổn thương khớp chi dưới). Tồn thương > 1 khớp: 20,43% (khớp chi dưới: 100%, khớp chi trên: 60%). Chức năng vận động khớp theo Steinbrocker: 100% giai đoạn 1. Hoạt tính bệnh thấp: 10%, hoạt tính bệnh trung bình: 63%, hoạt tính bệnh cao: 26,1%.

- Đặc điểm về vị trí các khớp tổn thương của thể viêm ít khớp: khớp gối chiếm tỷ lệ cao nhất (84,8%), khớp bàn ngón tay (4,3%), khớp cổ chân (58,7%), cổ tay (23,9%), khớp háng (13%), khớp khuỷu (10,9%).

3.1.3. Mô tả đặc điểm lâm sàng thể viêm đa khớp RF (+) và RF (-)

3.1.3.1. Một số đặc điểm chung về thể viêm đa khớp RF (+) và RF (-)

- Thể viêm đa khớp RF (+) gồm 20 bệnh nhân (nữ: 65%, nam: 35%), tuổi khởi bệnh trung bình: $6,89 \pm 3,20$ tháng, thời gian phát hiện bệnh trung bình: $7,10 \pm 11,15$ tháng.

- Thể viêm đa khớp RF (-): 23 bệnh nhân (nữ: 65,2%, nam: 34,8%); tuổi khởi bệnh trung bình: $5,79 \pm 4,18$ tháng. Thời gian phát hiện bệnh trung bình thể đa khớp RF (+): $7,10 \pm 11,15$ tháng, thể đa khớp RF (-): $8,05 \pm 8,39$ tháng.

3.1.3.2. Triệu chứng toàn thân tại thời điểm T(0) của bệnh nhân thể viêm đa khớp RF (+), RF (-):

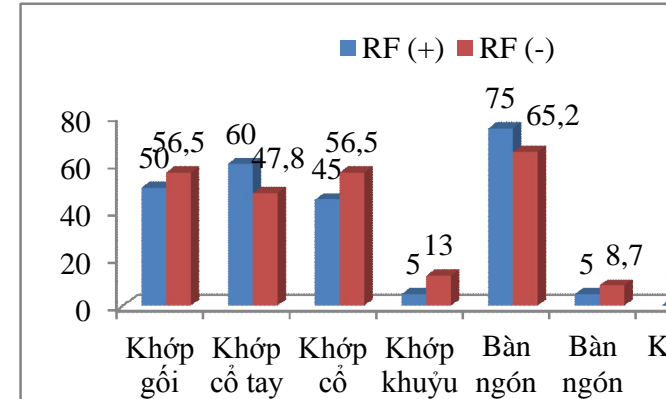
Thể đa khớp RF (+): sốt (65%), da xanh (65%), gan/lách to (5%)

Thể đa khớp RF (-): sốt (65,2%), da xanh (52,2%)

3.1.3.3. Đặc điểm tổn thương khớp của thể viêm đa khớp RF (+)/RF (-) tại thời điểm nghiên cứu:

- Số khớp tổn thương trung bình thể đa khớp RF (+): $8,70 \pm 3,54$, thể đa khớp RF (-): $7,38 \pm 1,88$

- Vị trí tổn thương khớp của thể viêm đa khớp RF (+)/RF (-)



Biểu đồ 3.8. Vị trí tổn thương khớp của thể viêm đa khớp RF (+/-)

- Mức độ hoạt động bệnh của thể viêm đa khớp theo ACR 2011: Không có hoạt tính bệnh thấp ở hai thể này. Thể đa khớp RF (+) và đa khớp RF (-) có hoạt tính bệnh trung bình: 15% và 13%, hoạt tính bệnh cao: 85% và 87%.

- Chức năng vận động khớp theo Stein Brocker: 95% bệnh nhân của hai thể viêm đa khớp RF (+) và RF (-) đều ở giai đoạn I theo Steinbrocker.

3.1.4. Mô tả đặc điểm lâm sàng của thể viêm khớp hệ thống theo ILAR

3.1.4.1. Đặc điểm chung: Thể viêm khớp hệ thống chỉ gặp trên 4 bệnh nhân nam, tuổi khởi bệnh trung bình: $8,21 \pm 3,22$ tuổi, thời gian phát hiện bệnh trung bình $1,05 \pm 0,02$ tháng.

3.1.4.2. Đặc điểm toàn thân tại thời điểm T(0): 4 bệnh nhân có đầy đủ các triệu chứng toàn thân: sốt cơn, phát ban, da xanh, gan và hoặc lách to. Tràn dịch thanh mạc gặp 3/4 bệnh nhân.

3.1.4.3. Đặc điểm tổn thương khớp tại thời điểm T(0): số khớp viêm trung bình $4,5 \pm 1,0$. Vị trí khớp tổn thương: khớp gối 75%, cổ tay 50%, cổ chân 25%. Mức độ đau khớp đánh giá theo VAS: $7,25 \pm$

1,89, chức năng vận động khớp 100% ở giai đoạn 1, hoạt tính bệnh cao: 100%.

3.1.5. Mô tả đặc điểm lâm sàng của thể viêm điểm bám gân theo ILAR

Gặp trên 12 trẻ trai, tuổi khởi bệnh trung bình: $10,30 \pm 3,27$, thời gian phát hiện bệnh trung bình: $14,02 \pm 22,89$ tháng. Triệu chứng toàn thân: sốt 8,3%, số khớp viêm trung bình: $3,0 \pm 2,38$, tổn thương khớp chi dưới 91,7. Chức năng vận động khớp: Giai đoạn 1: 66,7%, Giai đoạn 2: 25%, Giai đoạn 3: 3,3%. Hoạt tính bệnh thấp: 16,7 %, trung bình: 35%, cao: 58,3%.

3.2. Khảo sát một số dấu ấn sinh học trong bệnh VKTPTN thể viêm ít khớp và viêm đa khớp

3.2.1. Một số chỉ số sinh hóa đánh giá phản ứng viêm tại thời điểm T(0)

Bảng 3.20. Một số chỉ số sinh hóa đánh giá phản ứng viêm tại thời điểm nghiên cứu T(0)

Thể bệnh		Thể ít khớp	Thể đa khớp RF (+) (2)	Thể đa khớp RF (-) (3)	Thể hệ thống (4)	Thể viêm điểm bám gân (5)	Thể không phân loại (6)	Chung
Các chỉ số viêm		(1)						
		n = 46	n = 20	n = 23	n = 4	n = 12	n = 2	N = 107
CRP	>10 mg/dl (n, %)	30 (65,2)	20 (100,0)	23 (100,0)	4 (100,0)	7 (58,3)	0	84 (78,5)
	Trung bình	24,93 ± 17,26	49,18 ± 36,83	58,95 ± 39,18	88,25 ± 30,57	34,44 ± 30,57	6,6 ± 0,84	40,25 ± 34,01
	P	(1) (2) < 0,01		(1) (3) < 0,01		(1) (4) < 0,01		
Tốc độ máu lắng	>20mm /h (n,%)	38 (82,6)	20 (100,0)	23 (100,0)	4 (100,0)	8 (61,5)	1 (50,0)	94 (87,8)
	Trung bình	47,02 ± 26,80	84,21 ± 29,40	83,80 ± 29,42	99,0 ± 39,76	77,15 ± 36,61	20,5 ± 5,0	67,84 ± 34,47
	P	(1) (2) < 0,01		; (1) (3) < 0,01		; (1) (4) < 0,01		
C3	>1,6 mg/l (n,%)	0 (0)	12 (60,0)	10 (43,5)	4 (100,0)	1 (8,3)	0 (0)	27 (25,2)
	Trung bình	1,15 ± 0,29	1,63 ± 0,31	1,56 ± 0,23	1,60 ± 0,16	1,32 ± 0,24	1,03 ± 0,1	1,28 ± 0,29
	P	(1) (2) < 0,05;		(1) (3) < 0,05;		(1) (4) < 0,05		
C4	>0,4mg /l (n, %)	0	0	5 (21,7)	3 (75,0)	0	0	16 (14,9)

	Trung bình	0,27 ± 0,20	0,27 ± 0,29	0,33 ± 0,2	0,35 ± 0,10	0,28 ± 0,27	0,32 ± 0,1	0,26 ± 0,18
P	(1) (2) > 0,05 ;		(1) (3) > 0,05;			(1) (4) > 0,05		

3.2.2. Đặc điểm về yếu tố RF, kháng thể kháng CCP, kháng thể ANA, HLA- B 27

Bảng 3.22. Đặc điểm yếu tố RF, kháng thể kháng CCP và ANA, HLA-B 27

Thể bệnh	Thể ít khớp	Thể đa khớp RF (-)	Thể đa khớp RF (+)	Thể hệ thống	Thể viêm điểm bám gân	Thể không phân loại	Chung
Yếu tố miễn dịch	n = 46 (%)	n = 23 (%)	n = 20 (%)	n = 4 (%)	n = 12 (%)	n = 2 (%)	N = 107 (%)
RF (+)	0 (0)	0	20 (100,0)	0 (25,0)	0	1 (50,0)	21 (19,6)
Anti CCP (+)	0 (0)	0	2 (10,0)	0	0	0	2 (1,9)
ANA (+)	2 (4,3)	0	0	0	0	0	2 (1,9)
HLA B 27 (+)	0 (0)	0	0	0	9 (75,0)	1 (50,0)	10 (9,3)

3.2.3. Nồng độ (IL6, TNF α) trong huyết thanh của nhóm bệnh nhân viêm đa khớp RF (-) và viêm đa khớp RF (+)

• Nồng độ IL6 trong huyết thanh 32 bệnh nhân viêm đa khớp tại T(0): 185,56 \pm 297,95pg/ml, tại T(12): 48,53 \pm 104,65pg/ml. Nồng độ TNF α trong huyết thanh 32 bệnh nhân viêm đa khớp tại T(0): 204,1 \pm 296,35pg/ml, tại T(12): 170,22 \pm 256,09pg/ml.

- Liên quan giữa nồng độ IL 6 huyết thanh với marker viêm

Markers viêm		IL6		OR (95% CI)	P
		IL6 tăng n = 27 (%)	IL6 không tăng n = 5 (%)		
Sốt	Có	22 (95,6)	1 (4,3)	15,55 (1,221 – 904,3)	< 0,05
	không	5 (55,5)	4 (44,4)		
CRP	tăng	25 (96,1)	1 (3,8)	38,15 (2,53 – 2552)	< 0,005
	Không tăng	2 (33,3)	4 (66,7)		
ESR	Tăng	26 (92,8)	2 (7,1)	30,13 (1,688 – 2119)	< 0,05
	Không tăng	1 (25)	3 (75)		

• TNF α trong huyết thanh các bệnh nhân viêm đa khớp tăng nhưng chưa tương quan có ý nghĩa với biểu hiện tăng CR và tốc độ máu lắng

3.3. Đặc điểm tiên lượng thể viêm ít khớp và viêm đa khớp

3.3.1. Tiên lượng về hoạt tính bệnh thể viêm ít khớp và thể viêm đa khớp RF (-), RF (+)

- Tỷ lệ đạt bệnh không hoạt động của thể viêm ít khớp: 36,9%, thể đa khớp RF (+) /RF (-): 14,6%, viêm khớp hệ thống: 25%, viêm điểm bám gân: 25%

- Tiên lượng về hoạt tính bệnh của thể viêm ít khớp

Bảng 3.30. Tiên lượng về hoạt tính bệnh của thể viêm ít khớp

Các đặc điểm	Bệnh hoạt động	Bệnh không hoạt động	P
Tuổi khởi bệnh ($\bar{X} \pm SD$)	4,43 \pm 2,99	6,86 \pm 3,94	<0,005
Tuổi chẩn đoán ($\bar{X} \pm SD$)	5,06 \pm 3,21	7,15 \pm 4,14	< 0,01
Thời gian phát hiện bệnh (tháng)	8,52 \pm 10,67	3,64 \pm 5,91	<0,01
Số khớp viêm	1,96 \pm 0,92	1,18 \pm 0,39	< 0,01
VAS (1)	3,18 \pm 1,33	2,47 \pm 1,62	< 0,05
CRP	32,61 \pm 17,65	13,39 \pm 6,70	< 0,01
Tốc độ máu lắng giờ đầu	55,46 \pm 27,61	34,47 \pm 20,24	< 0,01

- Tiên lượng về hoạt tính bệnh của thể viêm đa khớp

Bảng 3.31. Đặc điểm tiên lượng bệnh của thể viêm đa khớp

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	Bệnh hoạt động (n=35)	Bệnh không hoạt động (n= 6)	P
Thời gian phát hiện bệnh (tháng) \pm SD	10,66 \pm 13,50	4,58 \pm 7,90	< 0,05
Số khớp viêm			
\pm SD	10,28 \pm 2,54	7,67 \pm 2,58	< 0,05

3.3.2. Tiên lượng hủy khớp trên XQ của thể viêm đa khớp RF (-) /RF(+)

- Liên quan của RF với tổn thương hủy khớp trên XQ

Bảng 3.33. Liên quan của RF với đặc điểm hủy khớp trên XQ thể viêm đa khớp

Tổn thương khớp RF	Hủy khớp		Không hủy khớp		OR (95%CI)	P
	n	%	n	%		
RF (+)	11	57,8	8	42,5	13,75 (2,47 – 76,42)	< 0,005
RF (-)	2	9,1	20	90,9		

Chương 4 BÀN LUẬN

4.1. Nhận xét về đặc điểm lâm sàng các thể bệnh VKTTN theo phân loại của ILAR 2001

4.1.1. Nhận xét về đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu

VKTPTN là một nhóm các bệnh thấp khớp phổ biến nhất ở trẻ em, nhưng ít được nghiên cứu tại Việt Nam Căn bệnh này có phân phối trên toàn cầu nhưng khác nhau giữa các chủng tộc. Hội thấp khớp học quốc tế (ILAR) đã đưa ra cách phân loại bệnh theo 7 thể lâm sàng, và phân loại này trong những năm gần đây đã được sử dụng trên toàn thế giới. Nghiên cứu của chúng tôi cũng dùng tiêu chuẩn phân loại các thể lâm sàng của bệnh theo tiêu chuẩn của ILAR 2001, kết quả gồm có: thể viêm ít khớp: 46/107 bệnh nhân (43,0%), thể viêm đa khớp RF (-): 23/107 bệnh nhân (21,5%), viêm đa khớp RF (+): 20/107 bệnh nhân (18,7%), thể viêm khớp hệ thống: 4/107 bệnh nhân (3,7%), thể viêm điểm bám gân: 12/107 bệnh nhân (11,2%), và thể viêm khớp không phân loại: 2/107 (1,9%). Chúng tôi chưa gặp bệnh nhân nào thuộc thể viêm khớp vảy nến.

Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của tác giả ở các nước đang phát triển. Hơn nữa nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành tại bệnh viện, đó đều là các bệnh nhân VKTPTN mới khởi phát bệnh được vào viện để theo dõi chẩn đoán, điều trị. Có thể vì lý do đó nên chúng tôi thấy rằng thể viêm ít khớp theo nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ cao nhất (43%).

* Đặc điểm về giới tính

Trên 107 bệnh nhân VKTPTN trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân nữ: 46,7%, nam: 53,3%. Tỷ lệ nam/nữ: 1,14/1. Theo H. M. Albers (2010) tỷ lệ mắc bệnh của nữ 68,8%, Samia Naz (2013) là 50,3%. Ngoài ra nghiên cứu của trẻ em châu Á khác với các trẻ da trắng về bệnh VKTPTN, biểu hiện chủ yếu ở trẻ trai với tuổi khởi bệnh khác nhau tùy theo thể lâm sàng. Nghiên cứu của chúng tôi phù

hợp với các tác giả ở châu Á. Tuy nhiên tỷ lệ về giới còn khác nhau giữa các thể lâm sàng của bệnh.

4.1.2. Nhận xét về đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân thể viêm ít khớp

Biểu hiện lâm sàng của bệnh VKTPTN có thể giống với các bệnh khác nhưng đều có đặc điểm tổn thương khớp. Đặc điểm khác nhau của các thể lâm sàng theo phân loại của hội thấp khớp học quốc tế là dựa vào số khớp tổn thương bên cạnh những biểu hiện toàn thân.

Thể viêm ít khớp: Đây là một thể lâm sàng hay gặp biểu hiện nổi bật là chỉ tổn thương tại khớp (dưới 5 khớp), và ít có các biểu hiện toàn thân. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp một vài bệnh nhân có triệu chứng toàn thân: sốt (2,2%), không có bệnh nhân nào có các biểu hiện do phản ứng viêm kéo dài như da xanh, gan lách to... Theo Oen K. đặc trưng của thể bệnh này là ít gặp các biểu hiện toàn thân hơn so với các thể lâm sàng khác, trừ biểu hiện tổn thương tại mắt.

Về triệu chứng tổn thương tại khớp chúng tôi thấy chỉ tổn thương 1 khớp chiếm 56,5%; tổn thương trên 1 khớp (43,5%). Liên quan với tổn thương của khớp gối chiếm cao nhất so với vị trí của các khớp khác (82,6%). Theo David S. Gibson (2012) thể viêm ít khớp có tổn thương trung bình là 2,3 khớp, cao hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi ($1,65 \pm 0,85$ khớp). Năm 2011, Mathew L Stoll nghiên cứu trên 36 bệnh nhân thể viêm ít khớp với tuổi khởi bệnh trung bình là 5.3 ± 2.8 , tổn thương các khớp hay gặp là khớp gối :80% ; khớp cổ chân: 15%, cổ tay: 10%, khớp bàn ngón tay chân: 25%.

4.1.3. Nhận xét về đặc điểm lâm sàng thể viêm đa khớp RF+ và RF (-)

Đây là một trong những thể lâm sàng mà ngoài biểu hiện tổn thương tại khớp còn biểu hiện những triệu chứng toàn thân khá nổi bật. Thiếu máu là một biểu hiện ngoài khớp phổ biến nhất của thể này. Nguyên nhân của thiếu máu là do thiếu sắt và thiếu máu do bệnh lý viêm mạn tính, cùng với tác động của IL 6 gây tổng hợp các protein trong pha viêm cấp, và gây những biểu hiện toàn thân khác

như sốt. Thể viêm đa khớp RF (+) sốt chiếm 65%, thể viêm đa khớp RF (-) sốt gặp 65,2%. Theo Samia Nazl trong viêm khớp thiếu niên thể đa khớp sốt chiếm (68,4%). Tuy vậy các triệu chứng toàn thân này còn gặp nhiều hơn ở thể viêm khớp hệ thống. Chang-Ching Shen, biểu hiện ngoài khớp như sốt, phát ban, gan lách to hay gặp trong thể viêm đa khớp và viêm khớp hệ thống.

Đặc điểm tổn thương tại khớp: thể viêm đa khớp RF (+), tổn thương khớp hay gặp nhất là khớp bàn ngón tay (75,%), khớp cổ tay (60,%), khớp cổ chân (45,%). Đặc điểm viêm khớp đối xứng thường gặp nhất là khớp cổ tay, các khớp nhỏ bàn ngón tay trong đó thể đa khớp RF (-) chiếm 47,8%, thể đa khớp RF (+) chiếm 80%. Theo James Chipeta đặc điểm viêm khớp đối xứng thường gặp nhất là vị trí khớp cổ tay. Biểu hiện viêm khớp không đối xứng thường gặp ở thể viêm ít khớp, còn viêm khớp đối xứng thường gặp là thể viêm đa khớp, viêm khớp thể hệ thống.

4.1.4. Nhận xét về đặc điểm lâm sàng thể viêm khớp hệ thống

Nghiên cứu của chúng tôi thể viêm khớp hệ thống, tất cả 4 bệnh nhân nam này đều có biểu hiện rầm rộ với các triệu chứng toàn thân như sốt cao, da xanh, phát ban, gan lách to, bên cạnh triệu chứng sưng đau khớp. Đây là thể lâm sàng phổ biến nhất có liên quan với tình trạng thiếu máu, tăng số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu, tăng CRP và tốc độ máu lắng.

4.1.5. Nhận xét về đặc điểm lâm sàng thể viêm điểm bám gân:

Nghiên cứu của chúng tôi rất ít bệnh nhân có biểu hiện toàn thân, sốt (8,3%), da xanh (8,3%). Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, đặc điểm toàn thân chủ yếu chỉ gặp ở thể viêm đa khớp và viêm khớp hệ thống. Tỷ lệ (+) của HLA – B 27 ở thể viêm gân theo chúng tôi tương đối cao 9/12 trẻ (chiếm 75%), kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của Đài Loan (Shen CC, 2013) [94]. Đặc điểm tổn thương khớp nổi bật là các khớp của chi dưới như

khớp cổ chân chiếm phần lớn (91,7%), khớp gối (75%), ngoài ra còn gặp ở các khớp bàn ngón chân (16,7%).

Thể viêm khớp vẩy nến là một thể hiếm gặp. Chúng tôi cũng chưa gặp bệnh nhân nào có viêm khớp vẩy nến trong thời gian nghiên cứu đề tài này. Tuy vậy chúng tôi gặp hai bệnh nhân thuộc thể viêm khớp không phân loại.

4.2. Bàn luận về một số dấu ấn sinh học thể viêm ít khớp và viêm đa khớp

Nghiên cứu của chúng tôi hầu hết các bệnh nhân VKTPTN đều có giá trị tăng lên của CRP và tốc độ máu lắng, đặc biệt tăng cao hơn ở hai thể viêm đa khớp và cao nhất là thể viêm khớp hệ thống. Theo Andrei, CRP, tốc độ máu lắng là những chỉ số quan trọng để đánh giá về hoạt tính của bệnh và đáp ứng với điều trị, chúng có tương quan chặt chẽ với các chỉ số đánh giá về chức năng vận động khớp [1].

Kháng thể kháng nhân chúng tôi đã phát hiện 2 bệnh nhân có kháng thể ANA (+), đạt tỷ lệ 1,9%. Đây là 2 bệnh nhân thuộc thể viêm ít khớp. Theo Chang Chien Sang tỷ lệ kháng thể ANA cũng thấp trong nghiên cứu của ông [101]. Theo Samia Naz, tỷ lệ kháng thể kháng nhân 100% (-), họ cho rằng do xét nghiệm phát hiện kháng thể ANA thực hiện bởi phương pháp ngưng kết hồng cầu gián tiếp [93]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về tỷ lệ (+) của kháng thể ANA phù hợp với một số tác giả ở Ấn Độ, Đài Loan, và Srilanca.

Yếu tố dạng thấp RF: theo chúng tôi tỷ lệ RF (+) chiếm (19,6%), trong đó 100 % ở thể viêm đa khớp RF (+) có yếu tố RF (+). Nghiên cứu của Samia Naz, RF (+) chiếm 10,27% của các thể lâm sàng, trong đó thể viêm đa khớp RF (+) chiếm 95%, 1 bệnh nhân (5%) thuộc thể viêm khớp không phân loại, không có bệnh nhân nào thể viêm khớp hệ thống với RF (+)[93].

- **Kháng thể kháng CCP (anti-CCP):** chúng tôi gặp 2/107 (1,9%) số bệnh nhân. Các bệnh nhân này đều thuộc thể viêm đa khớp RF (+) và có tổn thương khớp dạng bào mòn trên X quang ngay từ thời điểm

bắt đầu được chẩn đoán và điều trị. Theo Andrea, một trong những chỉ số sinh học có thể giúp phân biệt những ca bệnh có khả năng tiến triển nặng ngay từ đầu đó là kháng thể kháng CCP [1].

Nồng độ của IL6, TNF α trong huyết thanh của bệnh nhân thể viêm đa khớp

Nghiên cứu của chúng tôi nồng độ IL 6 trong huyết thanh của các bệnh nhân thể viêm đa khớp giai đoạn bệnh hoạt động cao tại T(0) là: $185,56 \pm 297,95$ pg/ml; nồng độ TNF α là: $204,1 \pm 296,35$ pg/ml, tăng cao hơn so với nhóm chứng ở các trẻ khỏe mạnh, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$). Theo Wilco de Jager, nồng độ cytokine trong huyết thanh của các bệnh nhân VKTPTN giai đoạn hoạt động tăng cao từ 2-35 lần so với nhóm chứng [79]. Chúng tôi thấy nồng độ IL6 tăng lên tương xứng với dấu hiệu sốt trên lâm sàng, với mức tăng cao của CRP và tốc độ máu lắng. Đây đều là những chỉ số quan trọng đánh giá mức độ hoạt động của bệnh. Theo Spîrchez M và cs (2012) nồng độ IL6 trong huyết thanh được xem như một chỉ số giúp đánh giá hoạt tính của bệnh, cung cấp thêm những thông tin trong các tình huống lâm sàng [78].

4.3. Một số yếu tố tiên lượng thể viêm ít khớp, viêm đa khớp.

4.3.1. Tiên lượng khả năng đạt bệnh không hoạt động thể viêm ít khớp và thể viêm đa khớp

Thể viêm ít khớp tỷ lệ bệnh không hoạt động sau 1 năm theo dõi và điều trị đạt cao nhất (36,9%) so với các thể lâm sàng khác của bệnh. Ngoài ra đánh giá về hoạt tính của bệnh chúng tôi nhận thấy số khớp viêm, điểm đau VAS giảm có ý nghĩa trên những bệnh nhân đạt được bệnh không hoạt động sau 1 năm. Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với các tác giả khác. [Shenoi S](#) (2010) cũng cho biết VKTPTN thể ít khớp từ lâu đã được coi là thể có tiên lượng tốt nhất trong số các thể lâm sàng của bệnh [132]. Tìm hiểu về thể viêm ít khớp chúng tôi nhận thấy nếu tuổi khởi bệnh > 6 tuổi, thời gian mắc bệnh < 4 tháng, có tổn thương < 2 khớp, điểm đau đánh giá theo VAS

< 5 điểm, CRP < 20mg/dl, tốc độ máu lắng giờ đầu < 40 mm/h thì khả năng đạt bệnh không hoạt cao hơn ở nhóm đối diện. Sự khác biệt này có ý nghĩa với $p < 0,05$. Theo Berit FlatØ, tiên lượng của thể viêm ít khớp gồm: khởi bệnh sớm, tốc độ máu lắng tăng cao từ lúc khởi bệnh thì tiên lượng bệnh sẽ hoạt động dai dẳng [86].

Thể viêm đa khớp chúng tôi thấy tỷ lệ đạt bệnh không hoạt động ở nhóm trẻ viêm đa khớp là: 14,6%. Xét các yếu tố gây ảnh hưởng đến hoạt tính của bệnh tại thời điểm sau điều trị 12 tháng, chúng tôi nhận thấy nếu thời gian mắc bệnh < 5 tháng, số khớp viêm ban đầu < 10 khớp thì khả năng đạt bệnh không hoạt động cao hơn nhóm đối diện. Theo tác giả Berit FlatØ, yếu tố tiên lượng về một diễn biến bệnh không thuận lợi của thể viêm đa khớp bao gồm tốc độ máu lắng tăng cao kéo dài, RF (+), tổn thương khớp mở rộng, bệnh khởi phát sớm, đặc biệt ở trẻ gái [86]. Wallace CA (2014) cho biết tiên lượng về khả năng đạt bệnh không hoạt động của thể viêm đa khớp sau một liệu pháp điều trị tích cực và sớm gồm có: thời gian phát hiện bệnh sớm, bệnh nhân có đáp ứng tốt sau 4 tháng điều trị, một đáp ứng tốt với liệu pháp điều trị sẽ có thời gian đạt bệnh không hoạt động kéo dài [135].

4.3.2. Tiên lượng về khả năng gây hủy khớp ở các bệnh nhân thể viêm đa khớp.

Chúng tôi thấy tổn thương hủy khớp trên X quang liên quan với sự có mặt của yếu tố RF (+), và hoặc với kháng thể kháng CCP (+). Tác giả Gupta R và cs cũng thấy rằng kháng thể kháng CCP có thể được phát hiện thường xuyên hơn ở các bệnh nhân thể viêm đa khớp RF (+) so với các thể lâm sàng khác của bệnh. Kháng thể kháng CCP (+) liên quan có ý nghĩa với tổn thương khớp dạng bào mòn và biến dạng khớp.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng các thể bệnh VKTPTN theo phân loại của ILAR

Thể viêm ít khớp: chiếm 43%, tỷ lệ nam = nữ, tuổi khởi bệnh: $5,34 \pm 3,51$ tuổi, thời gian phát hiện bệnh: $6,67 \pm 9,29$ tháng. Tổn thương chỉ 1 khớp: 56,5%, tổn thương 2 – 4 khớp: 43,5%, tổn thương khớp gối: 84,8%, sốt: 2,2%.

Thể viêm đa khớp RF (+): chiếm 19%: trẻ gái (65%), tuổi khởi bệnh: $7,45 \pm 3,95$; thời gian phát hiện bệnh: $7,10 \pm 11,15$ tháng, số khớp tổn thương: $8,70 \pm 3,54$, vị trí khớp thường gặp: bàn ngón tay (75%), cổ tay (60%), khớp gối (50%), cùng với biểu hiện sốt: 65%, da xanh (65%)

Viêm đa khớp RF (-): chiếm 22%: trẻ gái 65,2%, tuổi khởi bệnh: $6,57 \pm 4,53$ tuổi, thời gian phát hiện bệnh: $8,05 \pm 8,39$, tổn thương trung bình: $7,38 \pm 1,88$ khớp; vị trí thường gặp: khớp bàn ngón tay (65,2%), khớp gối (56,5%), cổ chân (56,5%), và biểu hiện sốt: 65,2%.

Thể viêm khớp hệ thống: (3,7%). Chỉ gặp ở 4 trẻ trai, triệu chứng toàn thân rầm rộ: sốt cơn, phát ban, gan lách to, da xanh, tổn thương trung bình: $4,5 \pm 1,0$ khớp.

Thể viêm điểm bám gân: (11%), đều là nam, tuổi khởi bệnh: $10,30 \pm 3,27$, thời gian phát hiện bệnh: $14,02 \pm 22,89$ tháng. Tổn thương khớp chi dưới: 91,7%, khớp cổ chân: 91,7%, gối: 75,0%, biểu hiện sốt, da xanh: chỉ 8,3%.

2. Đặc điểm một số dấu ấn sinh học trong bệnh VKTPTN thể viêm ít khớp, và thể viêm đa khớp

Thể viêm ít khớp: Hb: $115,6 \pm 27,34$ g/dL, Số lượng bạch cầu $10,18 \pm 3,05$ G/L, số lượng tiểu cầu: $369,50 \pm 126,54$ G/L, CRP: $24,93 \pm 17,26$ mg/dL, tốc độ máu lắng $47,02 \pm 26,8$, C3: $1,15 \pm 0,29$ mg/l, C4: $0,27 \pm 0,20$ mg/l, kháng thể ANA(+): 4,3% .

Thể viêm đa khớp RF (+): Hb: $99,2 \pm 10,67$ mg/dL, số lượng bạch cầu: $11,78 \pm 5,32$ G/L, số lượng tiểu cầu: $519,08 \pm 189,66$ G/L, CRP: $49,18 \pm 36,83$ mg/dL, tốc độ máu lắng: $84,21 \pm 29,40$. RF (+): 100% thể đa khớp RF (+), kháng thể Anti CCP chỉ gặp trên thể đa khớp RF (+), chiếm 10% thể này.

Thể viêm đa khớp RF (-): Hb: $89,99 \pm 37,25$ mg/dL số lượng bạch cầu: $17,15 \pm 7,4$ G/L, số lượng tiểu cầu: $496,05 \pm 127,07$ G/L, CRP: $58,95 \pm 39,18$ mg/dL, tốc độ máu lắng: $83,80 \pm 29,42$.

Nồng độ IL6 huyết thanh của thể viêm đa khớp RF (+)/ RF (-) giai đoạn bệnh hoạt động cao: $185,56 \pm 297,95$ ng/ml, có liên quan với dấu hiệu sốt, tăng CRP và tốc độ máu lắng, là một chỉ số có ý nghĩa đánh giá bệnh hoạt động.

Nồng độ TNF α huyết thanh của thể viêm đa khớp RF (+)/ RF (-) giai đoạn bệnh hoạt động: $204,1 \pm 296,35$ ng/ml, vẫn tăng cao ở nhóm bệnh không hoạt động, là một chỉ số giúp theo dõi điều trị bệnh.

3. Một số yếu tố tiên lượng thể viêm ít khớp và thể viêm đa khớp

- Tiên lượng bệnh không hoạt động của thể viêm ít khớp: tuổi khởi bệnh > 6 tuổi, thời gian phát hiện bệnh < 4 tháng, tổn thương < 2 khớp, điểm đau khớp theo VAS < 3 điểm, CRP < 15mg/dL tốc độ máu lắng giờ đầu < 40 mm/h thì khả năng đạt bệnh không hoạt cao hơn ở nhóm đối diện.

- Tiên lượng bệnh không hoạt động của thể viêm đa khớp thời gian phát hiện bệnh < 5 tháng, và số khớp viêm < 10 khớp, bệnh nhân bắt đầu có đáp ứng điều trị từ thời điểm 6 tháng.

- Thể viêm đa khớp với RF (+) và hoặc kháng thể kháng CCP (+) có giá trị tiên lượng tình trạng hủy khớp trên X quang gợi ý về một liệu pháp điều trị sớm, tích cực tránh tàn phế cho trẻ.

KIẾN NGHỊ

1- Nghiên cứu về bệnh VKTPTN cần được tiếp tục mở rộng trên một mẫu lớn hơn ở nhiều khu vực trên phạm vi cả nước và thời gian nghiên cứu cần được tiến hành dài hơn. Trên cơ sở đó kết quả nghiên cứu mới có tính đại diện thực tế cho tình hình bệnh VKTPTN của trẻ em Việt Nam, để tìm được tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ mắc chung của các trẻ VKTPTN.

2- Sự phối hợp của các biện pháp điều trị hỗ trợ (vật lý trị liệu, chỉnh hình...) giúp nâng cao hơn hiệu quả điều trị.

BACKGROUND

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease of childhood. It is defined as an inflammatory arthritis of unknown origin in at least one joint persisting for more than 6 weeks in children younger than 16 years of age, with diagnosis made after other specific diseases that also cause arthritis have been ruled.

Currently, in Vietnam as well as many countries around the world, while the incidence and prevalence of acute rheumatic fever have been decreasing in developed nations since the early 1900s thanks to primary prevention program for Group A β hemolytic Streptococcus. Emerged in models of pediatric arthritis is juvenile idiopathic arthritis. Prevalence rates ranging between 1 - 10 /1000 children have been reported in the countries. The incidence of JIA in the US is about 10/100 000, and 80 - 90/100000 children in Singapore.. This disease is not easy to diagnose because there is no specific criteria that help confirm the diagnosis. As our understanding of the complex network of immune cells and inflammatory cytokines has improved, biologics have been developed to modulate the inflammatory processes. Biomarkers with the potential to diagnose, differentiate, monitor those patients with aggressive JIA have recently studied. In Vietnam JIA has not been studied much, especially about the clinical characteristics according to the ILAR classification and some biomarkers of the disease.

Respond those fact issues we performed the study named: "Study clinical characteristics and some biomarkers of juvenile idiopathic arthritis" with three objectives:

1. Describe the clinical characteristics the subtypes of juvenile idiopathic arthritis according to ILAR classification.
2. Survey some biomarkers in oligoarthritis and polyarthritis subtype.

3. A number of possible prognostic factors in oligoarthritis and polyarthritis subtype.

*Impact of the thesis

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease of childhood. The disease if not early diagnosed and treated will result the irreversible sequelae. Early diagnosis, proper treatment, control active joint arthritis is necessary, taking into current events, science. It is also useful recommendations for pediatricians.

*New contributions of the thesis

This is the first study described the clinical characteristics of the JIA in children classified by the ILAR in northern Vietnam and at National Hospital of Pediatric . The study results showed that the most common phenotypes of the disease is oligoarthritis and polyarthritis. Describes the change in the concentration of IL6, TNF α in serum of patients with polyarthritis and to find the association with disease activity before and after 1 year of treatment. Mention the prognostic factors in the oligoarthritis and polyarthritis help clinicians to manage long-term for patients with JIA.

CONTENTS OF THE THESIS

The thesis consists of ... pages. Place the problem (2 pages), Chapter 1: Overview (... .trang), chapter 2: Subjects and Methods (pages), Chapter 3: findings (p), Chapter 4: Discussion (page), conclusion (p), the new location of the subject (... page), and recommendations (1 page). According to the thesis include (,,,,, chart table, paintings. The thesis with one reference in Vietnamese, English: 133.

CHAPTER 1: OVERVIEW

1.1. Review of Juvenile idiopathic arthritis

1.1.1. Classification of JIA according to ILAR 2001

- Definition of arthritis: Arthritis is defined as a clinical finding of swelling within a joint, or limitation in the range of joint movement with joint pain or tenderness, excluding primarily mechanical disorders and other identifiable causes

JIA diagnostic criteria: Juvenile idiopathic arthritis is, according to the International League Against Rheumatism (ILAR), defined as swelling within a joint, or limitation in the range of joint movement with joint pain or tenderness, which persists for at least 6 weeks in a child under 16 years of age, observed by a physician, and not due to primarily mechanical disorders or to other identifiable causes.

International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis Subtypes.

- **Systemic arthritis:** Arthritis with or preceded by quotidian (daily) fever for at least 3 days, accompanied by one or more of the following: 1. Evanescent erythematous rash, 2. Lymphadenopathy, 3. Hepatomegaly and/or splenomegaly, 4. Serositis. **Exclusions criteria:** **A.** Psoriasis or a history of psoriasis in the patient or a first-degree relative; **B.** Arthritis in an HLA-B27 positive male beginning after the 6th birthday; **C.** Ankylosing spondylitis, enthesitis-related arthritis, sacroiliitis with inflammatory bowel disease, Reiter's syndrome, or acute anterior uveitis, or a history of one of these disorders in a first-degree relative; **D.** The presence of IgM rheumatoid factor on at least 2 occasions at least 3 months apart

Oligoarthritis: Arthritis of 4 or fewer joints during the first 6 months. Persistent Affecting not more than 4 joints throughout the disease course. Extended Extending to affect more than 4 joints after the first 6 months. **Exclusion:** A–D above, plus **E.** The presence of systemic JIA in the patient

- **Polyarthritis:** Arthritis of 5 or more joints during the first 6 months. Subdivided according to presence of RF. **Exclusion:** A, B, C, D, E

- **Psoriatic arthritis:** Arthritis and psoriasis or arthritis and at least 2 of the following: 1. Dactylitis, 2. Nail pitting or onycholysis, 3. Psoriasis in first-degree relative. **Exclusion:** B, C, D, E

- **Enthesitis-related arthritis :**Arthritis and enthesitis or arthritis or enthesitis with 2 of the following: 1. Sacroiliac joint tenderness or inflammatory lumbosacral pain, 2. HLA-B27 antigen, 3. Onset of arthritis after age 6 years in males, 4. Acute (symptomatic) anterior

uveitis, 5. History of HLA-B27-associated disease in a first-degree relative. **Exclusion:**A, D, E

- **Undifferentiated arthritis:** Arthritis that fulfils criteria in no category or more than 2 of the above categories

The ILAR criteria of JIA: the onset-type is the type of JIA defined 6 months after the onset of the disease, and course-type is the type which the disease develops later.

1.1.2. Clinical characteristic, treatment JIA

A composite disease activity score has recently developed and validated. Juvenile Arthritis Disease Activity Score according to ACR 2011 includes the following measures; (1) number of joints with active arthritis joints, (2) parent/patient's global assessment of well-being, (3) physician's global assessment of disease activity, and (4) ESR. The sum of these four components yields a number on a continuous scale to quantify disease activities [16]

- Assess function of joints by Steinbrocker criteria (4 stages):

1.2. Some biomarkers were evaluated in patients JIA

1.2.1. Some inflammatory factors: CBC test, ESR, CRP, C3, C4, IgG.

1.2.2. Some immunological factors:

Rheumatoid factor (RF): a marker was detected more frequently in children with polyarthritis compared others subtypes, with joint destruction is a poor prognosis [11, 17].

Anti CCP antibodies: a biological indicator distinguish aggressive JIA patients, mainly in RF (+) polyarthritis and joint erosion [67].

ANA antibodies : more common in girls, early onset, particularly in children with uveitis complication [68]

HLA B27: most associated with Enthesitis-related arthritis subtype [69].

Cytokine: IL1, TNF α and IL6 plays an important role in pathogenesis of JIA. Evaluation concentration of serum cytokines can replace the evaluation of disease activity, outcome treatment [70, 72].

TNF α : a cytokine that stimulates cells and other inflammatory cytokines, promotes osteoclast differentiation, cause bone resorption, bone erosion [71, 72].

IL-6: a "multifunctional" cytokine, causes the acute phase response of inflammation, synovial cell proliferative, forming pannus, activate osteoclasts causes cartilage destruction [72]

CHAPTER II: SUBJECT AND METHODOLOGY

2.1. Subject of study: 107 patients < 16 years of age, firstly diagnosed JIA by ILAR 2001 criteria

2.2. Location and time study: Allergy, Immunology and Rheumatology Department, National hospital of Pediatric from 9/2010 to 9/2013

2.3. Methodology

2.3.1. Design of study: A prospective observational cohort study

2.3.2. Sample size: sample size formula

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

We had chosen 107 JIA patients

2.3.3. Contents of study

2.3.3.1. Describe the clinical characteristics subtypes of the JIA classified according to ILAR 2001

* General characteristics the subjects of study, classify the subtypes

* The clinical features all the subtypes of JIA according to ILAR 2001

- The first symptom of patients JIA
- Initial diagnosis before confirmed JIA
- Systemic symptoms at the time of research on every subtypes of JIA
- Joint involvement: number active joint count, position, arthritis feature, pain VAS score (VAS 1), Physician global assessment of overall disease activity score on VAS score (VAS 2), Patient/parent global assessment of overall well-being score on the VAS score (VAS 3).

- Assess function of joints by Steinbrocker criteria (4 stages):

I - Complete functional capacity with ability to carry out all the usual duties without handicaps

II - functional capacity Adequate to conduct normal activities despite handicap of discomfort or limited motion of one of the joints

III - functional capacity Adequate Limited to little or none of the duties of usual occupation or self-care

IV - Incapacitated largely or wholly bed-ridden or confined to a wheelchair with little or no self-care

- Assess of active disease according to ACR 2011. Active disease levels vary according to the guidelines of the ACR 2011: number active joint count, assess VAS pain score (Visual Analog Scale), Physician global assessment of overall disease activity score on VAS score, Patient/parent global assessment of overall well-being score on the VAS score as follows:

Table 1. Features disease activity for a history of arthritis of 4 or fewer joints	Table 2. Features of disease activity for a history of arthritis of 5 or more joints
DISEASE ACTIVITY LEVELS	DISEASE ACTIVITY LEVELS
Low disease activity (must satisfy all): 1 or fewer active joints, ESR or CRP level normal; Physician global assessment of overall disease activity 3 of 10; Patient/parent global assessment of overall well-being 2 of 10.	Low disease activity (must satisfy all) 4 or fewer active joints, ESR or CRP level normal; Physician global assessment of overall disease activity 4 of 10; Patient/parent global assessment of overall well-being 2 of 10
Moderate disease activity (does not satisfy criteria for low or high activity)	Moderate disease activity (does not satisfy criteria for low or high activity)
1 or more features greater than low disease activity level AND fewer than 3 features of high disease activity	1 or more features greater than low disease activity level AND fewer than 3 features of high disease activity
High disease activity (must satisfy at least 3): 2 or more active joints, ESR or CRP reactive protein level greater than	High disease activity (must satisfy at least 3): 8 or more active joints, ESR

<p>twice upper limit of normal; Physician global assessment of overall disease activity 7 of 10; Patient/parent global assessment of overall well-being 4 of 10</p>	<p>or CRP level greater than twice upper limit of normal; Physician global assessment of overall disease activity 7 of 10; Patient/parent global assessment of overall well-being 5 of 10</p>
<p>Table 3. Feature and disease activity for active sacroiliac arthritis DISEASE ACTIVITY LEVELS Low disease activity (must satisfy all): Normal back flexion, ESR or CRP level normal, Physician global assessment of overall disease activity 4 of 10, patient/parent global assessment of overall well-being 2 of 10 Moderate disease activity (does not satisfy criteria for low or high activity) 1 or more features greater than low disease activity level AND fewer than 2 features of high disease activity High disease activity (must satisfy at least 2): ESR or CRP greater than twice upper limit of normal; Physician global assessment of overall disease activity 7 of 10; Patient/parent global assessment of overall well-being 4 of 10</p>	<p>Table 4. Features disease activity for systemic arthritis with active systemic features (and without active arthritis) DISEASE ACTIVITY LEVELS (2 levels) Active fever AND physician global assessment of overall disease activity 7 of 10 Active fever AND systemic features of high disease activity (e.g., significant serositis) that result in physician global assessment of overall disease activity 7 of 10</p>

2.3.3.2 Subclinical characteristics in JIA

Basic tests of hematology, biochemistry were done in specialized departments of Paediatrics Hospital.

- CBC test: Hb decreased if <10 mg /dL, white blood cell count increased if > 12G/L, platelet count increased if > 400 G/L.
 - Erythrocyte sedimentation rate ≥ 20 mm / h
 - CRP elevated if CRP > 10 mg /dL, normal C3: 0.82 - 1.18 mg / l, normal C4: 0.17 - 0.38 mg / l, Ig G elevated > 15 G / L.
 - Human leukocyte antigen (HLA)-B27 antigen (by microlymphocytotoxicity assay or direct immunocytometry) was analyzed at onset. Antinuclear antibodies (ANA; by indirect immunofluorescence assay) and rheumatoid factor (RF; by nephelometry were analyzed twice, at least 3 months apart, in the first 6 months of disease. RF values > 14 IU/mL or titers of ANA 1:40 were classified as positive) in the Biochemistry Department of Paediatrics Hospital
 - anti CCP antibodies performed at the Microbiology department of Bach Mai Hospital, by ELISA method, result: ≥ 25UI / ml: (+).
 - Cytokines (IL6, TNFα) were performed at 108 Hospital, 32 patients with RF (-) and RF (+) polyarthritis This cytokines were also tested on 18 healthy children <16 years of age, from the community. This test were done in 1000 Immulite machine, Siemens firm. Results: Anti TNFα: 0 - 8.1 pg /ml, Anti IL 6: 0 - 5.9 pg /ml.
 - Radiographic evaluation by the Pediatric Rheumatologist in NHP
 - Assess the clinical and subclinical characteristics: at T(0): started to study. All the patients were treated according to the protocol, following and reevaluation at T3 (after 3 months of treatment), T6 (6 months after treatment), T12 (12 months after treatment).
 - Anti CCP antibodies, HLA-B 27 only tested at T(0); IL6, TNFα assessed in 32 patients with polyarthritis at T(0) and T(12).
- 2.3.3.3. Predictors of outcome in oligoarthritis and polyarthritis
- Determine the proportion of inactive disease all subtypes JIA after 1 year treatment. ACR provisional criteria for inactive disease (JIA): No joints with active arthritis, No fever, rash, serositis, splenomegaly, or generalized lymphadenopathy attributable to JIA, No active uveitis, ESR or CRP level within normal limits or, if elevated, not attributable to JIA, Physician's global assessment of

disease activity score = best possible on the scale used, Duration of morning stiffness of <15 minutes

- Prognosis of inactive disease in oligoarthritis and polyarthritis types.
- Prognosis of joint erosion in polyarthritis subtype

2.3.4. Data analysis: SPSS 16.0 by statistical software.

Chapter 3: STUDY OUTCOME

3.1. Clinical characteristics the JIA subtypes according to ILAR 2001

3.1.1. General characteristics:

- Gender: The study included 107 children of patients, male (53.5%), female (46.7%), male- female ratio:1,1/1
- Distribution the studied subjects according to ILAR classification

Oligoarthritis:(43.0%), polyarthritis RF(-) (22%), polyarthritis RF (+) (19%), systemic onset JIA (4%), Enthesitis related arthritis (11%), undifferentiated arthritis (2%).

3.1.2. Clinical characteristics of oligoarthritis subtype (N = 46)

3.1.2.1. General characteristics of oligoarthritis subtype

- Gender: 46 patients (male: 24, female: 22),male/female ratio:1,1/1.
- The mean age of onset: $5,34 \pm 3,51$; Disease duration at study visit: $6,67 \pm 9,29$

3.1.2.2. Systemic symptoms at the first study visit: fever (2,2%)

3.1.2.3. Active arthritis characteristics:

- mean active joints: $1,65 \pm 0,85$. VAS Pain score: $2,50 \pm 1,26$. Involvement of 1joint: 26,56% (100% lower limb joint). Involvement of 2 - 4 joints: 20,43% (lower limb: 100%, upper limbs: 60%). Function status by Steinbrocker: 100% stage1; active disease by ACR 2011: low 10%, moderate: 63%, high: 26,1%

- Position of active joint: The knee (84.8%), finger (4,3%), ankle (58,7%), wrist (23,9%), hip (13%), elbow (10,9%).

3.1.3. Describe the clinical features of RF (+) and RF (-) polyarthritis subtype

3.1.3.1. General characteristic of RF+/RF- polyarthritis subtypes

- RF (+) polyarthritis: 20 patients (female: 65%, male: 35%), mean age of onset $6,89 \pm 3,20$ months, disease duration at first study visit: $7,10 \pm 11,15$ months.

- RF (-) polyarthritis: 23 patients (females: 65,2%,, male: 34,8%), mean age of onset: $5,79 \pm 4,18$, disease duration at first study visit: $8,05 \pm 8,39$ months.

3.1.3.2. Systemic symptoms at T(0) of (RF+/-) polyarthritis

- RF(+): fever (65%), pale (65%), hepatosplenomegaly (5%), the mean active joints count: $8,70 \pm 3,54$.

- RF(-): fever (65,2%), pale (52,2%), the mean active joint count $7,38 \pm 1,88$

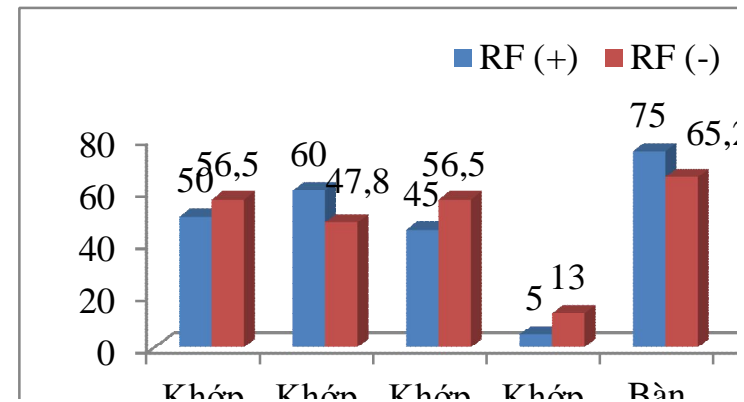
3.1.3.3. Active arthritis characteristics of RF+/- polyarthritis

- RF (+): the mean active joints count: $8,70 \pm 3,54$;

- RF(-): the mean active joint count $7,38 \pm 1,88$

- Posion of active joint in RF (+)/RF(-) polyarthritis subtypes

Diagram 3.9 Posion of active joint in RF (+)/RF(-) polyarthritis subtypes



• The level of active disease polyarthritis according to ACR 2011

No low activity disease in these subtypes, moderate active disease: RF (+)15% and and RF (-): 13%, high active disease in RF (+/-): 85% and RF (-) 87%.

• **Function status according to SteinBrocker:** the RF (+) and RF (-) polyarthritis phenotypes: 95% at the 1 stage Steinbrocker.

3.1.4. Describe the clinical characteristics of systemic onset JIA

3.1.4.1. General characteristic of systemic onset JIA

4 male patients, mean age of onset: $8,21 \pm 3,22$ years, disease duration at first study visit: $1,05 \pm 0,02$ months.

3.1.4.2. *Systemic symptoms features:*4/4 patients had systemic symptoms: quotidian fever, rash, pale skin, hepatosplenomegaly. Serositis 3/4 patients.

3.1.4.3. *Characteristics of active joint at T(0):* mean active joint count: $4,5 \pm 1,0$, VAS pain score: $:7,25 \pm 1,89$, function status by Steinbrocker: 100% at 1 stage; 4/4 patients: high disease activity, knee: 75%, wrist: 50%, ankle: 25%

3.1.5. Describe the clinical characteristics of Enthesitis related arthritis subtype

3.1.5.1. General characteristics of Enthesitis related arthritis subtype:

- Gender:12 male, mean age of onset: $10,30 \pm 3,27$, disease duration at first study visit: $14,02 \pm 22,89$ months,

- Systemic symptoms features fever : 8,3%,

- Joint involvement: mean active joint count: 3.0 ± 2.38 , lower limb: 91,7%. Functional joint status by Steinbrocker: 1 Stage: 66,7%, 2 Stage: 25%, 3 Stage: 3,3%. Low disease activity:16,7%, moderate active disease :35%, active disease high: 58,3%.

3.2. Biomarkers features in oligoarthritis and polyarthritis

3.2.1. Inflammation markers features at T (0)

Table 3.20. Biomarkers in JIA subtypes according to ILAR classification

Subtypes		oligoarticular (1)	Polyarticular RF (+) (2)	Polyarticular RF(-) (3)	Systemic (4)	Enthesitis – related (5)	Undifferentiated (6)	Total
Inflamed biomarkers		n = 46	n = 20	n = 23	n = 4	n = 12	n = 2	N = 107
CRP	>10 mg/dl (n, %)	30 (65,2)	20 (100,0)	23 (100,0)	4 (100,0)	7 (58,3)	0	84 (78,5)
	Mean	$24,93 \pm 17,26$	$49,18 \pm 36,83$	$58,95 \pm 39,18$	$88,25 \pm 30,57$	$34,44 \pm 30,57$	$6,6 \pm 0,84$	$40,25 \pm 34,01$
	P		(2) (2) < 0,01	(1) (3) < 0,01		(1) (4) < 0,01		
ESR	>20mm/h (n,%)	38 (82,6)	20 (100,0)	23 (100,0)	4 (100,0)	8 (61,5)	1 (50,0)	94 (87,8)
	mean	$47,02 \pm 26,80$	$84,21 \pm 29,40$	$83,80 \pm 29,42$	$99,0 \pm 39,76$	$77,15 \pm 36,61$	$20,5 \pm 5,0$	$67,84 \pm 34,47$
	P		(2) (2) < 0,01	(1) (3) < 0,01		(1) (4) < 0,01		
C3	>1,6 mg/l (n, %)	0 (0)	12 (60,0)	10 (43,5)	4 (100,0)	1 (8,3)	0 (0)	27 (25,2)
	Mean	$1,15 \pm 0,29$	$1,63 \pm 0,31$	$1,56 \pm 0,23$	$1,60 \pm 0,16$	$1,32 \pm 0,24$	$1,03 \pm 0,1$	$1,28 \pm 0,29$
	P		(2) (2) < 0,05;	(1) (3) < 0,05;		(1) (4) < 0,05		
C4	>0,4mg/l (n, %)	0	0	5 (21,7)	3 (75,0)	0	0	16 (14,9)
	Mean	$0,27 \pm 0,20$	$0,27 \pm 0,29$	$0,33 \pm 0,2$	$0,35 \pm 0,10$	$0,28 \pm 0,27$	$0,32 \pm 0,1$	$0,26 \pm 0,18$
	P		(1) (2) > 0,05 ;	(1) (3) > 0,05;		(1) (4) > 0,05		

3.2.2. Features of RF, Anti CCP antibody, ANA, HLA- B 27

- Features of RF, Anti CCP antibody, ANA, HLA- B 27

Bảng 3.22: Features of RF, Anti CCP antibody, ANA, HLA-B 27

Subtypes	Oligoarticular	Polyarticular RF (-)	Polyarticular RF (+)	Systemic	Enthesitis – related	Undifferentiated (6)	Total
Immune factors	n = 46 (%)	n = 23 (%)	n = 20 (%)	n = 4 (%)	n = 12 (%)	n = 2 (%)	N = 107 (%)
RF (+)	0 (0)	0	20 (100,0)	0 (25,0)	0	1 (50,0)	21 (19,6)
Anti CCP (+)	0 (0)	0	2 (10,0)	0	0	0	2 (1,9)
ANA (+)	2 (4,3)	0	0	0	0	0	2 (1,9)
HLA B 27 (+)	0 (0)	0	0	0	9 (75,0)	1 (50,0)	10 (9,3)

3.2.3. Concentrations of serum IL6, TNF α of (RF +/RF -) polyarthritis subtypes

- Serum IL6 concentration at T (0): 185,56 \pm 297,95pg/ml, at T(12): 104.65 \pm 48.53pg/ml. Serum TNF α concentration at T(0): 204.1 \pm 296.35pg/ml, at T(12): 170.22 \pm 256.09pg/ml
- Correlation between serum IL 6 with inflammation marker

Inflammation biomarkers		IL6	Elevated IL6 n = 27 (%)	No elevated IL6 n = 5 (%)	OR (95% CI)	P
Fever	yes		22 (95,6)	1 (4,3)	15,55 (1,221 – 904,3)	< 0,05
	no		5 (55,5)	4 (44,4)		
CRP	Elevated		25 (96,1)	1 (3,8)	38,15 (2,53 – 2552)	< 0,005
	No elevated		2 (33,3)	4 (66,7)		
ESR	elevated		26 (92,8)	2 (7,1)	30,13 (1,688 – 2119)	< 0,05
	No elevated		1 (25)	3 (75)		

- Serum TNF α IL6 elevated but no correlated significantly with CRP elevated and ESR elevated in polyarthritis subtype

3.3. Predictors of outcome in oligoarthritis and polyarthritis

3.3.1. Predictor of outcome active disease in oligoarthritis and polyarthritis subtype.

- Percentage of inactive disease in all subtype JIA: Oligoarthritis (36,9%), polyarthritis RF(-)/RF (+): 14,6%, systemic onset : 1/4 (25%), Enthesitis: 25%, undifferentiated subtype: (0%)
- Predictor of outcome active disease in oligoarthritis

Table 3.27. Predictors of outcome active disease in oligoarthritis subtype

Features at T(0)	Active disease	Inactive disease	P
Mean age at disease onset ($\bar{X} \pm SD$) (yr)	4,43 ± 2,99	6,86 ± 3,94	<0,005
Mean age at presentation ($\bar{X} \pm SD$) yr	5,06 ± 3,21	7,15 ± 4,14	< 0,01
Mean disease duration (month)	8,52 ± 10,67	3,64 ± 5,91	<0,01
Active joint count	1,96 ± 0,92	1,18 ± 0,39	< 0,01
Mean of joint pain score (VAS (1))	3,18 ± 1,33	2,47 ± 1,62	< 0,05
CRP	32,61 ± 17,65	13,39 ± 6,70	< 0,01
ESR	55,46 ± 27,61	34,47 ± 20,24	< 0,01

- *Predictor of outcome active disease in polyoarthritis subtype*

Table 3.28. Predictors of outcome active disease polyoarthritis

Clinical feature at T(0)		Active disease (n=35)	Inactive disease (n = 6)	P
Age of disease onset	≤ 5 years	16	3	>0,05
	> 5years	19	3	
Mean disease duration (month)		10,66 ± 13,50	4,58 ± 7,90	< 0,05
Gender	male	16	0	>0,05
	female	19	0	
Active joint count ($\bar{X} \pm SD$)		10,28 ± 2,54	7,67 ± 2,58	< 0,05
Joint involvment				
Symmetric		25	2	>0,05
Asymmetric		10	4	
RF +		18	1	>0,05
RF (-)		17	5	
Anti CCP (+)		2	0	>0,05

Comment: inactive disease associated with disease duration < 5 months, active joint count < 10 . Statistical difference with p< 0,05.

3.3.2. Predictors joint destruction in RF (+)/RF (-) polyarthritis subtype

- Correlation between RF and joint destruction in polyarthritis

Table 3.33. Correlation between RF and joint destruction

Joint destruction RF	Joint destruction		No joint destruction		OR (95%CI)	P
	n	%	n	%		
RF (+)	11	57,8	8	42,5	13,75 (2,47 – 76,42)	< 0,005
RF (-)	2	9,1	20	90,9		

Chapter IV: DISCUSSION

4.1. Discussion the clinical characteristics of subtypes JIA according to ILAR 2001 classification.

4.1.1 Discuss the general characteristics of the JIA patients

Juvenile idiopathic arthritis is a group of the most common chronic rheumatic disease of childhood, but less studied in Vietnam. This disease is distributed worldwide [91] but differences between the races. International Association of Rheumatology (ILAR) classified JIA into 7 subtypes and this classification in recent years has been used all over the world. Our study also used the ILAR 2001 classification. Our results include: oligoarthritis: 46/107 patients (43.0%), polyarthritis RF (-): 23/107 patients (21.5%), polyarthritis RF (+): 20/107 patients (18.7%), systemic onset : 4/107 patients (3.7%), enthesitis: 11,2% , undifferentiated arthritis (1,9%). We have not seen any patient belonging to psoriatic arthritis.

Our study results is similar to the author's research in developing countries. Moreover, our study was conducted in the hospital, all new JIA patients was hospitalization for diagnosis and treatment. Maybe for that reason, oligoarthritis is the most common subtype (43%) in our result.

About the gender: 107 JIA patients in our study comprised female: 46,7%, male: 53,3%, male / female ratio: 1,14 /1. HM Albers (2010), female JIA: 68,8% [96], Samia Naz (2013) the female JIA: 50,3% [93]. In addition, studies of other Asian countries different to studies in white colour children: mainly in boys, age of onset varies depending on the subtype [97]. Our research is in accordance with the Asian studies. However, the gender ratio varies between clinical subtypes.

4.1.2. Discuss about the clinical symptoms of oligoarthritis

The clinical manifestations of the JIA disease may resemble with other diseases, but they are characterized by joint involvement. The different between these JIA subtypes according to ILAR 2001 classification is based on the number of joint involvement and the systemic manifestations.

Oligoarthritis is the common subtype, affected less than 5 joints and systemic manifestation is rare. Our study, there was very few patients with systemic symptoms, fever only 2,2%, no patient with the symptoms of anemia, hepatosplenomegaly. According to Oen K. characteristic of this subtype is the systemic symptom rarely unless the eye symptom [95]

Articular involvement: only one joint involved: 56,5%; more than 1 joint involved: (43,5%), Oligoarticular disease affected the lower limbs predominantly. The pattern of joint involvement at presentation was asymmetric in those with oligoarticular disease. The knee was

the most involved joint (82,6%). By David S. Gibson (2012) in this subtype, mean active arthritis count: 2,3 [102], compared with our study (1,65 ± 0,85 joints). In 2011, Mathew L Stoll studied 36 patients oligoarthritis, he said mean age of onset 5,3 ± 2,8, the most common affected joint is the knee (80%), ankle (15%), wrist: (10%), small joint 25% [103].

4.1.3. Discuss about the clinical symptoms of RF (+)/(-) polyarthritis subtypes

This subtype manifestation is joint involved and systemic symptoms (striking fever). Anemia is the most common manifestations, the cause of anemia is iron deficiency and chronic inflammatory diseases. IL 6 causes synthesis of acute phase proteins, and other systemic manifestations such as fever. Our result study, in RF(+) polyarthritis subtype: fever (65%), in RF(-) polyarthritis: fever (65,2%). By Samia Naz1 study, JIA polyarthritis subtype, fever (68,4%). However, this systemic symptoms also manifested more in onset systemic JIA [93]. According to Chang-Ching Shen study: fever, rash, hepatosplenomegaly is more common in onset systemic subtype JIA [101].

Features active arthritis: in this subtype, the small joints of the hands were affected mostly in patients with the polyarthritis. As our study fingers affected (75%), wrist (60%), ankle (45%).

We found that symmetrical arthritis in wrist and in the small joints is the most common features of the polyarthritis: 47, 8% RF (-), RF (+): 80%. According to James Chipeta, among patients with polyarticular disease (seronegative and seropositive), the frequency of upper and lower limb involvement was similar and in those with symmetrical arthritis mainly the wrists . The pattern of joint

involvement at presentation was symmetric in polyarticular and systemic onset disease [99].

4.1.4. Discuss about the clinical symptoms systemic onset disease

Our study, there were 4 patients belonged to this subtype, they were all male, with aggressive manifestations of systemic symptoms such as striking fever, pale, rash, hepatosplenomegaly, besides symptoms of joints. This is the most common phenotypes associated with anemia, white blood cell count increased, and platelet count increased, CRP and erythrocyte sedimentation rate elevated [93]

4.1.5. Discuss about the clinical symptoms of Enthesitis related arthritis (ERA) subtype

In our study, very a few patients of this type had systemic manifestations. We found that fever (8,3%), pale (8,3%). This is similar to studied results of other foreign authors. Systemic symptom mainly in systemic onset and polyarthritis subtype. A high prevalence of HLA - B 27 (+) in this subtype: 9/12 (75%). The results are similar with Taiwan study (CC Shen, 2013) [94]. Features of joint involvement notably, mainly in lower limb joints: the ankle (91,7%), knee (75%), toe joint (16,7%).

- **Psoriatic subtype is rarely.** We also have not seen any patients with psoriatic arthritis during our study. However, we have two patients belong to undifferentiated subtype.

4.2. Discussion about the biomarkers in oligoarticular and RF (-)/ RF (+) polyarticular

In our study showed that almost JIA patients have initial highly elevated CRP, ESR levels. The highest value of CRP and ESR particularly in two types: polyarthritis and systemic onset disease in compare with other types. According to Andrei, CRP and ESR is

important indicators for assessment of active disease and treatment. It is correlation with active disease markers.

- **ANA (+):** We have two patients (1,9%) with ANA antibody (+) belong to oligoarthritis subtype. According to Chang Chien Sang, low proportion of ANA (+) in his study [101]. By Samia Naz, ANA (-): 100% , they said that the test ANA performed by the method of indirect hemagglutination [93]. The result of our study on the ANA (+) proportion is suitable for authors in India, Taiwan, and Srilanka.

- **Rheumatoid factor RF:** our study, prevalence RF (+): 19,6% in all subtypes, of which 100% RF(+) in seropositive polyarthritis subtype. According to Samia Naz study, RF (+): 10,27% of all the subtypes but in polyarthritis RF (+) 95%, only 1 patients in undifferentiated, no patients RF (+) in Systemic onset disease

- **Anti - CCP antibody:** We have 2/107 patients (1,9%) anti CCP antibodies (+). These patients is belonged to RF (+) polyarthritis with erosion joint on x-ray from onset of diagnose. According to Andrea, one of the biomarkers may help distinguish these cases such as anti CCP antibodies (+) at the onset of disease.[1].

- Concentrations of IL6, TNF α in serum of patients in polyarthritis:

In our result, serum IL6 concentration in polyarthritis subtype on active disease stage (T (0)) was: $185,56 \pm 297,95$ pg / ml; serum TNF α concentration were: $204,1 \pm 296,35$ pg/ml, higher than the control group in the healthy children, the statistical difference ($p < 0,05$). By Wilco de Jager, During active disease, cytokine concentrations in plasma of patients with JIA increased 2–35-fold.

We detected increased levels of several cytokine (IL6, TNF α) in plasma of patients with JIA, It correlated with clinical signs of active

disease such as: fever, elevated CRP and ESR . These are the important indicators in evaluating the level of active disease. According Spirchez M et al (2012), serum IL6 concentrations is an indicator for assessing the active disease, provides additional information in the clinical situation. They will be recommended early aggressive treatment.

4.3. Prognosis the oligoarticular and polyarticular subtypes

4.3.1. Prognosis the inactive disease of oligoarthritis and polyarthritis subtypes:

Oligoarthritis subtype: Oligoarticular-onset JIA is known to be a chronic pediatric inflammatory disease with a generally favorable prognosis. Furthermore, our results suggest that independent clinical and biologic parameters at disease onset might be predictive of inactive disease after following and treatment 1 year. The inactive disease rate of this subtype is the highest (36,9%) compared to other subtypes. We found that active joints count and VAS pain score decreased significantly after 1 year of treatment during inactive disease. Our result is similar to other authors. By Sheno S (2010) oligoarthritis is the subtype with the best prognosis of the JIA. Some factors predictive of a favourable outcome are age of onset > 6 years of age, active disease duration < 4 months, active joint count < 2 joints, VAS pain score < 5 points, CRP < 15 mg /dL, ESR < 40 mm/h. It is possible to achieve inactive disease higher than in the opposite group. This difference was statistically significant with $p < 0.05$. Berit Flato, the best prognosis of oligoarthritis include: early onset, high erythrocyte sedimentation rate increase from the onset.

In polyarthritis subtype: the proportion of inactive disease in polyarthritis is: 14,6%. Good prognosis of inactive polyarthritis associated with disease duration at first study visit < 5 months,

number of active joint < 10 joint. This group will achieve the inactive disease higher than the opposite group. According to Berit Flato, prognostic factors of an unfavorable polyarthritis including early onset, female sex, duration of elevated ESR, and presence of IgM RF, it were predictors of persistent disease [86]. Wallace CA (2014) reported that the prognosis of the inactive disease is early detected time, good response after 4 months of treatment, a good response to therapy will have time to achieve lasting inactive disease.

4.3.2. Prognosis of potential joint destruction in polyarthritis subtype.

We found joint destruction associated with the presence of RF (+) factor and /or anti CCP antibodies (+). The Gupta R et al also found that anti CCP antibodies may were detected more frequently in RF (+) polyarthritis subtype compared to other subtype. Anti CCP antibodies (+) associated with joint destruction significantly and correlation with deformity joint.

CONCLUSION

1. The clinical characteristic the JIA subtypes classified by ILAR 2001

Oligoarthritis: 43%: male/female ratio equivalent, age of onset: $5.34 \pm 3,5$; Disease duration: $6,67 \pm 9,29$ months, Only 1 active joint: 56,5%, 2 – 4 joints involvement: 43,5%, active knee: 84.8%,

Polyarthritis RF (+): 19%, female (65%), age of onset: $7,45 \pm 3,95$; disease duration: $7,10 \pm 11,15$ months, active joint count: $8,70 \pm 3,54$, fingers (75%), wrist (60%), knee (50%). Fever: 65%, pale (65%)

Polyarthritis RF (-): (22%): female (65,2%), age of onset: $6,57 \pm 4,53$ years, disease duration: $8,05 \pm 8,39$, active joint count: $7,38 \pm 1,88$; finger (65,2%), knee (56,5%), ankle (56,5%), fever: 65,2%.

Systemic onset JIA: (3,7%). Just in 4 boys, aggressive systemic symptoms: striking fever, rash, hepatosplenomegaly, blue, active joints count: $4,5 \pm 1,0$.

Enthesitis related arthritis: (11,2%) all male, age of onset: $10,30 \pm 3,27$, disease duration: $14,02 \pm 22,89$ months, lower limbs: 91,7%, ankle: 91,7%, knee: 75%. Fever and pale: 8,3%.

2. Biomarkers characteristic in JIA oligoarthritis and polyarthritis

Oligoarthritis: Hb: $115,6 \pm 27,34$ g/dL, white blood cell count: $10,18 \pm 3,05$ G/L, platelets: $369,50 \pm 126,54$ G/L, CRP: $24,93 \pm 17,26$ mg/dL, ESR: $47,02 \pm 26,8$ mm/h, C3: $1,15 \pm 0,29$ mg/l, C4: $0,27 \pm 0,20$ mg/l, ANA (+): 4,3%.

Polyarthritis RF(+): Hb: $99,2 \pm 10,67$ g/dL, white blood cell count: $11,78 \pm 5,32$ G/L, platelet: $519,08 \pm 189,66$ G/L, CRP: $49,18 \pm 36,83$ mg/dL, ESR: $84,21 \pm 29,4$ mm/h. RF (+): 100% in polyarthritis subtype RF (+), Anti CCP (+): 10%, only in RF (+) polyarthritis.

Polyarthritis RF (-): Hb: $89,99 \pm 37,25$ mg/dL, White blood cell count: $17,15 \pm 7,4$ G/L, platelet: $496,05 \pm 127,07$ G/L, CRP: $58,95 \pm 39,18$ mg/dL, ESR: $83,8 \pm 29,42$ mm/h

Serum IL6 concentrations in polyarthritis group at high active disease: $185,56 \pm 297,95$ ng / ml, correlated with fever, increased CRP and ESR. IL6 is an indicator to assess active disease.

Serum TNF α concentrations in polyarthritis group at high active disease: $204,1 \pm 296,35$ ng / ml. TNF α is an index to follow treatment.

3. Prognosis factors in oligoarthritis and polyarthritis

- The favorable prognosis factors of inactive disease the oligoarthritis: age of onset > 6 years of age, duration disease < 4 months, active joint count < 2 joints, VAS pain score < 3 points, CRP < 15 mg/dL, ESR < 40 mm/h

- The favourable prognosis factors of inactive disease in polyarthritis: duration disease < 5 months, and active joint count < 10, patients began responding to the treatment after 6 months of treatment.

- RF (+) and or anti CCP antibodies (+) have the prognostic value of joint destruction, suggests an early, aggressive therapy.