

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

LÊ QUỲNH CHI

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG
VÀ MỘT SỐ DẤU ẤN SINH HỌC BỆNH
VIÊM KHỚP TỰ PHÁT THIỂU NIÊN**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Thị Ngọc Lan
2. GS.TS. Nguyễn Thanh Liêm

HÀ NỘI – 2015

LỜI CẢM ƠN

Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng tri ơn sâu sắc tới PGS.TS. Nguyễn Thị Ngọc Lan và GS.TS. Nguyễn Thanh Liêm, là những người thầy, người hướng dẫn khoa học, đã tận tình giúp đỡ, động viên tôi trong suốt quá trình học tập, trực tiếp hướng dẫn tôi thực hiện nghiên cứu, góp ý và sửa chữa luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Lê Thị Minh Hương, trưởng khoa Dị ứng, Miễn dịch, Khớp là người đã tận tình truyền đạt kiến thức và những kinh nghiệm quý báu đồng thời tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện đề tài và hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến những thầy cô, đồng nghiệp, những người đã tạo mọi điều kiện, giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện luận án:

- Ban Giám Hiệu và Phòng Đào tạo Sau Đại Học của Trường Đại học Y Hà Nội.

- GS. TSKH. Lê Nam Trà, nguyên trưởng bộ môn Nhi Trường Đại học Y Hà Nội.

- PGS. TS. Phạm Nhật An, nguyên trưởng bộ môn Nhi Trường Đại học Y Hà Nội.

- PGS.TS. Nguyễn Thị Diệu Thúy, Trưởng Bộ môn Nhi cùng các thầy cô trong Bộ môn Nhi Trường Đại học Y Hà Nội.

- Tập thể Khoa xét nghiệm huyết học, khoa Sinh Hóa, Khoa Vi Sinh, Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Nhi Trung Ương.

- Toàn thể các đồng nghiệp khoa Dị ứng, Miễn dịch Khớp, Bệnh viện Nhi Trung Ương.

- Xin được gửi lời cảm ơn đến các bệnh nhân cùng gia đình của họ đã giúp tôi có được các số liệu trong luận án này.

Xin cảm ơn các bạn bè, đồng nghiệp đã giúp đỡ tôi trong quá trình học tập.

Cuối cùng, tôi xin ghi nhớ công ơn sinh thành, nuôi dưỡng và tình yêu thương của bố mẹ tôi, bố mẹ chồng tôi cùng sự ủng hộ, động viên của chồng, hai con và các em trong gia đình, những người đã luôn ở bên tôi, là chỗ dựa vững chắc để tôi yên tâm học tập và hoàn thành luận án.

Hà Nội, tháng 4 năm 2015

Lê Quỳnh Chi

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Lê Quỳnh Chi, nghiên cứu sinh khóa 28 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Cô PGS.TS. Nguyễn Thị Ngọc Lan và Thầy. GS.TS. Nguyễn Thanh Liêm.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp nhận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 10 tháng 01 năm 2015

Người viết cam đoan

Lê Quỳnh Chi

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

VKTPTN	: Viêm khớp tự phát thiếu niên
ACR	: American College of Rheumatology Hội thấp khớp học Mỹ
ANA	: Anti-nuclear antibody Kháng thể kháng nhân
Anti – CCP	: Anti-citrullinated protein antibody Kháng cyclic citrullinated peptid
Anti-DNA	: Anti-deoxyribonucleic acid Kháng deoxyribonucleic acid
ARA	: American Rheumatism Association Hội thấp khớp học Mỹ
CHAQ	: Childhood Health Assessment Questionnaire Bộ câu hỏi đánh giá sức khỏe của trẻ
CRP	: C-reactive protein Protein C phản ứng
DMARD	: Disease-modifying antirheumatic drugs Các thuốc chống thấp làm thay đổi hoạt tính bệnh
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay Xét nghiệm hấp thụ miễn dịch gắn enzym
EMA	: European Medicines Agency Cơ quan y tế Châu Âu
ERA	: Enthesitis related arthritis. Viêm khớp liên quan với viêm điểm bám gân
ESR	: Erythrocyte sedimentation rate Tốc độ máu lắng
EULAR	: European League Against Rheumatism Hiệp hội thấp khớp học Châu Âu
FDA	: Food and Drug Administration Cục quản lý thuốc và thực phẩm của Mỹ
HLA-B27	: Human leucocyte antigen B27

	Kháng nguyên bạch cầu người B27
ILAR	: Internatinal League of Associations for Rheumatology Hiệp hội thấp khớp học quốc tế
JADAS	: Juvenile Arthritis Disease Activity Score Điểm đánh giá hoạt tính bệnh Viêm khớp ở trẻ em
JCA	: Juvenile chronic arthritis Viêm khớp mạn tính thiếu niên
JRA	: Juvenile rheumatoid arthritis Viêm khớp dạng thấp thiếu niên
MĐHD	: Mức độ hoạt động
MHC	: Major Histocompatibility Complex Phức hợp hòa hợp tổ chức
RF	: rheumatoid factor Yếu tố dạng thấp
SAARD	: slow-acting antirheumatic drugs Các thuốc chống thấp tác dụng chậm
TNF	: Tumor necrosis factor Yếu tố hoại tử u
VAS	: Visual analogue scales Thang điểm nhìn để đánh giá

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Đại cương bệnh Viêm khớp tự phát thiếu niên	3

1.1.1. Sơ lược về lịch sử và dịch tễ học bệnh Viêm khớp tự phát thiếu niên...	3
1.1.2. Phân loại bệnh VKTPTN.....	5
1.1.3. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh bệnh VKTPTN.....	9
1.1.4. Đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán và điều trị viêm khớp thiếu niên...	15
1.2. Một số dấu ấn sinh học được đánh giá trong bệnh VKTPTN.....	24
1.2.1. Yếu tố viêm.....	24
1.2.2. Một số yếu tố miễn dịch.....	26
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	38
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	38
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu.....	38
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	38
2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	39
2.3. Phương pháp nghiên cứu	39
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	39
2.3.2. Cỡ mẫu.....	39
2.3.3. Nội dung nghiên cứu và các biến nghiên cứu	40
2.3.4. Kỹ thuật thu thập thông tin	48
2.3.5. Xử lý số liệu và các thuật toán trong nghiên cứu	49
2.3.6. Không chế sai số	49
2.3.7. Đạo đức trong nghiên cứu	49
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	50
3.1. Mô tả đặc điểm lâm sàng các thể bệnh bệnh Viêm khớp tự phát thiếu niên theo phân loại của ILAR.....	50
3.1.1. Một số đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	50
3.1.2. Mô tả đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân thể viêm ít khớp ..	53
3.1.3. Mô tả đặc điểm lâm sàng hai thể viêm đa khớp RF (+) và viêm đa khớp RF (-) theo phân loại ILAR	59
3.1.4. Đặc điểm lâm sàng của thể viêm khớp hệ thống.....	67
3.1.5. Mô tả đặc điểm lâm sàng của thể viêm điểm bám gân.....	69

3.2. Khảo sát một số dấu ấn sinh học trong bệnh VKTPTN trên thể viêm ít khớp và viêm đa khớp	73
3.2.1. Đặc điểm tế bào máu ngoại vi của các đối tượng nghiên cứu tại T(0).....	73
3.2.2. Một số chỉ số sinh hóa đánh giá phản ứng viêm tại thời điểm T(0)	74
3.2.3. Biến đổi của chỉ số viêm theo thời gian của thể viêm ít khớp và thể viêm đa khớp	75
3.2.4. Đặc điểm về yếu tố RF, kháng thể kháng CCP và ANA, HLA- B 27 ..	76
3.2.5. Nồng độ (IL6, TNF α) trong huyết thanh của nhóm bệnh nhân viêm đa khớp RF (-) và viêm đa khớp RF (+)	77
3.2.6. Mối liên quan giữa nồng độ (IL6, TNF α) huyết thanh của các bệnh nhân nhóm viêm đa khớp với các biểu hiện của phản ứng viêm tại T (0).....	78
3.2.7. Liên quan về nồng độ IL6, TNF α huyết thanh với hoạt tính bệnh của các bệnh nhân thể viêm đa khớp tại thời điểm T(12)	81
3.3. Đặc điểm tiên lượng bệnh VKTPTN thể viêm ít khớp và thể viêm đa khớp ...	82
3.3.1. Tiên lượng về hoạt tính bệnh của thể viêm ít khớp và thể viêm đa khớp RF (-), RF (+).....	82
3.3.2. Tiên lượng về tổn thương hủy khớp trên XQ của thể viêm đa khớp RF (-)/ RF(+)	86
Chương 4: BÀN LUẬN.....	88
4.1. Nhận xét về đặc điểm lâm sàng từng thể bệnh VKTPTN theo phân loại của ILAR.....	88
4.1.1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu và phân loại từng thể lâm sàng của bệnh theo ILAR	88
4.1.2. Nhận xét về đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân thể viêm ít khớp..	94
4.1.3. Bàn về đặc điểm lâm sàng thể viêm đa khớp RF(+) và viêm đa khớp RF(-)	99
4.1.4. Nhận xét về đặc điểm lâm sàng của thể viêm khớp hệ thống	103
4.1.5. Bàn luận về đặc điểm lâm sàng của thể viêm điểm bám gân.....	105
4.2. Bàn luận về một số dấu ấn sinh học trên thể viêm ít khớp và viêm đa khớp ..	107
4.3. Bàn về một số yếu tố tiên lượng bệnh thể ít khớp và thể đa khớp	122

4.3.1. Tiên lượng khả năng đạt bệnh không hoạt động thể viêm ít khớp và thể viêm đa khớp.....	122
4.3.2. Tiên lượng về khả năng gây hủy khớp ở các bệnh nhân thể viêm đa khớp..	127
KẾT LUẬN.....	133
KIẾN NGHỊ.....	135
CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN TỚI LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân loại bệnh VKTPTN theo tiêu chuẩn của ILAR.....	7
Bảng 1.2.	Mức độ hoạt động bệnh thể ít khớp	18
Bảng 1.3.	Mức độ hoạt động bệnh thể đa khớp.....	18
Bảng 1.4.	Mức độ hoạt động bệnh thể viêm khớp cùng chậu	19
Bảng 1.5.	Mức độ hoạt động bệnh thể hệ thống.....	19
Bảng 3.1.	Phân bố các đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi và giới.....	51
Bảng 3.2.	Bảng phân bố về tuổi khởi bệnh, tuổi tại thời điểm nghiên cứu T(0) và thời gian phát hiện bệnh theo từng thể lâm sàng.....	52
Bảng 3.3.	Đặc điểm tuổi khởi bệnh, thời gian phát hiện bệnh thể viêm ít khớp	53
Bảng 3.4.	Triệu chứng đầu tiên của thể viêm ít khớp.....	54
Bảng 3.5.	Chẩn đoán ban đầu của tuyến trước và tại khoa khám bệnh của Bệnh viện Nhi TU'	55
Bảng 3.6.	Đặc điểm tổn thương khớp của các bệnh nhân thể viêm ít khớp	56
Bảng 3.7.	Đặc điểm giới tính của các bệnh nhân hai thể viêm đa khớp.....	59
Bảng 3.8.	Đặc điểm tuổi khởi bệnh của các bệnh nhân hai thể viêm đa khớp ..	60
Bảng 3.9.	Thời gian phát hiện bệnh của các bệnh nhân hai thể viêm đa khớp..	61
Bảng 3.10.	Triệu chứng đầu tiên của các bệnh nhân thể viêm đa khớp	61
Bảng 3.11.	Chẩn đoán ban đầu của các bệnh nhân hai thể viêm đa khớp	62
Bảng 3.12.	Đặc điểm tổn thương tại khớp của thể viêm đa khớp RF (+), RF (-)....	63
Bảng 3.13.	Đặc điểm chung của thể viêm khớp hệ thống.....	67
Bảng 3.14.	Đặc điểm toàn thân thể viêm khớp hệ thống tại thời điểm T(0)	67
Bảng 3.15.	Đặc điểm tổn thương khớp thể viêm khớp hệ thống tại T(0).....	68
Bảng 3.16.	Một số đặc điểm chung của các bệnh nhân thể viêm điểm bám gân ..	69
Bảng 3.17.	Chẩn đoán ban đầu của các bệnh nhân thể viêm điểm bám gân	69
Bảng 3.18.	Đặc điểm tổn thương khớp của thể viêm điểm bám gân.....	70
Bảng 3.19.	Đặc điểm tế bào máu ngoại vi của các bệnh nhân tại T(0)	73
Bảng 3.20.	Một số chỉ số sinh hóa đánh giá phản ứng viêm tại thời điểm T(0) ..	74
Bảng 3.21.	Thay đổi về chỉ số viêm của bệnh nhân thể ít khớp, thể đa khớp	75

Bảng 3.22.	Đặc điểm yếu tố RF, kháng thể kháng CCP, ANA, HLA- B 27	76
Bảng 3.23.	Nồng độ IL6 và TNF α trong huyết thanh nhóm trẻ viêm đa khớp tại T(0), T(12) và so sánh với nhóm trẻ khỏe	77
Bảng 3.24.	Liên quan của IL6 với dấu hiệu sốt, CRP, tốc độ máu lắng.....	78
Bảng 3.25.	Liên quan về nồng độ TNF α với CRP, tốc độ máu lắng tại T (0)	79
Bảng 3.26.	Liên quan giữa nồng độ IL6 huyết thanh với CRP, tốc độ máu lắng tại thời điểm T (12)	80
Bảng 3.27.	Liên quan giữa nồng độ TNF α huyết thanh với CRP, tốc độ máu lắng tại T (12).....	81
Bảng 3.28.	Liên quan của IL6, TNF α với hoạt tính bệnh ở thời điểm T(12)	81
Bảng 3.29.	Đặc điểm tiên lượng bệnh không hoạt động của các thể lâm sàng.....	83
Bảng 3.30.	Tiên lượng về hoạt tính bệnh dựa trên đặc điểm của thể viêm ít khớp..	83
Bảng 3.31.	Đặc điểm tiên lượng bệnh của thể viêm đa khớp.....	84
Bảng 3.32.	Tiên lượng về hoạt tính bệnh của thể viêm đa khớp dựa trên CRP, tốc độ máu lắng	85
Bảng 3.33.	Liên quan của yếu tố RF với đặc điểm của thể viêm đa khớp ...	86
Bảng 3.34.	Liên quan của RF với tổn thương hủy khớp trên XQ	86
Bảng 3.35.	Liên quan của tổn thương hủy khớp với đặc điểm viêm đa khớp.....	87

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố nhóm bệnh nhân nghiên cứu theo giới.....	50
Biểu đồ 3.2.	Tỷ lệ mắc bệnh từng thể lâm sàng theo phân loại của ILAR.....	51
Biểu đồ 3.3.	Đặc điểm toàn thân của nhóm bệnh nhân viêm ít khớp.....	56
Biểu đồ 3.4.	Vị trí các khớp tổn thương của thể viêm ít khớp	57
Biểu đồ 3.5.	Số khớp viêm, đánh giá trên thang điểm VAS về mức độ đau khớp, về hoạt tính bệnh của thầy thuốc, của bệnh nhân/ gia đình thể viêm ít khớp.....	58
Biểu đồ 3.6.	Hoạt tính bệnh của các bệnh nhân thể viêm ít khớp	59
Biểu đồ 3.7.	Đặc điểm toàn thân thể viêm đa khớp RF (+) và RF(-)	63
Biểu đồ 3.8.	Vị trí tổn thương khớp thể viêm đa khớp RF (+)/RF (-).....	64
Biểu đồ 3.9.	Đánh giá trên thang điểm VAS mức độ đau khớp, hoạt tính bệnh của thầy thuốc, của bệnh nhân/gia đình ở thể viêm đa khớp.....	65
Biểu đồ 3.10.	Mức độ hoạt động bệnh của thể viêm đa khớp (RF+/RF-)	65
Biểu đồ 3.11.	Chức năng vận động khớp của các bệnh nhân thể viêm đa khớp RF (+)/RF(-) theo Steinbrocker.....	66
Biểu đồ 3.12.	Đặc điểm toàn thân thể viêm điểm bám gân.....	70
Biểu đồ 3.13.	Vị trí tổn thương tại khớp của thể viêm điểm bám gân tại T(0)....	71
Biểu đồ 3.14.	Đánh giá trên thang điểm VAS về mức độ đau khớp, hoạt tính bệnh của thầy thuốc, của bệnh nhân/ gia đình thể viêm điểm bám gân tại T(0)	71
Biểu đồ 3.15.	Chức năng vận động khớp thể viêm điểm bám gân.....	72
Biểu đồ 3.16.	Hoạt tính bệnh của bệnh nhân thể viêm điểm bám gân	72
Biểu đồ 3.17.	Tỷ lệ đạt bệnh không hoạt động của từng thể bệnh	82

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Cơ chế mất cân bằng giữa dung nạp miễn dịch và viêm trong VKTPTN.....	12
Hình 1.2. Liên quan của các tế bào và các cytokine trong phản ứng viêm khớp.....	14
Hình 1.3. Cơ chế bệnh sinh khác nhau của thể viêm khớp hệ thống và thể viêm ít khớp/viêm đa khớp.....	15

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 (viêm khớp nhiễm khuẩn, bệnh bạch cầu cấp...) [1].

Theo báo cáo của nhiều quốc gia trên thế giới, từ những năm 1990 bệnh thấp khớp khớp đã được đẩy lùi [2]. Tại Việt Nam, tỷ lệ mới mắc của bệnh thấp khớp cấp đã giảm rõ rệt nhờ chương trình phòng thấp quốc gia. Chúng tôi thấy nổi lên trong mô hình về bệnh khớp trẻ em là bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên. Tỷ lệ mắc bệnh này khoảng 1-10/1.000 trẻ em ở các nước [3]. Những nghiên cứu theo dõi lâu dài đã cho thấy VKTPTN gây ra quá trình viêm kéo dài cho đến khi trẻ bước sang tuổi trưởng thành, gây những biến chứng làm ảnh hưởng trầm trọng đến chức năng vận động khớp, đôi khi dẫn đến tàn phế. Do vậy, chẩn đoán sớm và chính xác bệnh, có phương pháp điều trị thích hợp là rất cần thiết nhằm điều trị có hiệu quả, quản lý tình trạng viêm để tránh hủy khớp, tránh tàn phế, bình thường hóa quá trình phát triển và cải thiện chất lượng cuộc sống cho trẻ mắc bệnh [4].

Hai mươi năm trước, giới y học cho rằng mức độ hoạt động của bệnh VKTPTN có thể giảm dần ở tuổi trưởng thành; song theo các báo cáo của 5 năm gần đây đã cho thấy chỉ có một số ít bệnh nhân có khả năng thoái lui bệnh và ít nhất 50% trẻ em VKTPTN sẽ bước sang tuổi trưởng thành với mức độ hoạt động bệnh cao, diễn biến liên tục [5], làm ảnh hưởng đến chức năng vận động khớp trong thời gian dài, cũng như ảnh hưởng đến quá trình phát triển của trẻ. Trong 5 năm gần đây, với hiểu biết sâu hơn về cơ chế bệnh sinh của bệnh đặc biệt là mạng lưới phức tạp của các tế bào miễn dịch, vai trò của

các cytokin viêm, các nhà thấp khớp học đã đưa ra định nghĩa rõ ràng về hoạt tính của bệnh, quy trình kiểm soát bệnh, và những bước tiến mới về điều trị sinh học – điều trị theo cơ chế bệnh sinh, để mang lại một kết quả điều trị tốt nhất, kiểm soát tối đa quá trình viêm, ngăn chặn hủy khớp, các biến chứng khác, duy trì chức năng vận động tốt nhất cho người bệnh. Một số tác nhân sinh học đã được chứng minh là có hiệu quả ngăn chặn những tổn thương xương khớp do phá hủy khớp [6].

Hiện đã thấy có nhiều yếu tố môi trường và yếu tố di truyền có liên quan với sự khởi phát bệnh và hoặc làm cho bệnh nặng hơn như yếu tố chu sinh, virút, vi khuẩn, yếu tố di truyền. Tuy nhiên, cho đến nay chưa xác định được một yếu tố duy nhất nào có khả năng gây bệnh [5]. Chẩn đoán VKTPTN không dựa theo một tiêu chuẩn đặc hiệu nào, do đó cần dựa vào những triệu chứng lâm sàng, một số xét nghiệm có tính chất gợi ý, và cần loại trừ được tổn thương khớp do các bệnh lý khác. Hiện nay các nhà thấp khớp học và miễn dịch học trên thế giới đã và đang cố gắng tìm ra một số biomarker giúp cho chẩn đoán, phân loại, và theo dõi điều trị bệnh này. Tại Việt Nam bệnh VKTPTN chưa được nghiên cứu nhiều. 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 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 trong thể viêm ít khớp và viêm đa khớp.*
- 3. Khảo sát một số yếu tố tiên lượng của thể viêm ít khớp, và viêm đa khớp.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Đại cương bệnh Viêm khớp tự phát thiếu niên

1.1.1. Sơ lược về lịch sử và dịch tễ học bệnh Viêm khớp tự phát thiếu niên

Bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên (VKTPTN) là một nhóm bệnh không đồng nhất có biểu hiện viêm mạn tính màng hoạt dịch của khớp mà căn nguyên chưa được xác định. Những đặc điểm chính của bệnh là tổn thương các khớp mạn tính tiến triển từng đợt, có thể gây ăn mòn sụn khớp, tổn thương xương dưới sụn gây mất chức năng vận động, mù mắt (do biến chứng viêm màng bồ đào), khiến bệnh nhân trở thành tàn phế nếu không được chẩn đoán sớm, điều trị kịp thời [7].

Lịch sử sơ lược bệnh VKTPTN

Cornil được coi là người đầu tiên đã mô tả những triệu chứng tương đối đầy đủ về bệnh VKTPTN. Năm 1864 ông mô tả một phụ nữ 29 tuổi bị viêm nhiều khớp mạn tính mà bệnh bắt đầu từ năm 12 tuổi [8]. Những ca viêm khớp mạn tính sau này còn được báo cáo bởi các tác giả khác đến từ Pari như Charcot (1866), Bouchet (1875), và hai tác giả Lewis – Smith, Garrod đến từ New York và London (1876). Một luận án được nghiên cứu ở Paris năm 1890, tác giả Diament-Berger đã báo cáo 38 trường hợp viêm khớp mạn tính khởi phát bệnh từ khi còn nhỏ tuổi [9]. Ông đã phát hiện ra rằng viêm khớp ở trẻ em có tiên lượng tốt hơn so với người lớn, và ông cũng đưa ra những phân loại đầu tiên về bệnh này như thể cấp, thể tiến triển chậm và thể từng phần [8], [9]. Được coi là “Cha đẻ của ngành khớp trẻ em”, George Frederic Still đã mô tả 12 trường hợp ở Anh năm 1897 mà ngày nay được biết đến như một bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên thể hệ thống. Colver (1937) là người đầu

tiên đã nghiên cứu về bệnh viêm khớp ở thiếu niên khi mà ở thời điểm này tiên lượng của bệnh còn rất tồi [8], [9].

Dịch tễ học

VKTPTN là nguyên nhân phổ biến nhất của viêm khớp mạn tính ở trẻ em. Các kết quả công bố về tỷ lệ mới mắc của bệnh rất khác nhau tùy thuộc vào yếu tố địa lý, chủng tộc, cách lựa chọn bệnh nhân, cách thiết kế nghiên cứu tại cộng đồng hay nghiên cứu tại bệnh viện cũng như khác nhau về cỡ mẫu nghiên cứu, cách sử dụng phân loại bệnh. Tỷ lệ mắc chung cao nhất của bệnh theo Heinni là một nghiên cứu tại cộng đồng [10]. Nói chung các nghiên cứu về dịch tễ học của VKTPTN cho thấy tỷ lệ mắc bệnh thay đổi từ 1,3 – 22,6/100000 trẻ em [9].

Nghiên cứu của Canada phát hiện trẻ em gốc châu Âu có nguy cơ cao phát triển bệnh VKTPTN theo Saurenmann (2007) [11]. Việc phân loại bệnh VKTPTN dựa theo các tiêu chuẩn của hội thấp khớp học Mỹ (ARA), hay hội thấp khớp học châu Âu (EULAR) và hội thấp khớp học quốc tế (ILAR) đã đưa ra nhiều con số khác nhau về dịch tễ học của bệnh trong nhiều thập kỷ. Nhưng theo tiêu chuẩn phân loại của ILAR thì tỷ lệ mắc bệnh sẽ cao hơn vì hai lý do: thứ nhất thời gian diễn biến của bệnh yêu cầu ngắn hơn để được chẩn đoán (dưới 6 tuần), thứ hai tiêu chuẩn bao gồm thêm các trẻ mắc thể viêm điểm bám gân - không có trong phân loại của hội thấp khớp Mỹ và châu Âu [10]. Một số tác giả lưu ý rằng tỷ lệ mắc bệnh còn thay đổi do sự khác nhau về yếu tố địa lý, yếu tố môi trường và yếu tố di truyền. Tại Việt Nam chưa có số liệu cụ thể về tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ mắc chung về bệnh VKTPTN.

Tuổi được chẩn đoán bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên:

Như tên gọi của bệnh - VKTPTN, từ “juvenile” được coi là dưới 16 tuổi, có nghĩa là bệnh khởi đầu ở những trẻ từ 0 - 15 tuổi, nhưng rất hiếm khi bệnh bắt

đầu trong 6 tháng đầu đời của trẻ [8]. Theo một số tác giả bệnh khởi phát với tần suất cao ở nhóm trẻ 0 - 3 tuổi, và nhóm tuổi dậy thì, nhưng tuổi khởi bệnh cũng phụ thuộc rất nhiều vào thể bệnh ban đầu [8], [10]. Tuổi trung bình ở thời điểm bắt đầu được chẩn đoán dao động từ 6,8 - 9,2 tuổi tùy nghiên cứu [8].

Giới:

Bệnh VKTPTN ảnh hưởng trên trẻ gái nhiều hơn trẻ trai nhưng sự phân bố về giới cũng khác nhau giữa các thể lâm sàng. Thể viêm ít khớp tỷ lệ nam/nữ là 1/5, thể viêm nhiều khớp và viêm khớp hệ thống tỷ lệ này tương ứng là 1/3 và 1/1. Thể viêm điểm bám gân gặp chủ yếu ở trẻ trai [8].

1.1.2. Phân loại bệnh VKTPTN

Trong những thập kỷ qua các nhà thấp khớp học trên thế giới đã sử dụng một số thuật ngữ và cách phân loại khác nhau áp dụng cho các bệnh nhân VKTPTN nhằm mục đích tìm hiểu rõ hơn về bệnh [10]. Lần đầu tiên vào năm 1973, thuật ngữ “viêm khớp dạng thấp thiếu niên” được sử dụng bởi hội thấp khớp học Mỹ (lấy tên là American Rheumatism Association (ARA) và sau đó được đổi tên thành American College of Rheumatology (ACR). Thuật ngữ này bao gồm các bệnh nhân có biểu hiện viêm khớp kéo dài ít nhất 6 tuần ở trẻ dưới 16 tuổi không rõ căn nguyên. VKTPTN theo các tác giả này được phân loại thành 3 thể lâm sàng chính: thể viêm ít khớp, thể viêm đa khớp và thể viêm khớp hệ thống. Sau đó năm 1977 hội thấp khớp học châu Âu (the European League Against Rheumatism (EULAR) lại đưa ra tiêu chuẩn mới hơn để chẩn đoán VKTPTN với thời gian viêm khớp kéo dài ít nhất 3 tháng ở trẻ dưới 16 tuổi với tên gọi “Viêm khớp mạn tính thiếu niên” - Juvenile chronic arthritis. Thuật ngữ Viêm khớp mạn tính thiếu niên lần này bao gồm cả những bệnh nhân viêm cột sống dính khớp thiếu niên, viêm khớp liên quan với bệnh viêm ruột, viêm khớp vảy nến trong khi phân loại của hội thấp khớp học Mỹ lại

không bao gồm những thể lâm sàng này của bệnh mà được xem như những bệnh khớp khác tách biệt.

Thời gian này thuật ngữ viêm khớp dạng thấp thiếu niên (JRA) được sử dụng rộng rãi ở Mỹ và Canada, trong khi thuật ngữ viêm khớp mạn tính thiếu niên (JCA) được sử dụng chủ yếu ở châu Âu. Và cuối cùng vào năm 1995, các nhà thấp khớp học thế giới đã đưa ra sự thống nhất tổng quát về các tiêu chí phân loại cho các thể lâm sàng của VKTPTN và được sử dụng cho đến thời điểm hiện nay. Mục đích của tiêu chí phân loại này là để phù hợp trong việc thăm khám lâm sàng hàng ngày và trong nghiên cứu về nguyên nhân gây bệnh, về cơ chế bệnh sinh, dịch tễ học của bệnh và cơ sở điều trị [10]. Cho đến nay các tiêu chí này đã được sửa đổi 3 lần, vào năm 1997, 2001 và lần thay đổi mới nhất là vào năm 2004 với sự bổ sung các tiêu chuẩn chẩn đoán loại trừ [12]. VKTPTN với biểu hiện lâm sàng phức tạp gồm nhiều thể. Đây không phải là một bệnh đồng nhất mà là một nhóm các bệnh lý viêm khớp mạn tính không rõ căn nguyên. Không có một xét nghiệm cụ thể nào giúp xác định chẩn đoán. Chẩn đoán cần dựa vào sự kết hợp giữa các triệu chứng lâm sàng, thời gian diễn biến bệnh và một số tiêu chuẩn loại trừ [13].

Sử dụng các thuật ngữ khác nhau về bệnh VKTPTN tại các thời điểm khác nhau ở khắp các vùng miền trên thế giới đã phần nào giải thích được tỷ lệ mắc bệnh và kết quả điều trị khác nhau của các nghiên cứu về bệnh VKTPTN trên thế giới. Đạt được sự thống nhất về tiêu chí phân loại của bệnh VKTPTN trên toàn thế giới là một bước tiến lớn và quan trọng để đạt được những kiến thức mới có giá trị về bệnh [9].

Bảng 1.1. Phân loại bệnh VKTPTN theo tiêu chuẩn của ILAR
[9],[10],[12],[14].

Thể lâm sàng		Định nghĩa	Tiêu chuẩn loại trừ
Viêm khớp thể hệ thống		Viêm tại 1 khớp hoặc nhiều hơn cùng với sốt hoặc trước đó ít nhất 2 tuần với ghi nhận sốt hàng ngày trong ít nhất 3 ngày cùng với 1 hoặc nhiều hơn những dấu hiệu sau: a) Ban đỏ không cố định b) Hạch to c) Gan và hoặc lách to d) Viêm màng thanh dịch	A. Bản thân bệnh nhân mắc bệnh vảy nến hoặc đã mắc bệnh vảy nến, tiền sử có bệnh vảy 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	Giới hạn	Viêm khớp gây ảnh hưởng không nhiều hơn 4 khớp trong suốt 6 tháng đầu của bệnh	A, B, C, D. E. Có biểu hiện các dấu hiệu toàn thân
	Mở rộng	Viêm khớp gây ảnh hưởng nhiều hơn 4 khớp sau 6 tháng đầu của bệnh	A, B, C, D, E
Viêm đa khớp RF (-)		Viêm khớp ≥ 5 khớp trong 6 tháng đầu của bệnh với RF (-)	A, B, C, D, E.
Viêm đa khớp RF (+)		Viêm khớp gây ảnh hưởng ≥ 5 khớp trong 6 tháng đầu của bệnh, với ≥ 2 lần xét nghiệm RF (+) ở thời điểm cách nhau ít nhất 3 tháng	A, B, C, E.

Thể lâm sàng	Định nghĩa	Tiêu chuẩn loại trừ
Viêm khớp vảy nến	Viêm khớp và vảy nến hoặc viêm khớp và có ít nhất 2 trong các dấu hiệu sau: a) Viêm ngón b) Lõm móng hoặc bong móng c) Vảy nến ở thể hệ thứ nhất	B, C, D, E.
Viêm điểm bám gân liên quan với viêm khớp	Viêm khớp và viêm điểm bám gân hoặc viêm khớp hoặc viêm điểm bám gân với ít nhất 2 trong các dấu hiệu sau: a) Bản thân hoặc gia đình đau khớp cùng chậu và hoặc viêm cột sống lưng. b) HLA - B27 (+) c) Khởi bệnh ở trẻ trai > 6 tuổi d) Triệu chứng viêm màng bồ đào phía trước cấp tính Tiền sử viêm cột sống dính khớp, viêm điểm bám gân liên quan viêm khớp, viêm khớp cùng chậu với bệnh viêm ruột, hội chứng Reiter hoặc viêm màng bồ đào phía trước cấp tính ở thể hệ thứ 1	A, D, E
Viêm khớp không phân loại	Viêm khớp nhưng không đủ phân loại cho 1 tiêu chuẩn hoặc có nhiều hơn 2 tiêu chuẩn đã phân loại.	

Gần đây vào năm 2011 hội thấp khớp học Hoa Kỳ đã đưa ra khuyến cáo về điều trị an toàn cho các bệnh nhân VKTPTN. Khuyến cáo điều trị này dựa trên phân loại mới của hội thấp khớp học quốc tế về các thể lâm sàng của bệnh. Các tác giả này đã đưa ra từng đặc điểm điều trị theo từng nhóm bệnh nhân. Tại mỗi nhóm điều trị đều có hướng dẫn cụ thể về những đặc điểm tiên lượng xấu, cách đánh giá mức độ hoạt động của bệnh và các bước tiếp cận điều trị. Khuyến cáo này cũng đã được xem xét và xác nhận của các tổ chức về thấp khớp học. Ngày nay trong các nghiên cứu của các nhà thấp khớp học trên thế giới hầu hết đều sử dụng phân loại bệnh VKTPTN theo hội thấp khớp học quốc tế (ILAR) và sử dụng khuyến cáo của hội thấp khớp học Hoa Kỳ (ACR) trong chẩn đoán và điều trị bệnh VKTPTN [15].

1.1.3. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh bệnh VKTPTN

Nguyên nhân chính xác gây bệnh VKTPTN thì chưa được biết rõ. Trước đây các tác giả đã đưa ra nhiều giả thuyết khác nhau về nguyên nhân gây bệnh (như thuyết nhiễm khuẩn, thuyết về yếu tố tâm lý, chấn thương, bất thường về dinh dưỡng, rối loạn nội tiết, thuyết rối loạn hệ thống miễn dịch...) [16],[17].

Các nghiên cứu gần đây cho phép kết luận bệnh gây ra bởi nhiều yếu tố hướng khớp cùng tác động vào một cá thể mang yếu tố di truyền nhạy cảm.

Những nghiên cứu về di truyền đã xác định được cả những gen của bệnh tự miễn nói chung và cả những gen cụ thể trong bệnh VKTPTN, giải thích sự đa dạng về các thể lâm sàng của bệnh [10],[18],[19].

Nghiên cứu về di truyền đã phát hiện ra các cơ chế miễn dịch trong các thể lâm sàng khác nhau của bệnh, và có thể giúp xác định lại tiêu chí phân loại bệnh [20],[21]. Các nghiên cứu miễn dịch học còn cho thấy VKTPTN thể hệ thống là một bệnh riêng biệt không giống với các thể lâm sàng khác. Đây là một bệnh tự viêm mắc phải, và đã nghiên cứu thành công hai loại thuốc kháng interleukin-1 và interleukin-6. Trong khi đó cơ chế bệnh sinh gây viêm bao hoạt dịch ở các thể lâm sàng khác của bệnh lại là hậu quả của sự mất cân

bằng giữa các tế bào tác động tiền viêm (như tế bào T helper17), và các tế bào điều hòa chống viêm (như các tế bào T điều hòa FOXP3 (+)). Hơn nữa, các marker sinh học hòa tan đặc hiệu (như protein S100) có thể hướng dẫn điều trị cụ thể. Những phát hiện mới này về mặt di truyền, miễn dịch học, và hình ảnh là những công cụ để xác định rõ hơn phân loại bệnh, giúp cho quá trình điều trị bệnh nhân VKTPTN [22].

Ngày nay chúng ta hiểu rằng VKTPTN là một bệnh khởi phát bởi nhiều yếu tố với bằng chứng mạnh mẽ về yếu tố di truyền tác động trên những cá thể nhạy cảm. Nói cách khác bệnh VKTPTN được xem như một bệnh có tính di truyền phức tạp [9],[23].

Bất chấp sự không đồng nhất giữa các thể lâm sàng của VKTPTN, vẫn tồn tại yếu tố di truyền cụ thể giống nhau giữa các thể lâm sàng, bởi vì các thể lâm sàng đều có chung đặc điểm nổi bật nhất là viêm khớp. Tỷ lệ phù hợp và tương đồng về kiểu hình giữa các cặp song sinh đồng hợp tử của bệnh này là 20 - 40% cũng gợi ý rằng bệnh có yếu tố di truyền rõ ràng. Thật vậy, kết quả từ một số nghiên cứu cho rằng những gen nhạy cảm đặc biệt có thể xác định được. Đó là hai nhóm gen HLA và gen ngoài HLA. Các gen ngoài HLA bao gồm các gen mã hóa cytokine và các gen miễn dịch khác. Mối liên quan của viêm khớp thiếu niên với các allele của HLA lớp I (HLA A-2, và HLA B27) và HLA lớp II (HLADRB1 và HLA DP) đã được báo cáo và chứng minh trong các nghiên cứu khác nhau, nhấn mạnh tầm quan trọng về vai trò của tế bào T trong quá trình diễn biến của bệnh. Nhiều nghiên cứu về mối liên quan của các gen ngoài HLA với bệnh VKTPTN, bao gồm nhiều gen mã hóa cytokine khác nhau, nhưng chỉ có một vài gen được đặt ra (như PTPN22, MIF, SLC11A6, WISP3, và yếu tố hoại tử TNF α), chúng được đặt ra với mối liên quan độc lập [20],[21],[24].

Thay vì tìm kiếm những gen cụ thể có khả năng liên quan với bệnh, nghiên cứu mối liên quan trên cả bộ gen là một công việc thay thế hấp dẫn. Cách tiếp cận này đã đưa đến thành công trong việc phát hiện những gen mới

và cơ chế miễn dịch học trong các bệnh tự miễn khác. Bởi vì tác động của từng gen đơn độc trong một bệnh lý tự miễn phức tạp như VKTPTN có thể là rất nhỏ [22].

Một nghiên cứu khác, các nhà nghiên cứu đã phát hiện ra tỷ lệ tế bào CD4/CD8 tăng lên ở những bệnh nhân đạt lui bệnh, nhấn mạnh một phần quan trọng về đóng góp của tế bào T trong quá trình diễn biến của bệnh [25].

Ngoài ra, bộc lộ về di truyền trong các tế bào bạch cầu đơn nhân ở máu ngoại vi của các bệnh nhân mới khởi phát VKTPTN đã phát hiện mối liên quan về di truyền với các biểu hiện bệnh khởi phát sớm hay muộn chứ không phải là số lượng khớp bị ảnh hưởng, gợi ý về những cơ chế bệnh sinh khác nhau của các bệnh nhân khởi phát bệnh sớm hay muộn [26],[23].

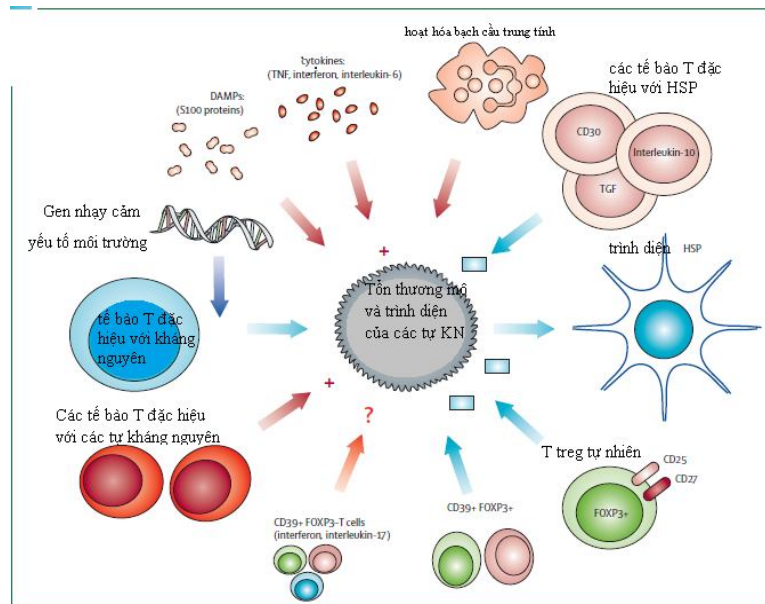
Yếu tố môi trường:

Trong một hệ thống miễn dịch khỏe mạnh, cơ chế miễn dịch tác động và cơ chế miễn dịch điều hòa được giữ trong trạng thái cân bằng, duy trì một đáp ứng miễn dịch đặc hiệu phù hợp để bảo vệ lại sự xâm nhập của các tác nhân gây bệnh, do đó ngăn ngừa những thiệt hại không cho phép đối với mỗi cá nhân và bảo vệ dung nạp miễn dịch. Để đạt được cân bằng này, phải có tương tác chặt chẽ của cả hệ thống miễn dịch không đặc hiệu và hệ thống miễn dịch đặc hiệu. Cũng tương tự như hầu hết các bệnh tự miễn ở người, nguyên nhân của VKTPTN được giả định là do nhiều yếu tố. Một cá thể mang yếu tố di truyền nhạy cảm có thể phát triển một đáp ứng miễn dịch có hại và không kiểm soát với một tự kháng nguyên khi tiếp xúc với một yếu tố môi trường nào đó. Đáp ứng này gây ra một vòng lặp lại tự duy trì kích hoạt cả hai hệ miễn dịch không đặc hiệu và miễn dịch đặc hiệu và gây ra tổn thương mô [20],[21]. Trong VKTPTN, yếu tố nhiễm trùng và tiêm phòng được cho là 2 yếu tố kích hoạt có khả năng gây bệnh. Nhưng không có yếu tố nào được xác định chính xác là yếu tố kích hoạt có khả năng gây bệnh. Một nghiên cứu tiến cứu cho thấy không có liên quan giữa tiêm chủng não mô cầu typ C với đợt bùng phát bệnh trầm trọng

trong VKTPTN và một phân tích hồi cứu cho thấy không có bất kỳ liên quan nào giữa tiêm chủng (sởi, quai bị, và rubella) với khả năng làm bệnh nặng lên. Tuy nhiên bệnh nhân với viêm khớp thể đa khớp, có một đáp ứng miễn dịch tiền viêm tăng lên với các kháng nguyên của vắc-xin sau khi tiêm chủng não mô cầu typ C, cho thấy một nguy cơ thúc đẩy phản ứng viêm. Do đó các nghiên cứu lớn hơn bao gồm các phân tích về tính nhạy cảm di truyền và cơ chế miễn dịch cập nhật sẽ là cần thiết để xác định vai trò tham gia của các yếu tố môi trường trong VKTPTN.

Cơ chế mất cân bằng giữa dung nạp miễn dịch và viêm trong VKTPTN

Đáp ứng miễn dịch tự phản ứng trong VKTPTN được giả định bước đầu bị kích hoạt bởi một đáp ứng miễn dịch đặc hiệu (của tế bào T hoặc tế bào B) phản ứng với một tự kháng nguyên. Giả định này được nhấn mạnh bởi một thực tế là biểu hiện viêm khớp trong bệnh VKTPTN đặc trưng bởi sự tích lũy có chọn lọc các tế bào T nhớ đã hoạt hóa trong màng hoạt dịch, tập hợp thành nhóm xung quanh các tế bào trình diện kháng nguyên (tế bào đuôi gai) [27].

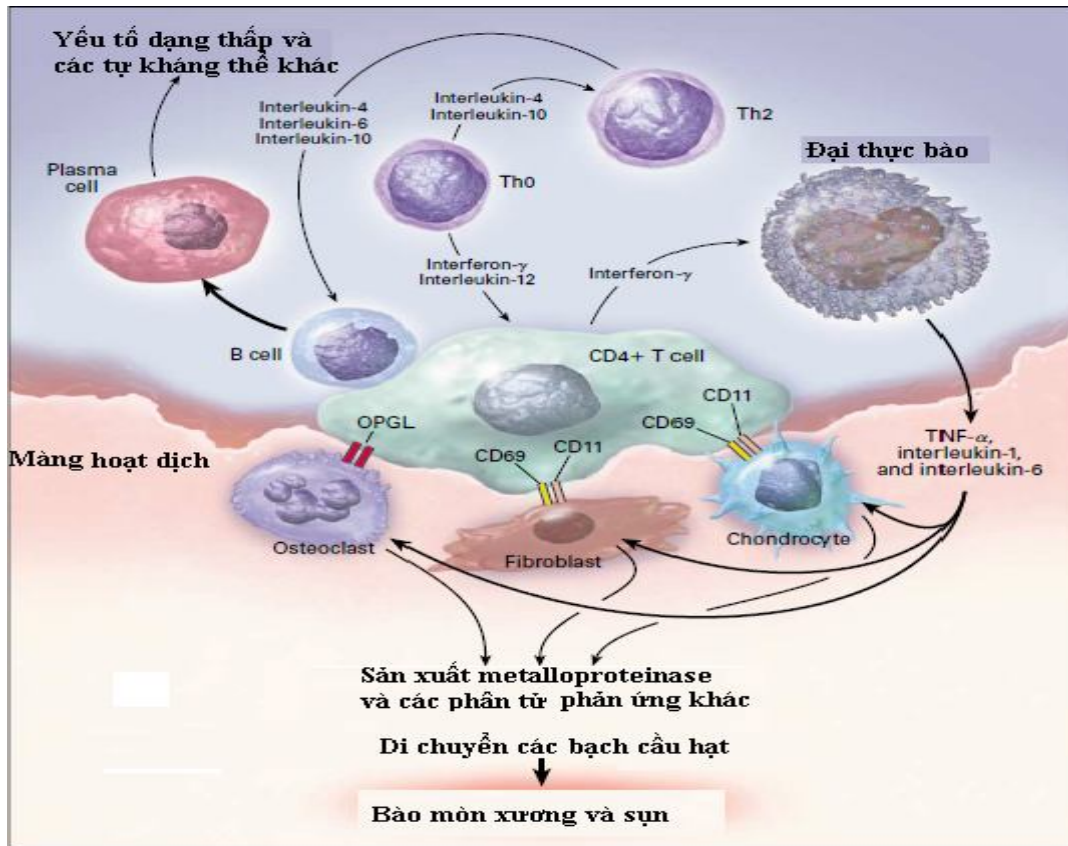


Hình 1.1. Cơ chế mất cân bằng giữa dung nạp miễn dịch và viêm trong VKTPTN

Tuy nhiên, ngay sau khi tổn thương tự phản ứng được khởi phát, gần như tất cả hệ thống miễn dịch đều tham gia vào các phản ứng miễn dịch. Vì vậy, câu hỏi về cái gì lúc đầu kích hoạt gây khởi phát bệnh này không còn quan trọng. Tại thời điểm mà bệnh nhân đã phát triển bệnh VKTPTN, cả hệ thống miễn dịch không đặc hiệu và hệ thống miễn dịch đặc hiệu đã được hoạt hóa [20],[28],[29]. Ý tưởng cho rằng VKTPTN có thể có một giai đoạn lui bệnh đã dẫn đến suy đoán rằng liệu các tế bào T điều hòa có đóng vai trò trong bệnh này. Mô tả đầu tiên về vai trò của các tế bào Tregs ở người từ các nghiên cứu VKTPTN, cho thấy tăng số lượng T (Tregs) trong giai đoạn lui bệnh và sau khi ghép tế bào gốc tự thân, cùng biểu hiện dấu ấn của CD27 hoặc CD39 trong dịch khớp của bệnh nhân VKTPTN. Cả tế bào T Tregs tự nhiên (những tế bào trực tiếp xuất phát từ tuyến ức) và các tế bào T điều hòa gây ra bởi các kháng nguyên đều có mặt với số lượng tăng lên trong dịch khớp và trong máu ngoại vi của bệnh nhân VKTPTN giai đoạn lui bệnh.

Các tế bào T Tregs có mặt với số lượng tăng lên ở khớp viêm nhưng có lẽ các tế bào T Treg này không đủ về chất lượng, số lượng, hoặc cả hai, để gây ảnh hưởng với bệnh [30],[31].

Ngoài ra, các đáp ứng miễn dịch có hiệu quả gây bệnh thì lại quá mạnh để chống đỡ với cơ chế điều hòa được quy định bởi các tế bào T hỗ trợ, như tế bào Th17 cũng được ghi nhận ở bệnh nhân VKTPTN. Những tế bào này đặc trưng bởi sự biểu hiện của yếu tố phiên mã RORc và có một mối quan hệ qua lại với các tế bào T (Tregs FOXP3 +) có thể là minh chứng quan trọng về cơ chế điều hòa của quá trình viêm khớp. Những tiến bộ về bằng chứng học cho thấy rằng các tế bào T khác nhau trong dịch khớp (không chỉ là tế bào T Tregs và Th17 mà cả những tế bào khác như Th1, Th2) không nên được xem xét tách biệt, mà phải xem đó như là tập hợp của các tế bào T đang trong một thay đổi liên tục, cân bằng động [32].



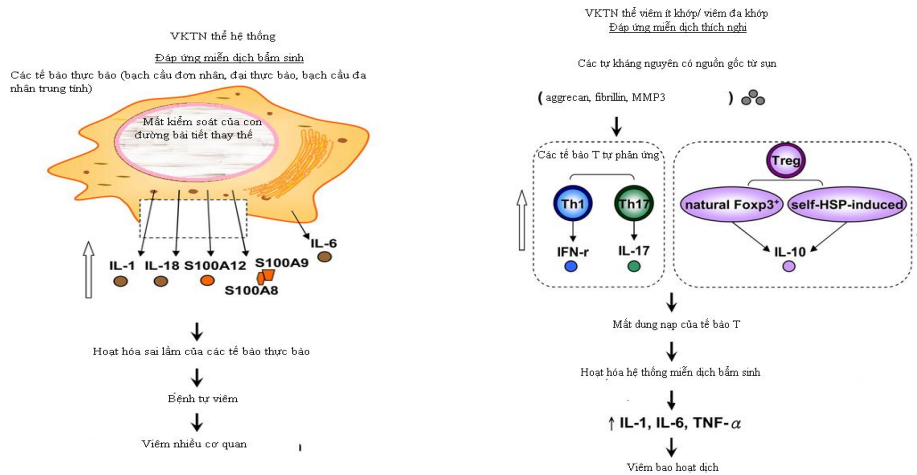
Hình 1.2. Liên quan của các tế bào và các cytokine trong phản ứng viêm khớp

Nếu những quan niệm này là đúng, thì việc lựa chọn điều trị trong tương lai không nên chỉ tập trung vào các cytokine, các tế bào T Tregs, hoặc tế bào Th17, mà có lẽ trên tất cả các đích có thể [22].

Nguyên nhân và sinh bệnh học của viêm khớp thiếu niên thể hệ thống

Viêm khớp thể hệ thống là bệnh chủ yếu có những triệu chứng toàn thân, không có mối liên quan với các tự kháng thể, và liên quan với các alen HLA. Điều đó cho thấy rằng VKTPTN thể hệ thống hoàn toàn là một bệnh riêng biệt, với những đặc điểm tương đồng hơn với những bệnh tự viêm hơn là đặc điểm của bệnh tự miễn cổ điển [9],[22],[33],[34]. Điều này nhấn mạnh bởi một thực tế là bệnh nhân với các triệu chứng toàn thân của bệnh thì có đáp ứng thuận lợi ít hơn với một điều trị kháng TNF α hơn các bệnh nhân ở các thể lâm sàng khác của bệnh, mặc dù nồng độ của TNF α tăng lên trong dịch khớp.

Trong VKTPTN thể hệ thống có sự sản xuất tăng lên của các cytokine tiền viêm đặc biệt là IL -6, đó là nền tảng điều trị thành công thể bệnh này [20],[21],[22],[35].



Hình 1.3. Cơ chế bệnh sinh khác nhau của thể viêm khớp hệ thống và thể viêm ít khớp/viêm đa khớp

1.1.4. Đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán và điều trị viêm khớp thiếu niên

Đặc điểm từng thể bệnh trong viêm khớp tự phát thiếu niên

1.1.4.1. Thể viêm ít khớp

Gây ảnh hưởng đến 4 khớp hoặc ít hơn. Thể này còn được phân làm 2 type nhỏ: viêm ít khớp thể giới hạn: không viêm quá 4 khớp trong quá trình diễn biến của bệnh và viêm ít khớp mở rộng tức là sau 6 tháng đầu viêm khớp có thể mở rộng ngoài 5 khớp. Đây là một thể viêm khớp nhẹ và phổ biến nhất chiếm 40-60% trong các thể lâm sàng của bệnh. Thể này chỉ có tổn thương tại khớp, không có dấu hiệu toàn thân nhưng có biến chứng viêm màng bồ đào đặc biệt hay gặp ở các trẻ gái khởi bệnh sớm và có kháng thể ANA(+) [36],[37],[38],[39],[40].

1.1.4.2. Thể viêm đa khớp RF (-)

Thể này biểu hiện lâm sàng chủ yếu là tổn thương tại khớp với tiến triển từ từ, lan rộng, tái phát. 10 – 15% bệnh nhân có diễn biến bệnh nặng, tỷ lệ viêm màng bồ đào ít hơn (5%). Khả năng lui bệnh dè dặt với tổn thương bào mòn xương có thể xuất hiện muộn [11],[36],[37],[39],[40].

1.1.4.3. *Thể viêm đa khớp RF (+)*

Đây là thể bệnh tổn thương > 4 khớp trong 6 tháng đầu của bệnh và RF (+) ít nhất 2 lần trong 3 tháng, chiếm 5 – 10% tổng số các thể lâm sàng. Biểu hiện lâm sàng giống VKDT ở người lớn, tỷ lệ viêm màng bồ đào thấp, bệnh thường kéo dài gây bào mòn xương sớm [10],[39],[40].

1.1.4.4. *Thể viêm khớp hệ thống*

Biểu hiện lâm sàng là sốt kéo dài > 2 tuần trong đó có 3 ngày sốt liên tục, kèm theo phát ban, gan lách, hạch to, viêm màng ngoài tim và viêm các màng thanh dịch khác. Nếu biểu hiện viêm hệ thống tăng cao kéo dài có thể có nguy cơ phát triển hội chứng hoạt hóa đại thực bào, một biến chứng nguy hiểm gây tử vong 10 - 20% [41],[42].

1.1.4.5. *Thể viêm điểm bám gân*

Đây là thể lâm sàng thường gặp ở trẻ trai khởi bệnh ngoài 6 tuổi với biểu hiện viêm khớp không đối xứng ở chi dưới có kèm theo viêm điểm bám gân. Tỷ lệ HLA-B 27 (+) cao, tiến triển giống viêm cột sống dính khớp ở người lớn [43],[44],[45].

1.1.4.6. *Thể viêm khớp vảy nến*

Được định nghĩa là viêm khớp mạn tính < 16 tuổi có trước hoặc kèm theo vảy nến, hoặc biểu hiện vảy nến sau viêm khớp. Chẩn đoán viêm khớp và tổn thương vảy nến điển hình hoặc có 2 trong 3 tiêu chuẩn: vảy nến móng, ngón chân hình khúc dòi, và tiền sử vảy nến gia đình (ở thể hệ thứ nhất) [46],[47].

1.1.4.7. *Thể viêm khớp không phân loại*

Đây là thể lâm sàng của viêm khớp mạn tính ở trẻ em với tổn thương khớp không phù hợp với một tiêu chuẩn nào theo phân loại của ILAR 2001.

❖ **CHẨN ĐOÁN VIÊM KHỚP TỰ PHÁT THIỂU NIÊN [15]**

- **Tiêu chuẩn chẩn đoán:** là một chẩn đoán loại trừ, không có một xét nghiệm đặc hiệu nào là điều kiện tiên quyết giúp xác định chẩn đoán [10],[48].

1. Khởi bệnh ở trẻ < 16 tuổi.
2. Viêm từ 1 khớp hoặc nhiều hơn.
3. Thời gian diễn biến bệnh > 6 tuần.
4. Thử 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.

❖ ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG BỆNH [15].

Để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh dựa vào các chỉ số sau:

Số khớp giai đoạn viêm hoạt động (Khớp viêm được xác định là khớp sưng (không phải do biến dạng của khớp) hay tràn dịch hoặc có ≥ 2 dấu hiệu sau: giới hạn vận động, đau khi thăm khám, đau khi vận động, tăng nóng ở khớp). Đánh giá hoạt động của bệnh do bác sỹ đánh giá dựa trên thang điểm VAS (Thang điểm VAS đánh dấu vạch từ 0-10cm; 0cm: bệnh không hoạt động; 10cm: bệnh hoạt động mạnh nhất). Đánh giá tình trạng sức khỏe chung do bệnh nhân hoặc bố mẹ đánh giá dựa trên thang điểm VAS (Thang điểm VAS: 0-10cm; 0cm: sức khỏe rất tốt; 10cm: sức khỏe rất xấu). Đánh giá đau theo thang điểm VAS (VAS visual analogue scales: tùy thuộc mức độ, với 0: không đau, điểm 10: rất đau). Chỉ số viêm (CRP, tốc độ máu lắng).

JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) là một thang điểm để đánh giá hoạt động bệnh gồm 4 biến: 1) đánh giá hoạt động của bệnh do bác sỹ đánh giá dựa trên thang điểm VAS, 2) đánh giá tình trạng sức khỏe chung do bệnh nhân hoặc bố mẹ đánh giá dựa trên thang điểm VAS, 3) số khớp trong giai đoạn viêm hoạt động, số khớp hoạt động sẽ được đánh giá trên 10 khớp, 27 khớp, hay 71 khớp, 4) Tốc độ máu lắng hoặc CRP (Tốc độ máu lắng và CRP được đưa về thang 0-10). Tổng của 4 biến này sẽ đưa ra một con số liên tục về hoạt tính bệnh nhưng không cho biết ở từng mức độ cao, thấp hay trung bình.

Ngoài ra đánh giá hoạt tính bệnh theo ACR 2011 cũng dựa trên các thông số đó, đánh giá ở từng thể lâm sàng với các mức độ hoạt tính bệnh cao, thấp, hoặc trung bình. Chúng tôi áp dụng cách đánh giá này trong nghiên cứu.

Bảng 1.2. Mức độ hoạt động bệnh thể ít khớp [15]

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 tiêu chuẩn)
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 $< 3/10$		Đánh giá hoạt động bệnh của thầy thuốc $\geq 7/10$
Đánh giá hoạt động bệnh của bệnh nhân/ gia đình $< 2/10$		Đánh giá hoạt động bệnh của bệnh nhân/gia đình $\geq 4/10$

Bảng 1.3. Mức độ hoạt động bệnh thể đa khớp [15]

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 $< 4/10$		Đánh giá hoạt động bệnh của thầy thuốc $\geq 7/10$
Đánh giá hoạt động bệnh của bệnh nhân/ gia đình $< 2/10$		Đánh giá hoạt động bệnh của bệnh nhân/gia đình $\geq 5/10$

Bảng 1.4. Mức độ hoạt động bệnh thể viêm khớp cùng chậu [15]

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 $< 4/10$		Đánh giá hoạt động bệnh của thầy thuốc $\geq 7/10$
Đánh giá hoạt động bệnh của bệnh nhân/ gia đình $< 2/10$		Đánh giá hoạt động bệnh của bệnh nhân/gia đình \geq 4/10

Bảng 1.5. Mức độ hoạt động bệnh thể hệ thống [15]

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 (tràn dịch thanh mạc) Đánh giá hoạt tính bệnh của thầy thuốc $\geq 7/10$

Đánh giá giai đoạn bệnh không hoạt động [9],[49].

- Không có biểu hiện của 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).

- Không có sốt, phát ban, hạch to, viêm màng thanh dịch,.
- Không có viêm màng bồ đào đang tiến triển
- Các xét nghiệm về CRP và tốc độ máu lắng bình thường.
- Thầy thuốc đánh giá bệnh không hoạt động (qua thang điểm trên VAS).

❖ **Đánh giá đợt lui bệnh:** có 2 dạng [9],[10],[50].

- Tình trạng bệnh không hoạt động trên lâm sàng phải đạt tối thiểu 6 tháng liên tục được duy trì bằng các thuốc chống thấp.

- Tình trạng bệnh không hoạt động trên lâm sàng phải đạt tối thiểu 12 tháng liên tục mà không cần duy trì bằng thuốc.

Đánh giá chức năng vận động của khớp [9],[17].

Đánh giá chức năng vận động của khớp kết hợp với tổn thương xương trên X quang theo phân loại của Steinbrocker như sau:

- Giai đoạn 1: tổn thương mới khu trú ở màng hoạt dịch, chỉ sưng phần mềm quanh khớp, X quang xương khớp bình thường hoặc loãng nhẹ đầu xương. Bệnh nhân vận động gần như bình thường.

- Giai đoạn 2: tổn thương đã ảnh hưởng một phần đến đầu xương sụn khớp. Trên X quang có hình mất vôi đầu xương rõ, hẹp nhẹ khe khớp. Bệnh nhân có teo cơ (+), biến dạng khớp (-), hạn chế vận động một phần.

- Giai đoạn 3: tổn thương nhiều ở đầu xương sụn khớp. Xương mất chất vôi nặng, khuyết xương, phá hủy đầu xương, hẹp khe khớp, dính khớp một phần. Bệnh nhân có teo cơ (++), biến dạng khớp (+), bị hạn chế vận động nhiều, chỉ còn tự phục vụ mình.

- Giai đoạn 4: dính khớp và biến dạng khớp trầm trọng. Teo cơ (++), biến dạng khớp (++), tàn phế.

Ngoài ra đánh giá chức năng vận động khớp ở trẻ em còn có thể dùng bảng CHAQ (Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ)). Nhưng với trẻ em rất khó để áp dụng, đặc biệt ở trẻ nhỏ [9], do vậy chúng tôi dùng cách đánh giá theo phân loại của Steinbrocker trong luận án này.

Điều trị bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên

Hiện nay chưa có thuốc nào chữa khỏi bệnh VKTPTN. Những tiến bộ gần đây trong điều trị đã làm thay đổi mục tiêu của điều trị trong quá khứ, để đạt được tình trạng bệnh không hoạt động [9],[51],[52].

Với những thuốc không có hiệu quả như penicillinelamine và muối vàng là những loại thuốc với nhiều tác dụng phụ và không có hiệu quả đã được chứng minh. Thuốc chống thấp tác dụng chậm với thuật ngữ cũ “slow-acting antirheumatic drugs” (SAARD) đã nói lên dấu hiệu của thời gian và sự kiên nhẫn cần thiết cho đến khi bệnh được cải thiện nhờ thuốc phát huy tác dụng. Phương pháp điều trị mới có hiệu quả nhưng một chi phí quá cao, dài hạn, an toàn, là mối quan tâm lớn trên trẻ em [9],[11].

Với tiến bộ gần đây trong y học, mục tiêu của điều trị bệnh đã thay đổi, với yêu cầu cao hơn là phải đạt được lui bệnh. Sự ra đời của các loại thuốc chống viêm hiệu quả hơn và điều trị nhắm mục tiêu trong thập kỷ qua, đưa ra ba sự thay đổi lớn như sau:

1. Thuyên giảm hoàn toàn căn bệnh này là mục tiêu tối quan trọng trong điều trị VKTPTN ở trẻ em được định nghĩa là trên lâm sàng bệnh không hoạt động có thể còn phụ thuộc thuốc hoặc đã nghỉ thuốc trong vòng 12 tháng [9].

2. Có bằng chứng mới về "cửa sổ cơ hội" trong điều trị để có thể thay đổi diễn biến bệnh theo một hướng nhẹ nhàng hơn khuyến khích ở trẻ VKTPTN với MĐHD bệnh cao hoặc trung bình và / hoặc có đặc điểm của tiên lượng xấu [9].

3. Kiến nghị điều trị sớm tích cực hơn từ đầu làm thay đổi cách tiếp cận điều trị. Bằng cách này thì phương pháp tiếp cận theo hình "kim tự tháp" của điều trị truyền thống đã được tháo dỡ [9].

Cục Quản lý Thuốc và Thực phẩm của Mỹ (FDA) và Cơ quan Y tế châu Âu (EMA) đã nghiên cứu các thuốc điều trị khớp ở trẻ em nhằm hướng tới sử dụng an toàn hơn và tốt hơn các loại thuốc với khuyến nghị của ACR trong điều trị VKTPTN đã được công bố trong năm 2011 [9].

❖ Các thuốc điều trị bệnh VKTPTN:

Điều trị bệnh VKTPTN đã có nhiều trải nghiệm và những thay đổi đáng kể trong quá khứ. Đầu những năm 1970 tại Phần Lan các thuốc muối vàng tiêm bắp, glucocorticoid, chloroquine, thuốc chống viêm nonsteroid chiếm ưu thế

trong điều trị (Immonen 2007) [53]. Đầu những năm 1980 azathioprine và cuối những năm 1980 Methotrexat đã được đưa vào điều trị cho các trẻ VKTPTN. Đầu những năm 1990, tính ưu việt của methotrexat được công nhận rộng rãi [11]. Sau đó Methotrexat được xem là thuốc chống thấp thể hệ thứ hai thay thế cho muối vàng trong điều trị bệnh [4],[55]. Một loại thuốc chống thấp khác là sulphasalazine trước đây chỉ điều trị cho bệnh nhân Viêm khớp thể viêm điểm bám gân [56], kết hợp uống muối vàng [4],[55] cũng là lựa chọn an toàn nhưng hiệu quả còn khiêm tốn. D- penicillamine và cyclosporine A cũng có một số ảnh hưởng đến bệnh. Leflunomide gần như có hiệu quả và dung nạp tốt như methotrexat. Chlorambucil một thuốc cũ chỉ định trong những ca bệnh nặng. Methotrexat và cyclosporin A chỉ định cho những ca viêm màng bồ đào nặng [12],[58]. Cuối những năm 1990 và đầu những năm 2000, các thuốc sinh học dần dần được sử dụng rộng rãi cho trẻ em VKTPTN. Liệu pháp kháng TNF α như etanercept, adalimumab và infliximab được kết hợp phổ biến với MTX trong những trường hợp không đáp ứng với MTX đơn độc [57]. Etanercept cũng được chứng tỏ hiệu quả và tính an toàn trong một số nghiên cứu về VKTPTN. Adalimumab hiệu quả trên thể viêm đa khớp và viêm màng bồ đào [58]. Nghiên cứu gần đây tại Phần Lan, infliximab kết hợp MTX cho hiệu quả ưu việt hơn so với liệu pháp kết hợp 3 thuốc chống thấp và vượt trội hơn MTX đơn trị liệu [59]. Abatacept ngăn chặn sự hoạt hóa của tế bào T được chỉ định cho những ca bệnh kháng MTX, hoặc những thuốc DMARD khác và liệu pháp kháng TNF α [57]. Rituximab, một thuốc chẹn CD-20 của tế bào B có thể dùng cho VKTPTN hoạt tính bệnh cao sau liệu pháp MTX, kháng TNF α và abatacept [11].

Anakinra, kháng thụ thể IL-1, và tocilizumab, một kháng thể kháng thụ thể IL 6 đặc biệt được chỉ định cho VKTPTN thể hệ thống [57]. Tuy nhiên tác dụng phụ hiếm gặp, nhưng cũng cần xem xét, đó là những liên quan về tế bào máu ngoại vi, chức năng gan, thận, tình trạng nhiễm trùng. Do đó bệnh nhân khi được điều trị thuốc sinh học nên được theo dõi cẩn thận [8].

Corticoid

Khuyến khích sử dụng tiêm corticoid tại khớp cho các khớp viêm đang hoạt động. Triamcinolonehexacetonide là một thuốc có tác dụng kéo dài tốt hơn các công thức glucocorticoid khác. Khuyến khích sử dụng tối thiểu glucocorticoid toàn thân ở trẻ em do các tác dụng phụ không mong muốn [36]. Glucocorticoid có thể hữu ích như một "cầu nối" điều trị cho đến khi ảnh hưởng của các thuốc chống thấp tác dụng chậm DMARD phát huy tác dụng.

Các thuốc chống viêm không steroid: Qua nhiều thập kỷ, đây vẫn là loại thuốc giảm đau với tác dụng chống viêm kéo dài. Sự kích ứng của thuốc trên dạ dày, ruột và các tác dụng phụ khác nên xem xét để dừng thuốc [37],[38].

Methotrexate: (MTX) là nền tảng của liệu pháp chống thấp làm thay đổi bệnh kéo dài trong VKTPTN. Sử dụng MTX cùng với corticoid tiêm khớp được khuyến cáo là điều trị ban đầu cho bệnh nhân có hoạt tính bệnh cao và trung bình, với mục đích sớm đạt bệnh thuyên giảm và không hoạt động. MTX có thể được dùng bằng đường uống, nhưng đường tiêm đảm bảo hấp thụ tốt hơn. Liều 10 -15mg MTX /m², lưu ý tác dụng phụ của thuốc vì có thể gây nhiễm độc gan và tác dụng phụ trên dạ dày-ruột. Bổ sung axit folic có thể làm giảm các tác dụng phụ về đường tiêu hóa [39],[48].

Các DMARD khác

Leflunomide, Sulphasalazine, hydroxychloroquine và cyclosporine đôi khi được sử dụng trong điều trị VKTPTN. Một số bằng chứng về hiệu quả vượt trội của phương pháp điều trị kết hợp của methotrexate, sulphasalazine và hydroxychloroquine so với methotrexate đơn độc. Leflunomide và Sulphasalazine đều được chứng minh là có hiệu quả trong đơn trị liệu nhưng sự cải thiện trên lâm sàng có vẻ kém hơn so với methotrexate.

Điều trị bằng các thuốc sinh học

Những tiến bộ trong hiểu biết về hệ thống miễn dịch đã dẫn đến sự phát triển các thuốc mới nhằm điều trị đúng mục tiêu, can thiệp tới chính các cytokine gây viêm. Các thuốc này được gọi là các tác nhân sinh học. Etanercept,

infliximab, adalimumab là nhóm thuốc chẹn TNF α , chỉ etanercept và adalimumab được cấp phép cho sử dụng ở trẻ em VKTPTN trong khi adalimumab và infliximab có lợi thế là có hiệu quả cho cả viêm khớp và trong những ca viêm khớp kết hợp có biến chứng viêm màng bồ đào [40],[41]. Một tác nhân sinh học khác là Abatacept đạt hiệu quả cho VKTPTN thể đa khớp trong một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. Với VKTPTN thể hệ thống loại kháng IL-1 (Anakinra) và kháng IL-6 (tocilizumab) được chứng minh là có ảnh hưởng sâu sắc, có thể sử dụng như bước điều trị đầu tiên giúp thay đổi bệnh.

Điều trị viêm màng bồ đào

Cần phải điều trị toàn thân nếu điều trị corticoid tại chỗ không thể kiểm soát được viêm màng bồ đào. Tiêm corticosteroid tại chỗ hoặc các tác nhân sinh học như infliximab, adalimumab, và rituximab trong một số trường hợp cho thấy có hiệu quả để chống viêm màng bồ đào [59],[60].

Các điều trị khác

Mặc dù đã có tiến bộ lớn trong điều trị bằng thuốc, nhưng theo dõi các trẻ VKTPTN vẫn được coi là một nhiệm vụ đa ngành để đáp ứng các nhu cầu cá nhân của trẻ em và gia đình, trong trường học, lớp mẫu giáo và chăm sóc sức khỏe ban đầu [61].

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

1.2.1. Yếu tố viêm

Các protein được sản xuất ra trong đáp ứng với viêm gọi là những marker viêm (chỉ số viêm). Những protein này chủ yếu được sản xuất ở gan và chúng được gọi là những protein đáp ứng với pha cấp. Các chỉ số viêm không chẩn đoán viêm nhưng phản ánh những bất thường trong các bệnh tự miễn, nhiễm trùng, bệnh ác tính ... [9],[62].

❖ Tốc độ máu lắng:

Tốc độ máu lắng là xét nghiệm đo tốc độ lắng xuống của các tế bào hồng cầu khi được đặt trong một cột thẳng đứng trong 1 giờ, dựa trên nồng độ

protein viêm trong giai đoạn cấp tính (đó là các globulin miễn dịch, fibrinogen, sự tương tác của các tế bào hồng cầu và các protein viêm này). Viêm làm tăng tốc độ máu lắng. Nhưng cũng có nhiều yếu tố làm ảnh hưởng đến tốc độ máu lắng (như yếu tố tuổi, giới, hình thái hồng cầu, nồng độ hemoglobin, nồng độ globulin miễn dịch). Trong bệnh viêm khớp tốc độ máu lắng không phải là xét nghiệm để chẩn đoán nhưng rất có ý nghĩa để theo dõi hoạt tính bệnh, đánh giá với đáp ứng điều trị [62],[64].

CRP:

C- reactive protein là xét nghiệm phản ánh một phần phản ứng giai đoạn cấp tính với tổn thương mô, đây là một protein không đặc hiệu của phản ứng viêm do gan sản xuất, dưới sự kiểm soát của IL1, IL6, TNF α . Bình thường không thể phát hiện được CRP hoặc chỉ với nồng độ rất nhỏ trong huyết thanh. Mặc dù CRP không phải là protein đặc hiệu cho phản ứng viêm nhưng tăng và giảm nhanh theo diễn biến của bệnh. Do vậy CRP phản ánh ngay được tình trạng viêm nhiễm của bệnh ở thời điểm hiện tại nên xét nghiệm này thường được ứng dụng để chẩn đoán tình trạng viêm nhiễm của cơ thể. Trong VKTPTN, giá trị CRP tăng cao có liên quan đến viêm màng hoạt dịch hoạt động, và CRP có thể được sử dụng để theo dõi hiệu quả điều trị. Gần đây chỉ số CRP được sử dụng trong các thuật toán như một giá trị dự đoán về diễn biến nặng của bệnh VKTPTN [62],[63],[64].

Ferritin:

Ferritin là một protein tan được trong nước, được tổng hợp chủ yếu ở tế bào gan do sự kích thích của IL-1, IL-6, TNF α , được điều hòa bởi nhiều yếu tố. Mức tăng lên của ferritin trong huyết thanh có thể gợi ý một tình trạng nhiễm trùng cấp tính hoặc mạn tính, một đáp ứng viêm hoặc bệnh ác tính [65],[66]. Các bệnh Still, VKTPTN thể hệ thống, hội chứng thực bào tế bào máu, bệnh thừa sắt nên xem xét mức tăng ferritin [64],[65].

Hệ thống bổ thể

Bao gồm ít nhất là 30 protein và glycoprotein trong máu và gắn trên các màng của tế bào. Bổ thể đóng vai trò quan trọng trong cả đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu và đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Nồng độ các thành phần bổ thể trong huyết thanh có thể là chỉ số về hoạt tính bệnh. Trong các bệnh có lắng đọng phức hợp miễn dịch, các protein bổ thể trong huyết thanh được tiêu thụ và do đó nồng độ trong huyết thanh giảm. Ngược lại, sự gia tăng của C3 và C4 gặp trong các rối loạn viêm nhiễm vì đó cũng là các chất phản ứng giai đoạn viêm cấp tính [64].

Immunoglobulin

Định lượng các globulin miễn dịch - một thành phần quan trọng của hệ miễn dịch để đánh giá đáp ứng miễn dịch, phản ánh chức năng của tế bào B trong đáp ứng miễn dịch dịch thể và khả năng tương tác với tế bào T. Sự gia tăng của các globulin miễn dịch trong đáp ứng viêm nhưng chỉ có giá trị nhiều với các globulin miễn dịch có số lượng lớn như IgG (chiếm 75% tổng lượng kháng thể). Tăng IgG hay tăng gamaglobulin trong máu nói chung rất đặc hiệu cho các bệnh tự miễn trong đó có bệnh VKTPTN, nhưng không có tính chất chuyên biệt. Nồng độ globulin miễn dịch tương quan với hoạt động của bệnh và phản ánh những phản ứng của giai đoạn cấp tính [63],[64].

1.2.2. Một số yếu tố miễn dịch

Yếu tố dạng thấp:

Yếu tố dạng thấp là tên một tự kháng thể có tính đặc hiệu ở đoạn Fc của IgG bình thường gồm các typ IgG, IgM, IgA, IgE trong đó typ Ig G- RF tạo nên phức hợp miễn dịch rất lớn gây hoạt hóa hệ miễn dịch. Yếu tố dạng thấp là một loại protein có khả năng ngưng kết các hồng cầu hoặc các phân tử nhựa latex đã được ủ với globulin hoặc kháng thể; đó là một globulin có trọng lượng phân tử 900 000 chúng được sản xuất bởi tương bào không những ở

hạch lympho mà còn trong các tổ chức hạt của màng hoạt dịch khớp và ở các hạt dưới da.

Yếu tố dạng thấp (RF) được phát hiện bởi kỹ thuật cố định latex, là một marker giúp phân loại thể lâm sàng của VKTPTN (thể viêm đa khớp RF+ hay viêm đa khớp RF (-)). RF được phát hiện thường xuyên hơn ở trẻ viêm đa khớp so với những thể lâm sàng khác [10]. Như vậy, RF (+) chỉ được phát hiện trong một số ít bệnh nhân. Bệnh nhân thể này thường gặp hơn ở trẻ nữ khởi bệnh muộn, giống với VKDT ở người lớn. Đây là thể lâm sàng có biểu hiện gần giống nhất với VKDT ở người lớn. Có thể có sự chồng chéo giữa VKTPTN và khởi đầu của Viêm khớp dạng thấp người lớn với tiến triển của bệnh khi trưởng thành.

Trong một nghiên cứu bởi Owen ở trẻ em Canada tần suất RF tăng cao ở các trẻ em viêm đa khớp có liên quan với tần suất tăng cao của những người mang kháng nguyên HLA- DRB1. Tuy nhiên yếu tố RF không thường xuyên (+) ở những trẻ < 7 tuổi và hiếm khi (+) ở lúc bắt đầu bị bệnh. Tuy nhiên vai trò quan trọng của RF (+) để chẩn đoán bệnh viêm khớp thiếu niên bị giảm nhẹ bởi tần suất dương tính nhất định của nó trong các bệnh khác của mô liên kết đặc biệt là lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjogren..., thậm chí ở người khỏe mạnh có hệ miễn dịch bình thường, do đó giá trị của RF không cao.

Tuy nhiên nhóm trẻ có RF tăng cao lại là một nhóm khác biệt so với phần lớn các trẻ có huyết thanh âm tính. RF thường xuất hiện ở những trẻ khởi bệnh muộn khi tuổi của chúng đã lớn hơn, bệnh đã diễn biến qua một thời gian. Trẻ có nốt thấp dưới da, có hủy khớp là một tiên lượng xấu [16].

Kháng thể kháng CCP

Kháng nguyên CCP (có tên cyclic citrullinated peptid) đã được Schellekens tổng hợp từ các đoạn peptid chứa citrulline thay thế cho filaggrin tự nhiên. Sau này Schellekens cải tiến bằng cách dùng các đoạn peptid được đóng vòng để có cấu trúc bậc ba, bộc lộ tối ưu các vị trí tiếp nhận (epitope).

Xét nghiệm tìm kháng thể kháng CCP là một xét nghiệm ELISA có tính chất định hình và bán định lượng. Sử dụng các giếng có phủ 1 lớp citrullinate peptide tổng hợp với vai trò kháng nguyên. Huyết thanh đã được pha loãng của bệnh nhân được cho vào giếng và ủ với kháng nguyên. Nếu trong huyết thanh bệnh nhân đã có kháng thể đặc hiệu nó sẽ gắn với kháng nguyên trong giếng. Những chất không được gắn kết sẽ bị rửa sạch, chỉ còn lại những kháng thể có gắn với kháng nguyên. Những kháng thể này sẽ được phát hiện bằng cách ủ với một enzym có đánh dấu kháng nguyên IgG của người sau đó được rửa sạch lần thứ hai. Xét nghiệm được kết thúc bằng việc thêm dung dịch cố định. Sự hiện diện của kháng thể có gắn kháng nguyên sẽ hiển thị bằng hiện tượng đổi màu. Tỷ lệ kháng thể càng cao sự đổi màu càng rõ và được xác định bằng trắc quang kế. Trong xét nghiệm định tính, sự hiện diện của phức hợp kháng nguyên kháng thể được phát hiện bằng cách đối chiếu với mẫu chứng. Trong xét nghiệm bán định lượng nồng độ kháng thể anti-CCP được ước tính bằng phép nội suy dựa vào biểu đồ chuẩn.

Ngày nay xét nghiệm ELISA được làm phổ biến, thường xuyên hơn so với các xét nghiệm tìm các kháng thể khác. Kháng thể kháng CCP là một chỉ số sinh học có khả năng phân biệt những bệnh nhân VKTPTN sẽ tiến triển tích cực từ lúc khởi bệnh. Mặc dù kháng thể này đã được nghiên cứu rộng rãi trong viêm khớp dạng thấp của người lớn (Rheumatoid Arthritis), tầm quan trọng của chúng trong VKTPTN chỉ được đánh giá gần đây, song vai trò của kháng thể anti-CCP trong VKTPTN vẫn còn gây tranh cãi [66].

Kháng thể kháng nhân (ANA)

Đây là tự kháng thể chống lại nhiều cấu trúc của tế bào như deoxyribonucleic acid (DNA); các protein nhỏ trích từ nhân tế bào (mRNP); ribonucleic acid (RNA); histones; men và hạt nhân (nucleic).

Hiệu giá của kháng thể ANA thường từ thấp đến trung bình. Tần số của ANA ở các trẻ VKTPTN cao nhất ở trẻ gái khởi bệnh sớm, đặc biệt thể viêm

ít khớp, có viêm màng bồ đào và tỷ lệ thấp nhất ở các trẻ trai lớn tuổi hơn và thể khởi phát hệ thống. Vì vậy, xác định ANA huyết thanh dương tính giúp ích cho chẩn đoán và để xác định những trẻ có nguy cơ cao đối với viêm màng bồ đào mãn tính. So với bệnh nhân ANA(+), bệnh nhân ANA (-) thì khởi bệnh muộn hơn, ít gặp hơn ở trẻ gái, tỷ lệ viêm màng bồ đào iridocyclitis thấp hơn [67].

HLA B27

Phức hợp hòa hợp tổ chức ở người (MHC) đóng vai trò quan trọng để nhận diện các kháng nguyên của bản thân, và có mối liên quan với các bệnh tự miễn. Kháng nguyên bạch cầu người HLA B27 là một phân tử MHC lớp I, được phát hiện phổ biến hơn ở các trẻ VKTPTN hơn là nhóm trẻ khỏe mạnh, đặc biệt có liên quan rõ rệt nhất với thể viêm điểm bám gân, và gần đây được cho là có liên quan trong cơ chế bệnh sinh của bệnh [68].

CYTOKINE

Bằng chứng về sự mất cân bằng của các cytokine tiền viêm ở các bệnh nhân viêm khớp thiếu niên đó là mối tương quan (+) giữa nồng độ cytokine trong huyết thanh và trong dịch khớp với mức độ hoạt động bệnh VKTPTN. Các cytokine tiền viêm đóng một vai trò quan trọng trong VKTPTN bao gồm interleukin 1- beta (IL - 1 β), TNF α và interleukin 6. Mức độ các cytokine lưu hành trong máu tương ứng với tình trạng hoạt hóa của các tế bào có thẩm quyền miễn dịch, và chúng có thể là công cụ để theo dõi những thay đổi trong điều trị. Việc đánh giá các cytokine trong huyết tương có thể thay thế cho việc xác định các thông số đánh giá mức hoạt động bệnh, mức độ nghiêm trọng, nguy cơ có tác dụng phụ và kết quả điều trị [69],[70],[71].

TNF α

TNF α là một kích thích autocrine paracrine mạnh các cytokine gây viêm khác, bao gồm interleukin-1, interleukin-6, interleukin-8, và yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt, bạch cầu đơn nhân.

TNF α cũng thúc đẩy quá trình viêm bằng cách kích thích các nguyên bào sợi trình diện những phân tử kết dính. Những phân tử kết dính này tương tác với các phối tử tương ứng của chúng trên bề mặt của tế bào bạch cầu, gây tăng vận chuyển tế bào bạch cầu tới các mô viêm. TNF α tham gia thúc đẩy sự phân hóa tế bào hủy xương, kích hoạt tế bào hủy xương trưởng thành, dẫn đến tiêu xương và xói mòn xương [70],[71]. Kết quả nghiên cứu trên động vật càng cung cấp thêm bằng chứng về tầm quan trọng của TNF α trong viêm khớp dạng thấp. Ở những con chuột bị biến đổi gen để trở thành mất khả năng điều hòa gen TNF α ở người, sẽ phát triển những dấu hiệu viêm đa khớp và tình trạng hủy khớp tương tự như viêm khớp dạng thấp. Điều trị cho những con vật này với một kháng thể đơn dòng kháng TNF α đã ngăn chặn sự phát triển của viêm khớp. Ngăn chặn TNF α bởi một thụ thể TNF α hòa tan hoặc các kháng thể đơn dòng cũng làm cải thiện hoạt động bệnh ở những con chuột bị viêm khớp gây ra do collagen typ II [70],[71].

Interleukin-1

Interleukin-1 là một protein 17-kd chủ yếu được sản xuất bởi tế bào bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và còn được sản xuất bởi các tế bào nội mô, Lympho B và các lympho T được hoạt hóa.

Các hoạt động sinh học của interleukin-1 phụ thuộc vào số lượng chính xác của các phân tử tương tác. Các nghiên cứu về bệnh viêm khớp ở động vật nhấn mạnh liên quan của interleukin-1 trong tổn thương khớp. Tiêm interleukin-1 vào các khớp gối của thỏ sẽ gây tổn thương sụn, trong khi tiêm kháng thể kháng interleukin-1 làm cải thiện tình trạng viêm khớp gây ra do collagen ở chuột và giảm tổn thương cho sụn [72]. Đại thực bào trong mô hoạt dịch của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp là nguồn gốc quan trọng sản xuất interleukin-1. Giống như TNF α , interleukin-1 có thể gây ra tổn thương bằng cách kích thích giải phóng mạng lưới metalloproteinase từ các nguyên bào sợi và tế bào sụn.

Interleukin-1 và TNF α kích thích sự biểu hiện của phân tử kết dính trên tế bào nội mô, tăng hấp dẫn các bạch cầu trung tính tới các khớp. Bạch cầu trung tính giải phóng ra elastase và protease, gây giáng hóa proteoglycan ở lớp bề mặt của sụn. Sự suy yếu của proteoglycan cho phép phức hợp miễn dịch kết tụ trên lớp bề mặt của collagen và tiếp xúc với các tế bào sụn. Các tế bào sụn và các nguyên bào sợi của màng hoạt dịch giải phóng ra metalloproteinase khi nó bị kích thích bởi interleukin-1, TNF α , hoặc tế bào T CD 4 đã được hoạt hóa. Các metalloproteinase, đặc biệt tromelysin và collagenases, là các enzyme làm suy yếu mạng lưới của mô liên kết và là các chất trung gian chính gây tổn thương khớp trong viêm khớp dạng thấp [71].

Interleukin-6

IL-6 là một cytokine quan trọng đóng vai trò trong cơ chế bệnh sinh của viêm khớp thiếu niên. Đây là một cytokine có hoạt động “đa chức năng”, được sản xuất bởi tế bào T, tế bào B, monocyte, nguyên bào sợi hoạt dịch (fibroblast), và một số tế bào khác. Tuy nhiên, tế bào màng hoạt dịch khớp dạng nguyên bào sợi (fibroblast-like synoviocyte - FLS) là nguồn sản sinh IL-6 chủ yếu tại khớp viêm.

Một tác động mang tính toàn thân rất quan trọng của IL-6 là gây ra các đáp ứng pha cấp của quá trình viêm. Các protein pha cấp được sản xuất chủ yếu bởi các tế bào gan, chúng tăng cường đáp ứng miễn dịch thông qua hoạt hóa bổ thể, sản xuất các cytokine tiền viêm, kích thích hóa ứng động dương với tế bào bạch cầu trung tính.

Tại khớp viêm, IL-6 hoạt hóa tế bào biểu mô giải phóng IL-8, và protein hấp dẫn tế bào monocyte, tăng biểu lộ các phân tử bám dính, huy động bạch cầu trung tính đến vị trí viêm. IL-6 còn hoạt hóa quá trình tăng sinh tế bào màng hoạt dịch khớp, hình thành màng mạch tại bao hoạt dịch khớp (synovial pannus); hoạt hóa tế bào hủy cốt bào, phối hợp với IL-1 kích thích sản xuất các matrix metalloproteinase, tham gia vào quá trình hủy hoại

khớp và sụn khớp. IL-6 có tác dụng tăng sinh và hoạt hóa tế bào FLS dẫn đến tăng sản xuất thêm IL-6, và như vậy, giữa tế bào FLS và IL-6 có một hiệu ứng khuếch đại lẫn nhau làm trầm trọng thêm diễn tiến bệnh VKTPTN [71].

Tình hình nghiên cứu bệnh VKTPTN hiện nay tại Việt Nam và trên thế giới.

Tại Việt nam chưa có nhiều nghiên cứu về bệnh VKTPTN

Luận án tiến sỹ y học năm 2001 của tác giả Nguyễn Thị Thanh Lan “Góp phần nghiên cứu bệnh viêm khớp thiếu niên ở Việt Nam” đã nêu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của VKTPTN phân loại theo ACR gồm 3 thể lâm sàng: thể viêm ít khớp, thể viêm đa khớp và thể viêm khớp hệ thống, trong đó thể ít khớp là phổ biến: 73,6%, với biến chứng viêm màng mắt thể mi gặp ở trẻ trai lứa tuổi lớn và kháng thể ANA (+). Nghiên cứu đã khảo sát và tìm mối liên quan giữa biểu hiện lâm sàng với một số biomarker nhưng marker miễn dịch như kháng thể kháng CCP, IL6, TNF α , HLA – B27 chưa được khảo sát trong nghiên cứu này. Một số yếu tố tiên lượng bệnh nặng được tác giả đưa ra như hoạt tính bệnh cao, tình trạng tăng đáp ứng miễn dịch, biểu hiện tổn thương xương sụn sớm [17].

Trên thế giới có rất nhiều nghiên cứu về dịch tễ học, đặc điểm và phân loại các thể lâm sàng của bệnh, hoạt tính bệnh cũng như vai trò của các biomarker trong quá trình diễn biến bệnh và theo dõi điều trị.

Nghiên cứu về bệnh VKTPTN, nhiều tác giả trên thế giới đã sử dụng cách phân loại bệnh của hiệp hội thấp khớp học quốc tế ILAR. Danner S và cs (2006) nghiên cứu bệnh này trên các trẻ em ở Alasca – vùng đông bắc nước Pháp đã xác định tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ mắc chung của bệnh, với thể gặp nhiều nhất là thể viêm ít khớp, không có bệnh nhân nào được ghi nhận là thể viêm đa khớp RF (+). Tỷ lệ kháng thể kháng nhân (+) rất cao với biến chứng viêm màng bồ đào ở thể viêm ít khớp và viêm đa khớp RF (-) [73]. Tác giả A. Stabile tại Ý nghiên cứu trên 85 trẻ VKTPTN, đưa ra phân bố các thể lâm

sàng của bệnh theo phân loại của ILAR thì thấy rằng thể viêm khớp không phân loại chiếm một tỷ lệ rất thấp [14]. Nghiên cứu trong một cộng đồng đa sắc tộc ở Canada cũng cho biết trẻ có nguồn gốc châu Âu có nguy cơ cao hơn đáng kể về khả năng mắc bệnh VKTPTN chiếm 69,9% tổng số các trẻ VKTPTN, đặc biệt khả năng mắc thể viêm ít khớp mở rộng. Phân bố của các thể lâm sàng thì khác nhau giữa các chủng tộc [11]. Trong khi đó nghiên cứu ở vùng Nam châu Phi - Sahara trên 78 trẻ em VKTPTN, Kate Weakley và cs cho biết thể viêm đa khớp, và thể viêm điểm bám gân lại gặp phổ biến hơn so với quần thể bệnh nhân VKTPTN được nghiên cứu từ Bắc Âu, Ấn Độ, Anh, Thổ Nhĩ Kỳ [74].

Bên cạnh các nghiên cứu về các thể lâm sàng của bệnh theo phân loại của ILAR, các nhà thấp khớp học còn nghiên cứu về vai trò của các biomarker và mối liên quan giữa chúng với các biểu hiện lâm sàng của bệnh. Một trong những marker quan trọng liên quan trong cơ chế bệnh sinh của bệnh là các cytokine. Yilmaz đã nghiên cứu về IL1b, IL6, TNF α , IL8, IL12 ở các bệnh nhân VKTPTN trong giai đoạn bệnh hoạt động và không hoạt động. Nghiên cứu này cho biết IL1b, IL6, IL12 đều tăng cao trong giai đoạn bệnh hoạt động so với giai đoạn bệnh không hoạt động, và cao hơn so với nhóm chứng ngay cả giai đoạn bệnh không hoạt động. IL1b, IL6 có tương quan rõ rệt với CRP, chúng có thể được sử dụng như một marker để đánh giá hoạt động bệnh [71].

Nghiên cứu khác của Ou LS và cs (2002) cũng đánh giá các cytokine IL1b, IL6, TNF α trong huyết thanh các bệnh nhân VKTPTN giai đoạn bệnh hoạt động. Kết quả nghiên cứu thấy rằng không phát hiện thấy IL1b trong huyết thanh của những bệnh nhân này. TNF α tăng đáng kể trong giai đoạn viêm cấp nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Chỉ có IL6, số lượng bạch cầu, tiểu cầu, CRP, tốc độ máu lắng tăng lên đáng kể trong pha viêm cấp còn Hb lại giảm đáng kể. Theo dõi IL6 ở trẻ VKTPTN rất hữu ích để xác định hoạt động bệnh [75].

Vai trò của IL6 còn được khẳng định trong nghiên cứu của Anna Górska (2008) và Spîrchez M (2012) khi thấy IL6 và mối tương quan với các chỉ số viêm, tương xứng với tổn thương mật chất khoáng của xương. IL6 cũng được xem như một chỉ số giúp đánh giá hoạt động bệnh và mức độ nghiêm trọng của bệnh [76],[77].

Năm 2007 tác giả Wilco de Jager [78] phát hiện 1 Panel đặc biệt có liên quan với quá trình viêm trong VKTPTN (bao gồm các cytokine trong máu và trong dịch khớp). Tác giả cho biết trong huyết thanh và trong dịch khớp của các bệnh nhân VKTPTN có sự tăng cao của các cytokine tiền viêm đặc biệt khi bệnh hoạt động. Thậm chí trong giai đoạn lui bệnh rất nhiều cytokine viêm như IL6, IFN γ vẫn vượt quá mức bình thường khi so sánh với người khỏe. Điều này có tầm quan trọng trong việc xác định điều trị khi trên lâm sàng bệnh đã thuyên giảm. Tác giả đã trình bày 1 panel đặc biệt về các cytokine có ý nghĩa để phân biệt giữa các thể lâm sàng của VKTPTN, giúp cải thiện việc điều trị nhắm đích cho các bệnh nhân mắc các bệnh tự miễn [78].

Pietrewicz (2004) cũng nghiên cứu nồng độ IL6 và TNF α trên các bệnh nhân VKTPTN giai đoạn bệnh đang hoạt động và giai đoạn bệnh không hoạt động trên thể viêm đa khớp và viêm khớp hệ thống. Kết quả cho thấy thể viêm đa khớp nồng độ IL 6 tăng cao cả trong giai đoạn bệnh hoạt động và không hoạt động, TNF α tăng cao nhất ở thể viêm khớp hệ thống giai đoạn bệnh hoạt động và không hoạt động. Tác giả nhận thấy IL6 và CRP đóng vai trò quan trọng như một chỉ số đánh giá hoạt động bệnh [79].

Trong khi đó, IL1 lại được xem là có vai trò chính trong thể viêm khớp hệ thống. Virginia Pascual (2005) nghiên cứu vai trò của IL 1 trong cơ chế bệnh sinh của VKTPTN thể hệ thống và đáp ứng lâm sàng với thuốc kháng IL1. Tác giả cho biết huyết thanh của bệnh nhân VKTPTN thể viêm khớp hệ thống có sự sao chép của gen IL1 trong các tế bào đơn nhân ở máu ngoại vi. Các tế bào này khi được hoạt hóa đã giải phóng lượng lớn các cytokine. Điều

trị kháng IL-1 cho 9 bệnh nhân VKTPTN không đáp ứng với điều trị thông thường, 7/9 bệnh nhân đó đã có thuyên giảm bệnh hoàn toàn với phương pháp điều trị mới, 2 bệnh nhân còn lại chỉ có đáp ứng một phần với thuốc sinh học. Tác giả kết luận rằng IL1 là chất trung gian hóa học chính trong phản ứng của pha viêm, đây là một cytokine đại diện cho mục tiêu điều trị đích cho bệnh nhân VKTPTN [80].

Ngoài những marker liên quan về cơ chế bệnh sinh, những marker đơn giản để theo dõi đánh giá hoạt tính bệnh hàng ngày cũng được nghiên cứu nhiều. Nghiên cứu của J. – F. Wu và cs (2007) cho kết luận tốc độ máu lắng cao hơn nhiều so với CRP, có ý nghĩa trong đánh giá đáp ứng điều trị hơn CRP, nhưng nếu CRP tăng cao từ đầu thì lại có ý nghĩa dự đoán mạnh mẽ về khả năng sẽ thất bại để đạt được mức thuyên giảm bệnh ở lần đầu tiên [64].

Nghiên cứu mối liên quan của một số biomarker với các thể nặng của VKTPTN, B.E.Gilliam (2008) đã đánh giá đồng thời một số biomarker sinh hóa trên một panel cho các bệnh nhân VKTPTN (gồm CRP, IgA RF, IgM RF, IgG RF, kháng thể kháng CCP, protein của mô sụn (*cartilage oligomeric matrix protein (COMP)*) và so sánh với các biểu hiện lâm sàng, đánh giá tiên tri nặng của bệnh. VKTPTN gồm thể viêm đa khớp RF(+)/RF(-), viêm ít khớp, viêm khớp hệ thống. Tác giả cho biết bệnh nhân có tổn thương xương khớp trên X-quang thì có mức tăng đáng kể của hiệu giá kháng thể kháng CCP và RF, góp phần đánh giá tiên lượng của bệnh [63].

Vai trò của yếu tố dạng thấp cũng được khẳng định từ nghiên cứu của Ferreira RA và cs (2007). Theo tác giả này RF được phát hiện chủ yếu ở bệnh nhân viêm khớp bệnh hoạt động và tổn thương đáng kể trên hình ảnh X quang [81]. Ngoài yếu tố RF, kháng thể kháng CCP cũng được minh chứng là yếu tố có giá trị tiên lượng về tổn thương khớp trên Xquang. Tuy vậy, T Avcin (2002) thấy rằng kháng thể kháng CCP có thể xuất hiện trong huyết thanh các bệnh nhân VKTPTN nhưng với tần suất thấp hơn rất nhiều so với viêm khớp

dạng thấp ở người lớn [82]. Theo Van Rosum (2003) kháng thể kháng CCP chỉ gặp hầu hết ở thể viêm đa khớp RF (+) [83]. Gupta R (2010) khẳng định ở thể viêm đa khớp RF(+) có tỷ lệ dương tính cao của kháng thể kháng CCP chiếm 87,5%. Kháng thể kháng CCP cũng được phát hiện nhiều hơn trên nhóm trẻ có tổn thương hủy khớp trên Xquang và có biến dạng khớp trên lâm sàng [66]. Nghiên cứu gần đây của Andrea (2011) về mối liên quan giữa các thể lâm sàng và một số biomarker ở trẻ VKTPTN, gồm (máu lắng, CRP, IgG, RF, kháng thể kháng CCP, IL1 α , IL1 β , IL6) và HLA B27 được xác định ở nhóm trẻ viêm khớp cột sống. Kết luận từ nghiên cứu này cho biết: CRP và máu lắng là những xét nghiệm quan trọng để đánh giá hoạt động bệnh và đáp ứng với điều trị, chúng có mối tương quan rõ rệt với các chỉ số về chức năng. Không có liên quan giữa các thể lâm sàng của VKTPTN và hiệu giá kháng thể kháng -CCP. IgM RF và kháng thể kháng CCP không phải là những chỉ số để đánh giá hoạt động bệnh và đáp ứng với điều trị, nhưng cần được xác định sớm vì có ý nghĩa phân biệt với các thể bệnh tiến triển nhanh, nặng. Các IL là chỉ số nhạy hơn để đánh giá hoạt động bệnh so với các marker thông thường, có mối liên quan khác nhau giữa các IL và các thể lâm sàng của VKTPTN [1].

Tìm hiểu yếu tố tiên lượng bệnh VKTPTN, Se'verine Guillaume (2000) cho biết tiên lượng về tổn thương khớp sẽ mở rộng nếu trẻ có tổn thương > 1 khớp ở chi trên với tốc độ máu lắng tăng cao và khả năng có thể gây hủy khớp nếu trẻ có tiến triển từ thể viêm ít khớp thành viêm đa khớp [84].

Tác giả Flato - B (2003) đưa ra kết luận: trẻ VKTPTN có biểu hiện viêm khớp mở rộng và đối xứng, tốc độ máu lắng tăng cao, IgM RF (+), liên quan với HLADR*08, DRB1*01, DRB1, HLA - B27, khởi phát bệnh sớm, trẻ nữ là những yếu tố tiên lượng sớm về một diễn biến bệnh không thuận lợi [85].

Tiên lượng về khả năng đạt bệnh không hoạt động của các bệnh nhân VKTPTN, Oen K (2009) thấy rằng thể viêm đa khớp RF (+)/RF (-) và thể

viêm điểm bám gân có tỷ lệ đạt thấp hơn so với thể ít khớp và tương tự như thể viêm khớp vảy nến. Thời gian chẩn đoán ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của trẻ [86].

Nghiên cứu gần đây của Susic GZ (2011) theo dõi kết quả điều trị bệnh VKTPTN, tác giả đã đánh giá tổn thương khớp, chức năng vận động khớp và tổn thương ngoài khớp. Kết quả nghiên cứu cho biết ở thể viêm khớp hệ thống những trẻ có tổn thương khớp cổ tay thì có nguy cơ cao sẽ gây hủy khớp [87].

Gần đây Nordal EB (2012) đã nghiên cứu tiên lượng về hoạt tính bệnh VKTPTN dựa trên các chỉ số CRP, tốc độ máu lắng ở một quần thể các trẻ VKTPTN ở Bắc Âu. Tác giả kết luận: hoạt tính bệnh được đánh giá dựa vào CRP và tốc độ máu lắng là có tính khả thi, đó đều là những công cụ tương đương giúp tiên lượng về hoạt tính của bệnh [88].

Tiên lượng về bệnh VKTPTN, các nhà thấp khớp học trên thế giới còn quan tâm tới những yếu tố tiên lượng viêm màng bồ đào. Zannin ME và cs (2012) cho biết viêm màng bồ đào có liên quan với thể viêm ít khớp. Thời gian từ khi có biểu hiện viêm khớp đến khi có viêm màng bồ đào là khoảng thời gian có ý nghĩa tiên lượng về tiến triển nặng của viêm màng bồ đào [89].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nhóm bệnh: gồm 107 bệnh nhân dưới 16 tuổi lần đầu tiên được chẩn đoán VKTPTN theo tiêu chuẩn của hội thập khớp học quốc tế (ILAR 2001).

- Nhóm chứng: với mục tiêu xác định hàm lượng cytokine (IL6, TNF α) ở trẻ khỏe mạnh chúng tôi lấy nhóm chứng gồm 18 trẻ dưới 16 tuổi, 09 nam; 09 nữ; bản thân và gia đình không có bệnh lý khớp hoặc bệnh nội khoa khác, được lấy từ cộng đồng, gia đình bệnh nhân chấp nhận tham gia nghiên cứu.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu

- Tuổi tại thời điểm nghiên cứu dưới 16 tuổi
- Lần đầu được chẩn đoán VKTPTN
- Đáp ứng đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh VKTPTN theo ILAR 2001.
- Chẩn đoán thể lâm sàng của bệnh theo tiêu chuẩn phân loại của ILAR 2001.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Các bệnh nhân trong nghiên cứu đã được loại trừ các nhóm bệnh lý được khuyến cáo trước khi chẩn đoán xác định bệnh VKTPTN. Tùy theo triệu chứng lâm sàng mà chỉ định các xét nghiệm theo tiêu chuẩn chẩn đoán mỗi bệnh. Trong đó 100% bệnh nhân được làm tủy dò, siêu âm ổ bụng và chụp XQ tim phổi. Cụ thể các đối tượng nghiên cứu đã được loại trừ các nhóm bệnh lý sau:

- Bệnh lý viêm khớp nhiễm khuẩn, viêm khớp do lao, viêm khớp do chấn thương, viêm khớp phản ứng, Hemophillia.

- Các bệnh lý thấp khớp cấp, bệnh Lyme, Luput ban đỏ hệ thống, viêm da cơ hay viêm đa cơ và các bệnh hệ thống khác.
- Bệnh bạch cầu cấp, các bệnh lý ác tính khác, u nguyên bào thần kinh...

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 9 năm 2010 đến tháng 9 năm 2013 tại khoa Dị 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 và phân tích

2.3.2. Cỡ mẫu

Để tính cỡ mẫu nghiên cứu chúng tôi sử dụng công thức tính cỡ mẫu áp dụng cho việc ước tính tỷ lệ trong quần thể.

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

Trong đó:

n: cỡ mẫu nghiên cứu

α : là mức ý nghĩa thống kê, chọn $\alpha = 0,05$ (trùng 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 $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$.

p: là 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 mới này thì cỡ mẫu là 81,5 bệnh nhân

δ : là độ chênh lệch tuyệt đối yêu cầu là $\pm 4,5\%$ (0,045).

Áp dụng công thức trên thu được kết quả như sau:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{\delta^2} = 1,96^2 \frac{0,051 \times 0,949}{0,045^2} = 92$$

Cộng thêm 10% mất mẫu trong quá trình theo dõi bệnh nhân. Vậy cỡ mẫu nghiên cứu của đề tài chúng tôi là: 102 trẻ.

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. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

- Giới
- Tuổi khởi bệnh, tuổi được chẩn đoán ở từng thể lâm sàng
- Thời gian phát hiện bệnh tính từ thời điểm bắt đầu xuất hiện triệu chứng đến thời điểm được chẩn đoán
- Chẩn đoán ban đầu của từng thể bệnh: là chẩn đoán của tuyến trước hoặc chẩn đoán ban đầu tại khoa khám bệnh Bệnh viện Nhi TƯ trước khi được chẩn đoán VKTPTN.

2.3.3.2. Các biến cho mục tiêu 1

Mô tả đặc điểm lâm sàng trên từng thể bệnh VKTPTN:

- Triệu chứng toàn thân
- Triệu chứng tổn thương tại khớp:
- + Số khớp viêm tại thời điểm nghiên cứu (T0)

Khớp viêm được xác định là khớp sưng (không phải do biến dạng của khớp) hay tràn dịch hoặc có ≥ 2 dấu hiệu sau: giới hạn vận động, đau khi thăm khám, đau khi vận động, tăng nóng ở khớp.

+ Vị trí khớp viêm tại thời điểm nghiên cứu

+ Tính chất khớp viêm: đối xứng hay không đối xứng.

+ Đánh giá mức độ đau khớp theo thang điểm VAS (Visual Analog Scale). Quy định VAS đánh giá mức độ đau là VAS 1

Dựa trên thước đo theo thang điểm từ 0 – đến 10cm cho bệnh nhân tự đánh giá. Mức độ đau của bệnh nhân được đánh giá theo thang nhìn. Thang điểm VAS được trình bày trên một cái thước có 2 mặt. Một mặt có đường kẻ và chia vạch từ 0 – đến 10 (tương đương với 10cm). Mặt còn lại được ghi dấu ở hai đầu của của đường thẳng: điểm không đau tương ứng với số 0, điểm 10cm tương ứng với mức độ đau nhất là 10 điểm. Khi đánh giá mức độ đau bệnh nhân chỉ được nhìn thấy mặt sau (không có số) và tự đánh giá mức độ đau, thước sẽ được kéo đến mức đau mà bệnh nhân tự xác định, thầy thuốc sẽ đối chiếu với con số ở mặt trước của thước để xác định mức độ đau từ 0 – đến 10.



Mặt trước của thước: bệnh nhân tự đánh giá mức độ đau



Mặt sau của thước: lượng hóa mức độ đau tương ứng với điểm mà bệnh nhân vừa chỉ ở mặt trước của thước

+ Đánh giá toàn diện của thầy thuốc về hoạt tính bệnh tại thời điểm chẩn đoán cũng dựa trên thang điểm VAS, quy định là VAS 2, thang điểm từ 0-10. Thang điểm VAS (2) này được đánh giá trên điểm tương ứng với một thước đo được đánh dấu từ 0 – 10cm. 0cm: 0 điểm: bệnh không hoạt động; 10cm: 10 điểm: bệnh hoạt động mạnh nhất.

+ Đánh giá toàn diện sức khỏe của trẻ bởi chính bệnh nhân / hoặc gia đình (Parent/child global assessment of well-being (PGE)) về tình hình chung của bệnh dựa trên thang điểm VAS quy định là VAS 3. Thang điểm VAS (3) này được đánh giá trên điểm tương ứng với một thước đo được đánh dấu từ 0 - 10cm. 0cm: 0 điểm, sức khỏe rất tốt; 10cm: sức khỏe rất xấu

+ Đánh giá tình trạng teo cơ, cứng khớp, biến dạng, hay dính khớp

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

- Giai đoạn 1: tổn thương mới khu trú ở màng hoạt dịch, chỉ sưng phần mềm quanh khớp, X quang xương khớp bình thường hoặc loãng nhẹ đầu xương. Bệnh nhân vận động gần như bình thường.
- Giai đoạn 2: tổn thương đã ảnh hưởng một phần đến đầu xương sụn khớp. Trên X quang có hình mất chất khoáng đầu xương rõ, hẹp nhẹ khe khớp. Bệnh nhân có teo cơ, chưa có biến dạng khớp, hạn chế vận động một phần.
- Giai đoạn 3: tổn thương nhiều ở đầu xương sụn khớp. Xương mất chất khoáng nặng, khuyết xương, phá hủy đầu xương, hẹp khe khớp, dính khớp một phần. Bệnh nhân có teo cơ rõ, biến dạng khớp, hạn chế vận động nhiều, chỉ còn khả năng tự phục vụ mình.

- Giai đoạn 4: dính khớp và biến dạng khớp trầm trọng. Teo cơ nhiều, biến dạng khớp nặng, tàn phế.

- Các tổn thương của các cơ quan khác kèm theo nếu có.

- Đánh giá về mức độ hoạt động của bệnh theo ACR 2011 chia thành các mức độ hoạt động thấp, mức độ hoạt động trung bình, và mức độ hoạt động bệnh cao theo các tiêu chí ở từng thể lâm sàng như sau

Mức độ hoạt động bệnh VKTPTN theo ACR 2011

Tiêu chuẩn đánh giá mức độ hoạt động của bệnh theo ACR 2011 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 cao, mức độ hoạt tính bệnh thấp, hoặc mức độ trung bình dựa theo hướng dẫn của ACR 2011 đã được trình bày ở phần tổng quan theo các bảng 1.2; 1.3; 1.4; 1.5.

2.3.3.3. Các biến cho mục tiêu 2

Khảo sát một số dấu ấn sinh học trên hai thể viêm ít khớp và viêm đa khớp.

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, giá trị tham chiếu do các khoa phòng này cung cấp

- Các xét nghiệm về huyết học: Đặc điểm các tế bào máu ngoại vi, tốc độ máu lắng được thực hiện tại khoa huyết học của bệnh viện Nhi Trung Ương.

- Các tế bào máu ngoại vi: đo bằng máy đếm huyết học tự động

+ Hb được coi là giảm nếu < 100 g/dL

- + Số lượng bạch cầu được coi là tăng nếu $> 12 \text{ G/L}$
- + Số lượng tiểu cầu được coi là tăng nếu $> 400 \text{ G/L}$
- Tốc độ máu lắng thực hiện tại khoa huyết học bằng phương pháp Westergren. Tốc độ máu lắng giờ đầu được coi là tăng khi $\geq 20 \text{ mm/h}$
 - Xét nghiệm về sinh hóa được thực hiện tại khoa sinh hóa bệnh viện Nhi Trung Ương.
 - CRP được coi là tăng nếu $> 10 \text{ mg/l}$ (bình thường từ $0 - 6 \text{ mg/l}$).
 - C3 được coi là tăng nếu $> 1,6 \text{ g/l}$ (bình thường C3: $0,82 - 1,5 \text{ g/l}$).
 - C4 được coi là tăng nếu $> 0,4 \text{ g/l}$ (bình thường C4: $0,125 - 0,425 \text{ g/l}$).
 - Xét nghiệm về miễn dịch
 - Yếu tố dạng thấp RF (định lượng 2 lần vào thời điểm (T0) và T(3) giúp chẩn đoán phân loại thể viêm đa khớp và viêm khớp không phân loại.

Yếu tố dạng thấp RF được phát hiện bằng phương pháp định lượng miễn dịch đo độ đục theo quy trình chuẩn và thống nhất tại khoa sinh hóa bệnh viện Nhi Trung Ương. Máy: Hitachi (Nhật), hóa chất, chuẩn, huyết thanh kiểm tra do hãng Roche diagnostic sản xuất. Kết quả xét nghiệm quy định như sau:

Âm tính: nếu $\text{RF} < 14 \text{ IU/ml}$

Dương tính: nếu $\text{RF} \geq 14 \text{ IU/ml}$

Yếu tố RF được gọi là (+) nếu RF được đánh giá (+) ít nhất 2 lần trong khoảng thời gian > 3 tháng, trong 6 tháng đầu của bệnh.

- Kháng thể ANA: được thực hiện tại khoa sinh hóa bệnh viện Nhi Trung Ương, với phương pháp định tính kháng thể kháng nhân bằng kỹ thuật miễn dịch gắn men.

- Kháng thể kháng CCP: được thực hiện tại khoa vi sinh của bệnh viện Bạch Mai. Kháng thể anti – CCP được phát hiện bằng phương pháp ELISA định tính, sử dụng bộ sinh phẩm tìm kháng thể anti – CCP (kít) trong huyết tương bệnh nhân. Kít của hãng Euro Diagnostic Thụy Điển sản xuất, được bảo quản ở nhiệt độ từ + 2⁰C đến + 8⁰C ở nơi tối để tránh ánh sáng chiếu trực tiếp. Máy ELISA Bio Rad LP 35 của Nhật Bản. Kết quả xét nghiệm qui định như sau: Âm tính: < 25 đơn vị /ml, Dương tính: ≥ 25 đơn vị /ml.

- HLA – B27 được làm tại khoa huyết học bệnh viện Nhi Trung Ương, bằng phương pháp dòng chảy tế bào, phát hiện bởi kháng thể gắn huỳnh quang, trên máy FACSKLY. Xét nghiệm này giúp phân loại thể bệnh.

- Cytokine (IL6, TNF α) được chỉ định trên 32 bệnh nhân viêm khớp tự phát thiếu niên thuộc hai thể lâm sàng: viêm đa khớp RF (-) và viêm đa khớp RF (+). So sánh nồng độ của (IL6, TNF α) nhóm trẻ này với nhóm chứng là 18 trẻ khỏe mạnh, < 16 tuổi, tỷ lệ nam/nữ tương đương, được lấy ở cộng đồng. Các trẻ được hỏi bệnh và xác định là khỏe mạnh, gia đình không có tiền sử mắc các bệnh thấp khớp, hoặc vảy nến. Bố mẹ các cháu đồng ý nghiên cứu.

- Chúng tôi chọn lựa 2 cytokine này để đánh giá trên nhóm bệnh nhân Viêm khớp thiếu niên thể đa khớp bởi vì dựa trên cơ chế bệnh sinh của bệnh. Riêng IL6, TNF α đã được nhiều tác giả trên thế giới nghiên cứu và tìm thấy chúng có những mối liên quan có ý nghĩa hơn với các triệu chứng lâm sàng của bệnh so với IL1. Vì vậy chúng tôi chọn lựa định lượng 2 loại cytokine này để tiện so sánh với các tác giả trên thế giới.

Đây là những xét nghiệm miễn dịch chuyên sâu với giá thành cao phải gửi ở bệnh viện Trung Ương quân đội 108 nên chúng tôi chỉ tiến hành làm trên số lượng kít trong một gói của hãng gồm 32 mẫu và chúng tôi chọn để định lượng trên 32 bệnh nhân viêm khớp thiếu niên thể viêm đa khớp RF (-)

và RF (+) có hoạt tính bệnh cao tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu T(0), sau đó theo dõi sự thay đổi về nồng độ của các cytokine này của các bệnh nhân trên sau thời gian điều trị 12 tháng. Đây là một thể bệnh gặp phổ biến hơn, có diễn biến bệnh phức tạp hơn (khó khăn hơn để kiểm soát được phản ứng viêm và có tỷ lệ hủy xương cao hơn), cũng là một thể lâm sàng điều trị khó khăn hơn so với những thể bệnh khác.

Sử dụng: Máy Immulite 1000 của hãng Siemen. Bộ kit xét nghiệm (anti – IL6, TNF α , IL -8) của hãng Siemen. Quy trình kỹ thuật: xét nghiệm hoàn toàn tự động do các kỹ thuật viên khoa Miễn dịch bệnh viện trung ương quân đội 108 thực hiện. Kết quả sẽ hiển thị trên màn hình và tự động in sau khi hoàn thành xét nghiệm. Nhận định kết quả: theo khuyến cáo của hãng Siemen:

Anti –TNF α : 0 – 8,1 pg/ml

Anti – IL 6: 0 – 5,9 pg/ml

*** 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, tiếp tục được theo dõi để chẩn đoán thể bệnh, đánh giá mức độ hoạt động bệnh tại thời điểm T3 (sau điều trị 3 tháng), T6 (sau điều trị 6 tháng), T12 (sau điều trị 12 tháng).

- Riêng kháng thể kháng CCP, HLA-B 27 chỉ làm 1 lần tại thời điểm T(0).

- Xét nghiệm IL6, TNF α được theo dõi và đánh giá chỉ trên 32 bệnh nhân của thể viêm đa khớp tại 02 thời điểm: T (0) và T(12).

2.3.3.4. Các biến cho mục tiêu 3: chỉ đánh giá trên hai thể bệnh viêm ít khớp và viêm đa khớp

** Tiên lượng về khả năng đạt bệnh ổn định (bệnh không hoạt động) sau 12 tháng theo dõi và điều trị tại T(12).*

- Về tiêu chuẩn bệnh ổn định (không hoạt động): Đánh giá bệnh không hoạt động theo tiêu chuẩn của ACR bao gồm các thông tin sau [6]:

+ Không có biểu hiện của khớp viêm đang tiến triển. Một khớp viêm đang tiến triển được định nghĩa là “sung, song không phải do sự phì đại của xương hoặc nếu khớp đó không sung thì phải có triệu chứng đau kèm theo hạn chế vận động thụ động và không do chấn thương”.

+ Không có sốt, phát ban, viêm màng thanh dịch, hạch to.

+ Không có viêm màng bồ đào đang tiến triển

+ Các xét nghiệm về CRP và tốc độ máu lắng bình thường.

+ Thầy thuốc đánh giá bệnh ở mức không hoạt động (qua thang điểm trên VAS- Physician global assessment of disease activity).

- Xác định số bệnh nhân đạt bệnh không hoạt động (ổn định) của các bệnh nhân VKTPTN theo từng thể lâm sàng tại T (12)

- Từ hai nhóm bệnh nhân đạt bệnh không hoạt động tại T(12) và nhóm bệnh còn hoạt động tại T(12) của các bệnh nhân VKTPTN, phân tích các đặc điểm gồm (tuổi khởi bệnh, giới, thời gian mắc bệnh) tại thời điểm T(0) giữa hai nhóm này để tìm yếu tố liên quan với hoạt tính bệnh tại T(12) của các đối tượng trên.

- Thể viêm ít khớp: từ hai nhóm bệnh nhân đạt bệnh không hoạt động tại T(12) và nhóm bệnh còn hoạt động tại T(12) của thể viêm ít khớp, phân tích các biến được đánh giá tại T(0) gồm (tuổi khởi bệnh, tuổi chẩn đoán, thời gian phát hiện bệnh, số khớp viêm, VAS, CRP, tốc độ máu lắng giờ đầu, C3, C4) của hai nhóm này. Từ đó tìm yếu tố liên quan với hoạt tính bệnh tại (T12) của các bệnh nhân thể viêm ít khớp.

- Tương tự trên thể viêm đa khớp: Phân tích các biến được đánh giá tại T(0) gồm (tuổi khởi bệnh, thời gian phát hiện bệnh, đặc điểm về khớp viêm, RF, kháng thể anti CCP) của các bệnh nhân thể viêm đa khớp giữa nhóm đạt bệnh không hoạt động và nhóm bệnh còn hoạt động tại T(12). Từ đó tìm yếu tố liên quan với hoạt tính bệnh tại (T12) của các bệnh nhân thể bệnh này.

- Tại T(6), đánh giá sự thay đổi về chỉ số viêm (CRP, tốc độ máu lắng) qua theo dõi và điều trị 6 tháng của thể viêm đa khớp. So sánh các chỉ số này trên hai nhóm đạt bệnh không hoạt động và bệnh còn hoạt động đã được xác định tại T(12) của các bệnh nhân thể viêm đa khớp để tìm yếu tố liên quan.

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

- Xác định tình trạng hủy khớp của các bệnh nhân VKTPTN: tất cả những bệnh nhân này đều được chụp X quang các khớp có tổn thương tại thời điểm T(0), T(6), T(12). Chúng tôi ưu tiên vị trí các khớp được đánh giá như: khớp cổ tay, khớp gối, khớp háng và khớp cùi chỏ khi có tổn thương. Đánh giá tổn thương trên X quang do các bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh thuộc bệnh viện Nhi Trung ương đảm nhiệm. Tiêu chuẩn hủy khớp được xác định nếu bệnh nhân được kết luận có ít nhất 01 khớp tổn thương trên X quang với ít nhất một trong các hình ảnh: hẹp khe khớp, hình bào mòn, dính khớp theo đánh giá của các bác sỹ chẩn đoán hình ảnh. Không có hủy khớp nếu bệnh nhân không có một trong những hình ảnh nêu trên.

- Khảo sát mối liên quan giữa tình trạng hủy khớp và không hủy khớp đã được xác định về các biến (tuổi khởi bệnh, thời gian phát hiện bệnh, vị trí khớp tổn thương, CRP, tốc độ máu lắng, RF, kháng thể anti CCP) của bệnh nhân viêm đa khớp tại T(0).

2.3.4. Kỹ thuật thu thập thông tin

Tiến hành thu thập thông tin theo bệnh án nghiên cứu hàng ngày.

2.3.5. Xử lý số liệu và các thuật toán trong nghiên cứu

Số liệu sau khi thu thập sẽ được mã hóa theo mẫu, nhập và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

Các bước phân tích:

- + Mô tả và phân tích số liệu theo mục tiêu của đề tài
- Biến số rời rạc: tính tỷ lệ phần trăm.
- Biến liên tục: tính trung bình và độ lệch chuẩn
- + Phân tích đơn biến tiến hành kiểm định mối liên hệ giữa các biến số rời với kết quả điều trị.

2.3.6. Không chế sai số

- Dùng biểu mẫu rõ ràng, hợp lý để thu thập thông tin
- Các thông tin về chẩn đoán và phân loại rõ ràng.
- Làm sạch số liệu trước khi xử lý
- Khi nhập số liệu và xử lý được tiến hành 2 lần để đối chiếu kết quả.

2.3.7. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu này nhằm áp dụng, đánh giá và theo dõi kết quả điều trị cho bệnh nhân, có can thiệp kịp thời bằng các phương pháp điều trị tích cực khi bệnh nhân có diễn biến lâm sàng không thuận lợi.

- Việc tiến hành nghiên cứu có sự xin phép và sự đồng ý của hội đồng Y đức trong nghiên cứu của ban giám đốc bệnh viện Nhi Trung Ương.

- Các thông tin thu thập của bệnh nhân chỉ được dùng với mục đích nghiên cứu.

CHƯƠNG 3

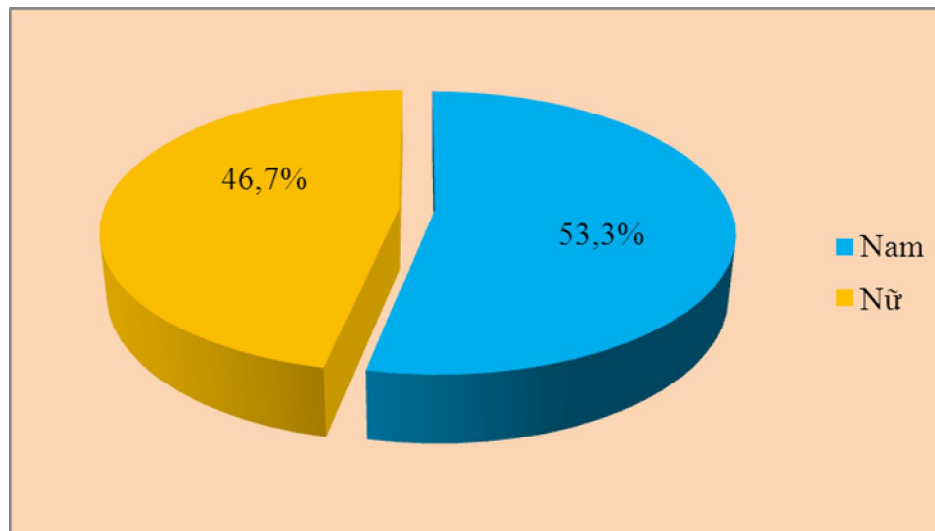
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Mô tả đặc điểm lâm sàng các thể bệnh bệnh Viêm khớp tự phát thiếu niên theo phân loại của ILAR

3.1.1. Một số đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Số lượng bệnh nhân: N = 107 bệnh nhân

- Đặc điểm về giới tính của nhóm bệnh nhân nghiên cứu



Biểu đồ 3.1. Phân bố nhóm bệnh nhân nghiên cứu theo giới

Nhận xét:

- Tỷ lệ mắc bệnh của nam và nữ tương đương nhau

Nam: 53,3%, nữ: 46,7%. Tỷ lệ nam/ nữ: 1,1/1.

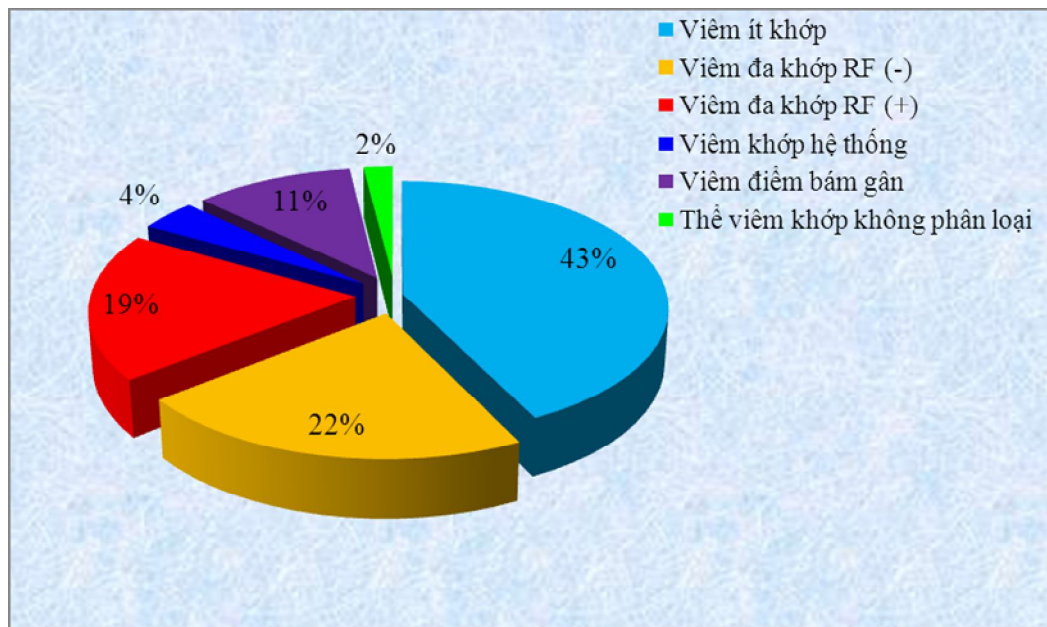
- Đặc điểm về tuổi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1: Phân bố các đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi và giới

Nhóm tuổi	Giới		Nữ (2)		Chung		P (3&4)
	Nam (1)		n	%	N	%	
0 – 5 tuổi (3)	15	26,3	17	34,0	32	29,9	< 0,005
5 - 15 tuổi (4)	42	73,7	33	66,0	75	70,1	
Tổng	57	100,0	50	100	107	100,0	

Nhận xét: Tỷ lệ mắc bệnh của nhóm trẻ trên 5 tuổi chiếm đa số (70,1%) tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,005$.

- Tỷ lệ về các thể lâm sàng bệnh VKTPTN theo phân loại của ILAR



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ mắc bệnh từng thể lâm sàng theo phân loại của ILAR

Nhận xét:

Thể lâm sàng có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất là thể viêm ít khớp (43%), tiếp đó là thể viêm đa khớp RF (-) (22%) và viêm đa khớp RF (+) (19%).

- Phân bố các đối tượng nghiên cứu theo tuổi và theo thể lâm sàng

Bảng 3.2: Bảng phân bố về tuổi khởi bệnh, tuổi tại thời điểm nghiên cứu T(0) và thời gian phát hiện bệnh theo từng thể lâm sàng

Tại thời điểm nghiên cứu T(0) cũng là lúc bệnh nhân bắt đầu được chẩn đoán

Thể lâm sàng	Tuổi khởi bệnh	Tuổi tại thời điểm nghiên cứu T(0)	Thời gian phát hiện bệnh
	$\bar{X} \pm SD$ (tuổi)	$\bar{X} \pm SD$ (tuổi)	$\bar{X} \pm SD$ (tháng)
Thể viêm ít khớp (n = 46)	5,34 ± 3,51	5,84 ± 3,65	6,67 ± 9,29
Thể viêm đa khớp RF (+) (n = 20)	6,89 ± 3,20	7,45 ± 3,95	7,1 ± 11,15
Thể viêm đa khớp RF (-) (n = 23)	5,79 ± 4,18	6,57 ± 4,53	8,05 ± 8,39
Thể viêm khớp hệ thống (n = 4)	7,44 ± 3,69	8,21 ± 3,22	1,05 ± 0,02
Thể viêm điểm bám gân (n = 12)	10,30 ± 3,27	11,90 ± 3,31	14,02 ± 22,89
Thể viêm khớp không phân loại (n = 2)	8,0 ± 7,07	8,17 ± 6,83	2,25 ± 2,47
Chung (N = 107)	6,59 ± 4,31	7,12 ± 4,27	8,89 ± 12,42
P	> 0,05	> 0,05	< 0,05

Nhận xét:

- Thể viêm khớp hệ thống có thời gian phát hiện bệnh ngắn nhất (1,05 ± 0,02) tháng và muộn nhất là thể viêm điểm bám gân (14,02 ± 22,89).

- Tuổi khởi bệnh thấp nhất là thể viêm ít khớp: (5,34 ± 3,51) tuổi; cao nhất là thể viêm điểm bám gân: (10,30 ± 3,27) tuổi. Tuy nhiên sự khác biệt về tuổi khởi bệnh giữa các thể lâm sàng chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.1.2. Mô tả đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân thể viêm ít khớp

Thể viêm ít khớp bao gồm các bệnh nhân có tổn thương ≤ 4 khớp, và thỏa mãn các tiêu chuẩn loại trừ theo phân loại của ILAR (tiêu chuẩn A, B, C, D, E). (N=46 trẻ)

3.1.2.1. Một số đặc điểm chung của các bệnh nhân thể viêm ít khớp

- Phân bố theo giới tính của nhóm bệnh nhân viêm ít khớp

Nam: 24; Nữ: 22, tỷ lệ nam/nữ: 1,1/1.

- Tuổi khởi bệnh và thời gian phát hiện bệnh của nhóm bệnh nhân thể viêm ít khớp

Bảng 3.3. Đặc điểm tuổi khởi bệnh, thời gian phát hiện bệnh thể viêm ít khớp

Tuổi khởi bệnh	Chung	≤ 5 tuổi	> 5 tuổi	P
Thời gian phát hiện bệnh	(N, %)	(n, %)	(n, %)	
≤ 6 tuần	17 (100,0)	12 (70,6)	5 (29,4)	$< 0,05$
> 6 tuần	29 (100,0)	14 (48,3)	15 (51,7)	$> 0,05$
Tổng số	46 (100,0)	26 (56,5)	20 (43,5)	$> 0,05$
Trung bình (tháng)	$6,67 \pm 9,29$	$5,36 \pm 9,11$	$8,33 \pm 9,29$	$> 0,05$

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa về tuổi khởi bệnh ở cả hai nhóm bệnh nhân ≤ 5 tuổi và > 5 tuổi ($p > 0,05$).

- 17/46 (36,9%) trẻ có thời gian phát hiện bệnh ≤ 6 tuần, trong đó nhóm trẻ ≤ 5 tuổi chiếm đa số (70,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$).

- Có 29/46 (63,0%) trẻ có thời gian phát hiện bệnh > 6 tuần, không có sự khác biệt về tuổi ở nhóm này ($p > 0,05$).

- *Triệu chứng đầu tiên của các bệnh nhân thể viêm ít khớp*

Ghi chú: triệu chứng đầu tiên là triệu chứng xuất hiện trong tuần đầu tiên của bệnh

Bảng 3.4. Triệu chứng đầu tiên của thể viêm ít khớp

Triệu chứng đầu tiên	Nhóm tuổi		Chung
	Nhóm ≤ 5 tuổi	Nhóm >5 tuổi	
	(n, %)	(n, %)	(N, %)
Đau khớp đơn thuần	2 (8,3)	4 (18,2)	6 (13,0)
Đau khớp và hạn chế vận động	17 (70,8)	7 (31,8)	24 (52,2)
Đau và sưng khớp	5 (20,8)	11 (50,0)	16 (34,8)
Tổng số	24 (99,9)	22 (100,0)	46 (100,0)

Nhận xét:

- Không có bệnh nhân nào có triệu chứng đầu tiên là biểu hiện ngoài khớp.
- Nhóm trẻ ≤ 5 tuổi hầu hết khởi đầu bằng triệu chứng đau và hạn chế vận động khớp (70,8%).
- 50% số trẻ > 5 tuổi khởi đầu với triệu chứng đau và sưng khớp.

- *Đặc điểm về chẩn đoán ban đầu của thể viêm ít khớp*

Bảng 3.5. Chẩn đoán ban đầu của tuyến trước và tại khoa khám bệnh của Bệnh viện Nhi TU

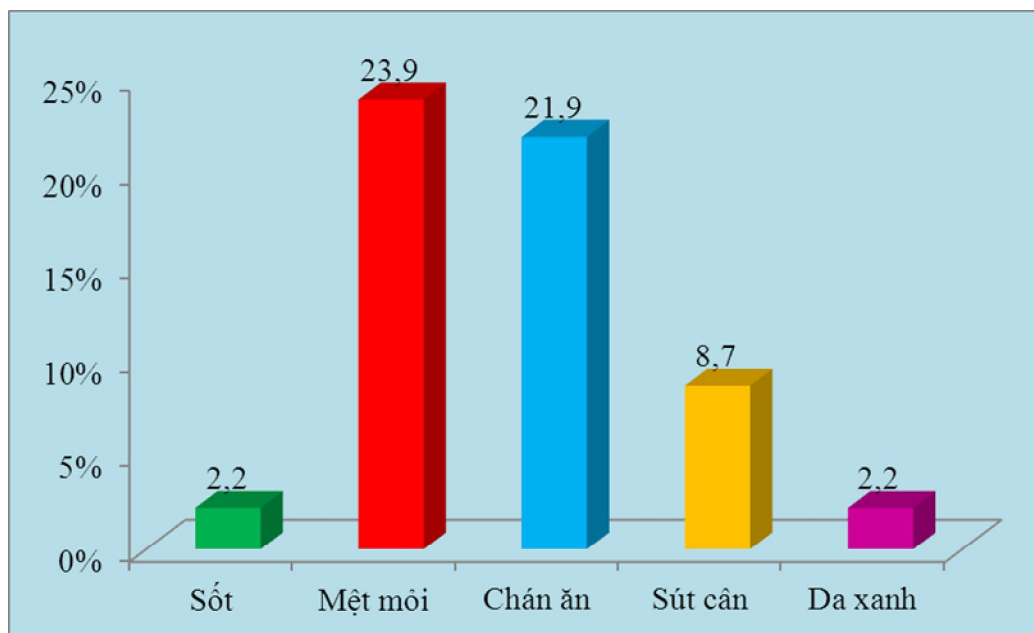
Cơ sở	Tuyến trước		Khoa khám bệnh Bệnh viện Nhi	
	n	%	n	%
Các chẩn đoán trước				
Đau khớp	6	13,0	1	2,2
Viêm khớp	27	58,7	25	54,3
Thấp khớp cấp	8	17,4	0	0
Đau xương phát triển	5	10,9	1	2,2
Viêm khớp thiếu niên	0	0	19	41,3
Tổng	46	100,0	46	100,0

Nhận xét:

- Chẩn đoán “viêm khớp” chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả tuyến trước và ở khoa khám bệnh của Bệnh viện Nhi TU (58,7% và 54,3%).

- Không có bệnh nhân nào được chẩn đoán Viêm khớp thiếu niên ở tuyến trước. Tại khoa khám bệnh tỷ lệ này chiếm tỷ lệ 41,3%.

3.1.2.2. Triệu chứng toàn thân tại thời điểm T(0) của thể viêm ít khớp



Biểu đồ 3.3. Đặc điểm toàn thân của nhóm bệnh nhân viêm ít khớp

Nhận xét:

Chỉ 1 bệnh nhân có triệu chứng sốt (2,2%). Các biểu hiện mệt mỏi, chán ăn, sút cân có tỷ lệ lần lượt là 23,9%, 21,9%, 8,7%.

3.1.2.3. Đặc điểm tổn thương khớp tại thời điểm T(0) của thể viêm ít khớp

- Đặc điểm tổn thương khớp của thể viêm ít khớp tại thời điểm T(0)

Bảng 3.6. Đặc điểm tổn thương khớp của các bệnh nhân thể viêm ít khớp

Số khớp tổn thương	Tính chất tổn thương khớp	n (%)	P
1 khớp (n = 26, (56,5%))	Chi trên	0 (0)	---
	Chi dưới	26 (100,0)	
2 – 4 khớp (n = 20, (43,5%))	Chi trên	12 (60,0)	P > 0,05
	Chi dưới	20 (100,0)	
	Đôi xứng	11 (55,0)	P > 0,05
	Không đối xứng	9 (45,0)	

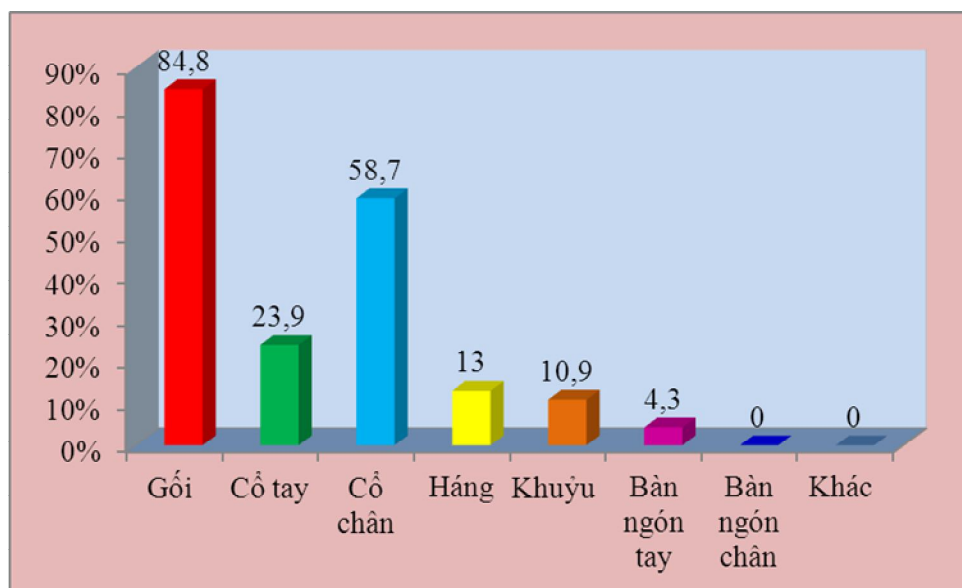
Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương 1 khớp và tổn thương 2 - 4 khớp tương đương nhau.

- Tổn thương chỉ 1 khớp: (56,5%), 100% tổn thương 1 khớp ở chi dưới. Tổn thương 2 – 4 khớp: (43,5%): bao gồm cả chi trên và chi dưới.

- Không có sự khác biệt về tổn thương khớp đối xứng hay không đối xứng.

• **Đặc điểm về vị trí các khớp tổn thương của thể viêm ít khớp**



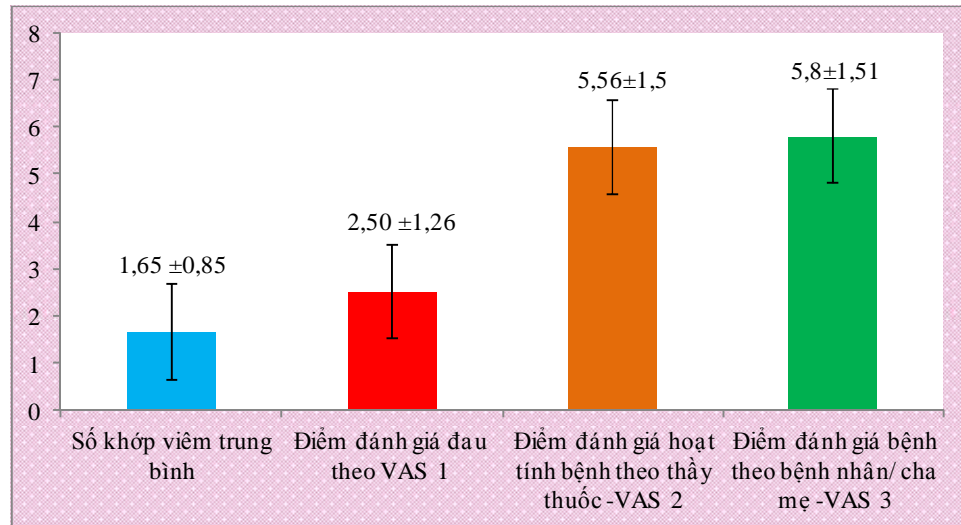
Biểu đồ 3.4. Vị trí các khớp tổn thương của thể viêm ít khớp

Nhận xét:

- Tổn thương khớp gối chiếm tỷ lệ cao nhất (84,8%).

- Tổn thương ở khớp bàn ngón tay hiếm gặp (4,3%).

- Đặc điểm số khớp viêm trung bình, đánh giá trên thang điểm VAS về mức độ đau khớp, về hoạt tính bệnh của thầy thuốc, của bệnh nhân/gia đình trên thể viêm ít khớp



Biểu đồ 3.5. Số khớp viêm, đánh giá trên thang điểm VAS về mức độ đau khớp, về hoạt tính bệnh của thầy thuốc, của bệnh nhân/ gia đình thể viêm ít khớp

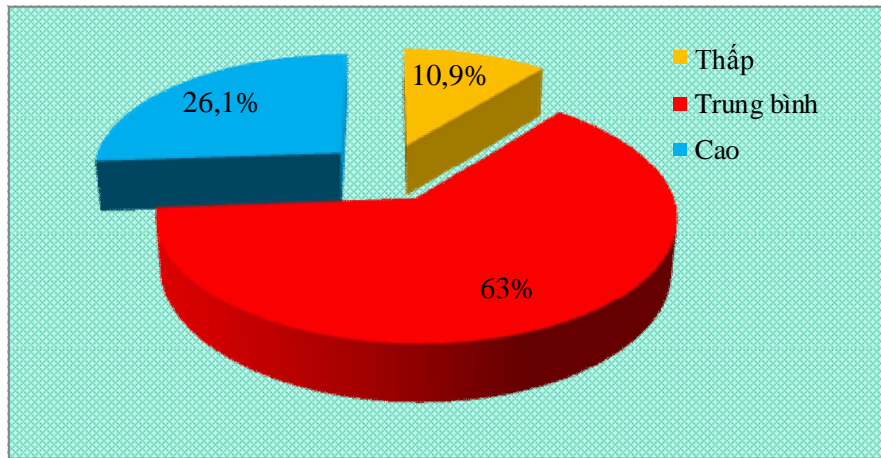
Nhận xét:

- Số khớp viêm trung bình $1,65 \pm 0,85$ khớp
- Mức độ đau khớp trung bình đánh giá theo VAS : $2,50 \pm 1,26$ điểm
- Điểm đánh giá hoạt tính bệnh trên thang điểm VAS của thầy thuốc: $5,56 \pm 1,50$ điểm và của cha mẹ/ bệnh nhân: $5,80 \pm 1,51$ điểm.

- Chức năng vận động của khớp đánh giá theo Steinbrocker thể ít khớp

100% chức năng vận động khớp ở giai đoạn 1 theo tiêu chuẩn Steinbrocker

- *Mức độ hoạt động bệnh của thể viêm ít khớp*



Biểu đồ 3.6. Hoạt tính bệnh của các bệnh nhân thể viêm ít khớp

Nhận xét: hầu hết các bệnh nhân của thể viêm ít khớp đều có hoạt tính bệnh ở mức trung bình và cao (tổng số là 89,1%).

3.1.3. Mô tả đặc điểm lâm sàng hai thể viêm đa khớp RF (+) và viêm đa khớp RF (-) theo phân loại ILAR

Viêm đa khớp bao gồm hai thể viêm đa khớp RF (+) và viêm đa khớp RF (-) kèm theo các tiêu chuẩn loại trừ (A, B, C, D, E)

3.1.3.1. Một số đặc điểm chung của các bệnh nhân thể viêm đa khớp RF (+) và viêm đa khớp RF (-)

- *Đặc điểm giới tính của các bệnh nhân thể viêm đa khớp (RF +/RF-)*

Bảng 3.7. Đặc điểm giới tính của các bệnh nhân hai thể viêm đa khớp

Thể viêm đa khớp	Tổng	Giới tính		P
	N (%)	Nam (n, %)	Nữ (n, %)	
RF (+)	20 (100,0)	7 (35,0)	13 (65,0)	< 0,05
RF (-)	23 (100,0)	8 (34,8)	15 (65,2)	< 0,05
Chung	43 (100,0)	15 (34,9)	28 (65,1)	< 0,05

Nhận xét:

- Cả hai thể viêm đa khớp RF +/RF – đều có tỷ lệ mắc bệnh của trẻ gái cao hơn trẻ trai (chiếm 65%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Tỷ lệ mắc bệnh của thể viêm đa khớp RF (+) và viêm đa khớp RF (-) không có sự khác biệt.

- Tuổi khởi bệnh của các bệnh nhân thể viêm đa khớp RF (+)/RF (-)

Bảng 3.8. Đặc điểm tuổi khởi bệnh của các bệnh nhân hai thể viêm đa khớp

Thể viêm đa khớp	Chung	RF (+)	RF (-)	P
	(N = 43, %)	(n = 20,%)	(n = 23,%)	
Tuổi khởi bệnh				
≤ 5 tuổi (n, %)	9 (20,9)	5 (25,0)	4 (17,4)	$< 0,05$
> 5 tuổi (n, %)	34 (79,1)	15 (75,0)	19 (82,6)	
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$) (tuổi)	7,98 \pm 4,73	6,89 \pm 3,20	5,79 \pm 4,18	$> 0,05$

Nhận xét:

- Tuổi khởi bệnh trung bình của nhóm trẻ viêm đa khớp RF (+): 6,89 \pm 3,20; viêm đa khớp RF (-): 5,79 \pm 4,18 tuổi. Không có sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$).

- Thể viêm đa khớp RF (+) và viêm đa khớp RF (-) đều có tuổi khởi bệnh của nhóm trẻ > 5 tuổi cao hơn so với nhóm trẻ ≤ 5 tuổi. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Thời gian phát hiện bệnh của các bệnh nhân hai thể viêm đa khớp

Bảng 3.9. Thời gian phát hiện bệnh của các bệnh nhân hai thể viêm đa khớp

Thời gian phát hiện bệnh \ Thể viêm đa khớp	RF (+) (n= 20,%)	RF (-) (n = 23, %)	Chung (N = 43, %)
≤ 6 tuần (n, %)	4 (20,0)	3 (13,0)	7 (16,3)
6 tuần - 6 tháng (n, %)	9 (45,0)	9 (39,1)	18(41,9)
> 6 tháng (n, %)	7 (35,0)	11(47,8)	18 (41,9)
Trung bình($\bar{X} \pm SD$) (tháng) (min – max)	7,10 ± 11,15	8,05 ± 8,39	7,51± 8,07

Nhận xét:

- Thời gian phát hiện bệnh ≤ 6 tuần của thể viêm đa khớp RF (+): 20,0%, thể viêm đa khớp RF (-): 13,0%.

- Khoảng 40% số bệnh nhân của thể viêm đa khớp RF (+) và RF (-) đều có thời gian phát hiện bệnh từ 6 tuần – 6 tháng và trên 6 tháng.

- Thời gian phát hiện bệnh trung bình của nhóm thể viêm đa khớp RF (+): 7,10 ± 11,15 tháng và nhóm thể viêm đa khớp RF (-): 8,05 ± 8,39 tháng.

- Triệu chứng đầu tiên của các bệnh nhân hai thể viêm đa khớp

Bảng 3.10. Triệu chứng đầu tiên của các bệnh nhân thể viêm đa khớp

Triệu chứng ban đầu \ Thể viêm đa khớp	RF (+) n = 20, (%)	RF (-) n = 23, (%)	Chung N = 43, (%)
Sốt kéo dài đơn thuần	7 (35,0)	5 (21,7)	12 (27,9)
Sốt kèm đau khớp	5 (25,0)	3 (13,0)	8 (18,6)
Sốt kèm sưng, đau khớp	6 (30,0)	9 (39,1)	15 (34,9)
Chỉ đau khớp và hạn chế vận động	1(5,0)	4 (17,4)	5 (11,6)
Chỉ đau và sưng khớp	1 (5,0)	2 (8,7)	3 (7,0)

Nhận xét:

- Thể viêm đa khớp RF (+): khởi đầu bởi các triệu chứng sốt đơn thuần (35%), sốt và sưng, đau khớp (30%).

- Thể viêm đa khớp RF (-): khởi đầu bởi các triệu chứng sốt (21,7%), sốt và sưng đau khớp (39,1%).

- *Chẩn đoán ban đầu của các bệnh nhân thể viêm đa khớp RF(+)/RF(-)*

Chẩn đoán ban đầu là chẩn đoán của tuyến trước và chẩn đoán tại khoa khám bệnh Bệnh viện Nhi

Bảng 3.11. Chẩn đoán ban đầu của các bệnh nhân hai thể viêm đa khớp

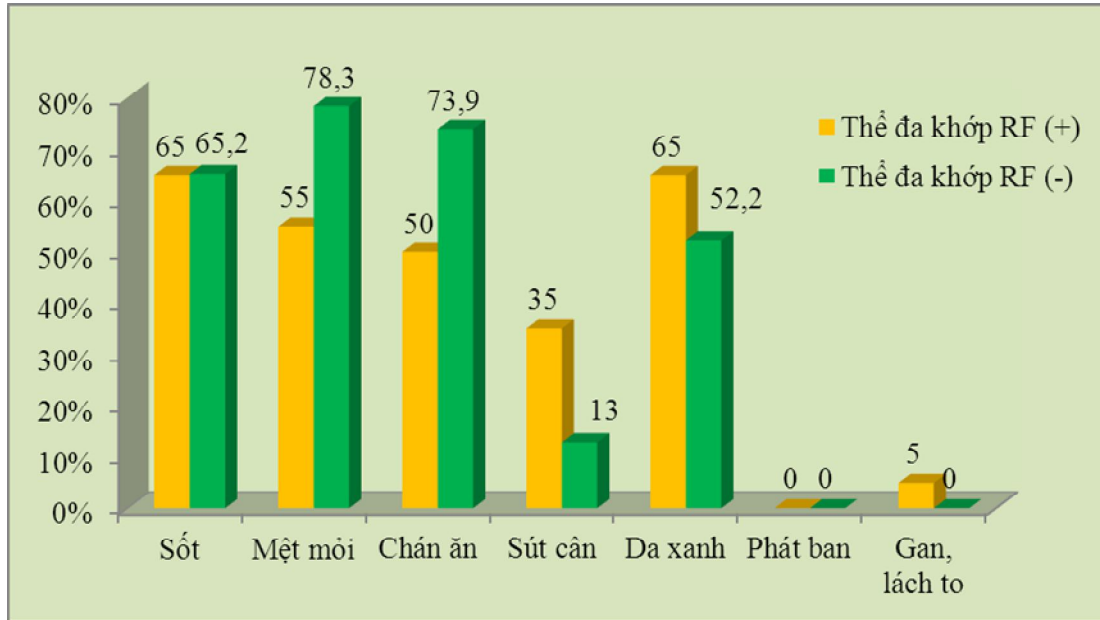
Chẩn đoán ban đầu	Thể viêm đa khớp		
	RF (+) n (%)	RF (-) n (%)	Chung N (%)
Viêm đa khớp	11 (55,0)	14 (60,1)	25 (58,1)
Thấp khớp cấp	2 (10,0)	1 (4,3)	3 (7,0)
Viêm khớp thiếu niên	6 (30,0)	8 (34,8)	14 (32,5)
Khác	1 (5,0)	0 (0)	1 (2,3)
Chung	20 (100,0)	23 (100,0)	43 (100,0)

Nhận xét:

- 55% số bệnh nhân của thể viêm đa khớp RF (+) và 60,1% số bệnh nhân của thể viêm đa khớp RF (-) được chẩn đoán ban đầu là viêm đa khớp.

- Tỷ lệ chẩn đoán ban đầu là viêm khớp thiếu niên chiếm 30% của thể viêm đa khớp RF (+) và 34,8% thể viêm đa khớp RF (-).

3.1.3.2. Đặc điểm toàn thân tại thời điểm T(0) của thể viêm đa khớp RF(+), và viêm đa khớp RF(-)



Biểu đồ 3.7. Đặc điểm toàn thân thể viêm đa khớp RF (+) và RF(-)

Nhận xét:

Trên 50% số bệnh nhân của thể viêm đa khớp RF (+) và thể RF (-) đều có các biểu hiện toàn thân như sốt, mệt mỏi, chán ăn, da xanh.

3.1.3.3. Đặc điểm tổn thương khớp của thể viêm đa khớp RF (+) và viêm đa khớp RF (-) tại thời điểm T(0)

- Đặc điểm tổn thương tại khớp của hai thể viêm đa khớp tại thời điểm T(0)

Bảng 3.12. Đặc điểm tổn thương tại khớp của thể viêm đa khớp RF (+), RF (-)

Thế viêm đa khớp	RF (+) n = 20	RF (-) n = 23	P
Số khớp viêm			
Số khớp viêm trung bình ($\bar{X} \pm SD$) (min - max)	8,70 \pm 3,54 (6 - 14)	7,38 \pm 1,88 (5 - 14)	< 0,05
Số khớp viêm \leq 10 (n, %)	7 (35,0)	19 (82,6)	< 0,05
Số khớp viêm $>$ 10 (n, %)	13 (65,0)	4 (17,4)	< 0,05
Viêm khớp chi trên (n, %)	19 (95,0)	21 (91,3)	> 0,05
Viêm khớp chi dưới (n, %)	12 (60,0)	17 (73,9)	> 0,05
Viêm khớp đối xứng (n,%)	19 (95,0)	22 (95,6)	> 0,05

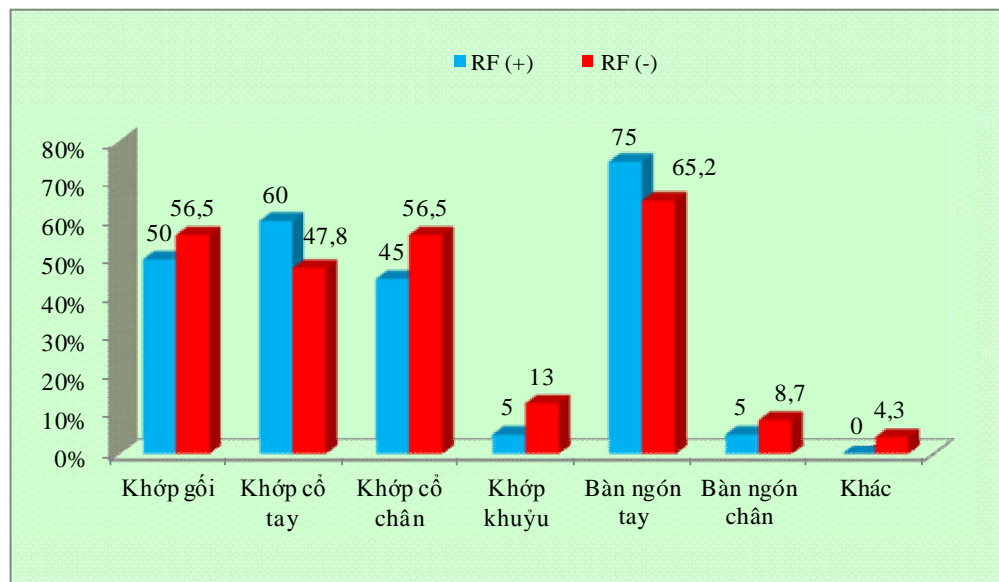
Nhận xét:

- Số khớp viêm trung bình của các bệnh nhân thể viêm đa khớp RF (+) cao hơn của các bệnh nhân viêm đa khớp RF (-). Sự khác biệt có ý nghĩa $p < 0,05$.

- Tỷ lệ tổn thương > 10 khớp của các bệnh nhân viêm đa khớp RF (+) cao hơn các bệnh nhân viêm đa khớp RF (-). Sự khác biệt này có ý nghĩa với $p < 0,05$.

- 95% số bệnh nhân của hai thể viêm đa khớp RF (+) và viêm đa khớp RF (-) đều có tổn thương khớp đối xứng.

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



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

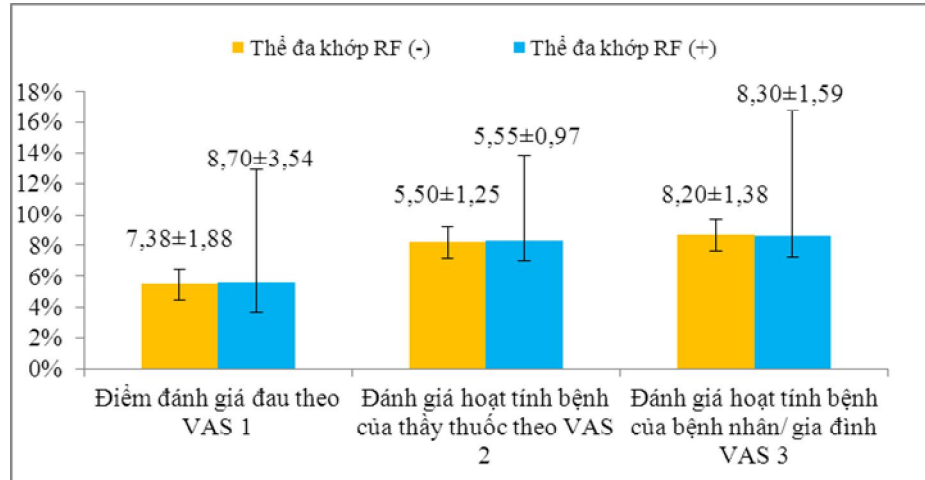
Nhận xét:

- Thể viêm đa khớp RF (+) và viêm đa khớp RF (-) đều có tổn thương của khớp bàn ngón tay chiếm tỷ lệ cao nhất (75% và 65,2%).

- Vị trí các khớp tổn thương khác cũng thường gặp là khớp gối, khớp cổ tay, khớp cổ chân (chiếm từ 45% - 60%).

- Không có sự khác biệt về vị trí khớp tổn thương của hai thể viêm đa khớp RF +/RF -

- *Đánh giá trên thang điểm VAS về mức độ đau khớp, về hoạt tính bệnh của thầy thuốc, đánh giá của bệnh nhân/gia đình thể viêm đa khớp*

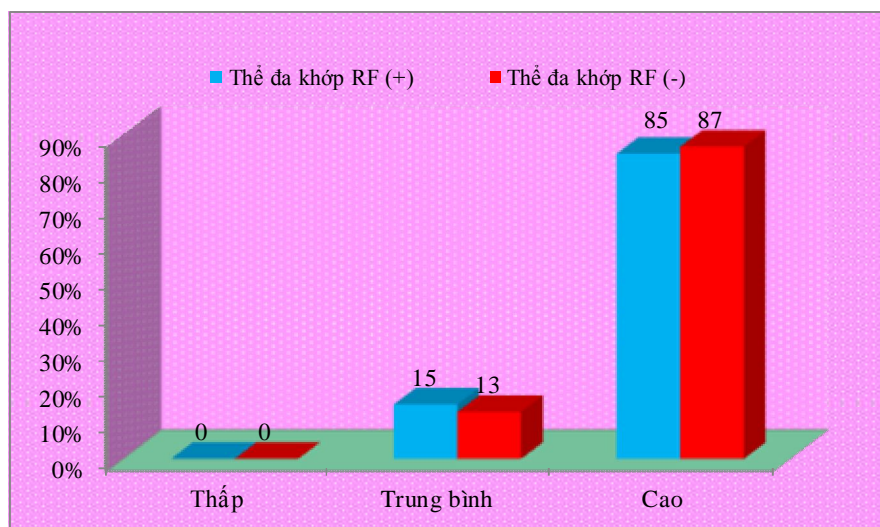


Biểu đồ 3.9. Đánh giá trên thang điểm VAS mức độ đau khớp, hoạt tính bệnh của thầy thuốc, của bệnh nhân/gia đình ở thể viêm đa khớp.

Nhận xét:

Không có sự khác biệt giữa hai thể viêm đa khớp RF (+) và RF (-) về điểm đau khớp đánh giá theo (VAS 1), điểm đánh giá hoạt tính bệnh của thầy thuốc (VAS 2) và điểm đánh giá mức độ bệnh nặng của bệnh nhân/gia đình (VAS 3) với $p > 0,05$

- *Mức độ hoạt động bệnh của hai thể viêm đa khớp theo ACR 2011*



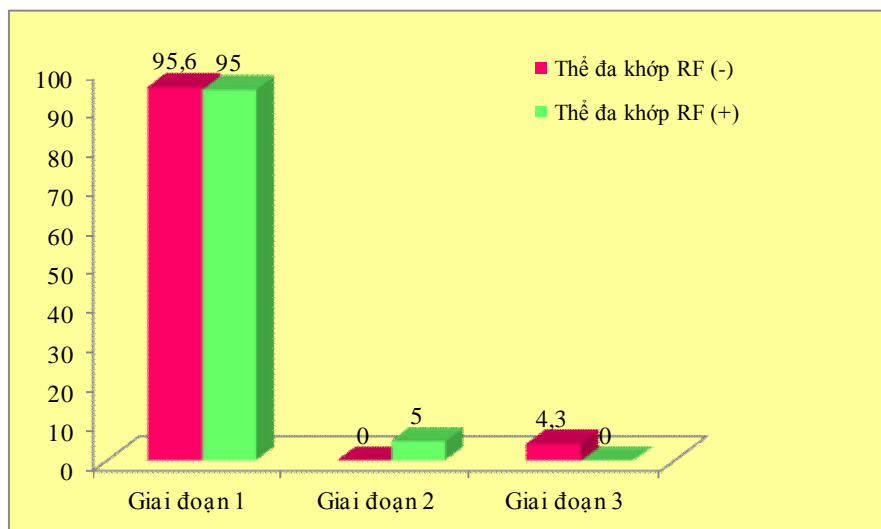
Biểu đồ 3.10. Mức độ hoạt động bệnh của thể viêm đa khớp (RF+/RF-)

Nhận xét:

Trên 80% số bệnh nhân của thể viêm đa khớp RF (+) và viêm đa khớp RF (-) đều có hoạt tính bệnh cao.

Không có bệnh nhân nào của hai thể viêm đa khớp có hoạt tính bệnh thấp.

- Chức năng vận động khớp của thể viêm đa khớp RF (+) và RF (-) theo Stein Brocker



Biểu đồ 3.11. Chức năng vận động khớp của các bệnh nhân thể viêm đa khớp RF (+)/RF(-) theo Steinbrocker

Nhận xét: 95% số bệnh nhân của hai thể viêm đa khớp đều có chức năng vận động khớp ở giai đoạn 1 theo Steinbrocker.

3.1.4. Đặc điểm lâm sàng của thể viêm khớp hệ thống

Thể viêm khớp hệ thống là thể có tổn thương khớp, sốt và một trong các dấu hiệu: ban đỏ không cố định, hạch to, gan và hoặc lách to, viêm màng thanh dịch.

3.1.4.1. Một số đặc điểm chung của thể viêm khớp hệ thống

- Đặc điểm tuổi, giới, thời gian phát hiện bệnh của thể viêm khớp hệ thống

Bảng 3.13. Đặc điểm chung của thể viêm khớp hệ thống

Đặc điểm	Thể viêm khớp hệ thống (N = 4)
Giới: Nam (n, %)	4 (100,0)
Tuổi khởi bệnh trung bình ($\bar{X} \pm SD$) (tuổi)	7,44 ± 3,69
Thời gian phát hiện bệnh trung bình ($\bar{X} \pm SD$) (tháng)	1,05 ± 0,02

Nhận xét: Cả 4/4 bệnh nhân của thể viêm khớp hệ thống đều là nam, tuổi khởi bệnh trung bình là 7,44 ± 3,69 tuổi, thời gian phát hiện bệnh trung bình: 1,05 ± 0,02 tháng.

- Chẩn đoán đầu tiên của các bệnh nhân thể viêm khớp hệ thống

Sốt kéo dài có 3/4 bệnh nhân, Nhiễm khuẩn huyết: 1 bệnh nhân

3.1.4.2. Đặc điểm toàn thân tại thời điểm T(0) của thể viêm khớp hệ thống

Bảng 3.14. Đặc điểm toàn thân thể viêm khớp hệ thống tại thời điểm T(0)

Các đặc điểm toàn thân	Số bệnh nhân (N = 4)
Sốt cơn	4
Phát ban	4
Da xanh	4
Mệt mỏi	4
Chán ăn	4
Gan/ lách to	4
Tràn dịch thanh mạc	3

Nhận xét: 4/4 bệnh nhân của thể viêm khớp hệ thống đều có đầy đủ các triệu chứng toàn thân. Không có tràn dịch thanh mạc chỉ gặp 1/4 bệnh nhân.

3.1.4.3. Đặc điểm tổn thương khớp của thể viêm khớp hệ thống tại T(0)

- Đặc điểm tổn thương khớp của thể viêm khớp hệ thống tại thời điểm T(0)

Bảng 3.15. Đặc điểm tổn thương khớp thể viêm khớp hệ thống tại T(0)

Đặc điểm tổn thương khớp	Thể viêm khớp hệ thống (N= 4)
Số khớp viêm trung bình ($\bar{X} \pm SD$) (min – max)	4,5 ± 1,0 (2 – 6)
Đánh giá đau khớp theo thang điểm (VAS 1)	7,25 ± 1,89
Đánh giá của thầy thuốc về hoạt tính bệnh (VAS 2)	9,0 ± 0,82
Đánh giá của bệnh nhân/ gia đình về bệnh theo (VAS 3)	8,75 ± 0,5
Viêm khớp đối xứng (n, %)	4 (100)
Tổn thương khớp chi trên (n, %)	3 (75)
Tổn thương khớp chi dưới (n, %)	4 (100)
Chức năng vận động khớp giai đoạn 1 (n, %)	4 (100)
Hoạt tính bệnh cao (n, %)	4 (100)

Nhận xét:

- Số khớp tổn thương trung bình là: 4,5 ± 1; điểm đau khớp đánh giá theo VAS (1): 7,25 ± 1,89; đánh giá hoạt tính bệnh của thầy thuốc (VAS 2): 9,0 ± 0,82, của bệnh nhân/ gia đình (VAS 3): 8,75 ± 0,5

- 4/4 bệnh nhân đều có tổn thương khớp đối xứng, đều có chức năng vận động khớp ở giai đoạn 1 và hoạt tính bệnh ở mức cao.

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

3.1.5.1. Một số đặc điểm chung của các bệnh nhân thể viêm điểm bám gân

- Đặc điểm tuổi, giới, thời gian phát hiện bệnh thể viêm điểm bám gân

Bảng 3.16. Một số đặc điểm chung của các bệnh nhân thể viêm điểm bám gân

Đặc điểm	Thể viêm điểm bám gân
Giới: Nam (n, %)	12 (100%)
Tuổi khởi bệnh trung bình ($\bar{X} \pm SD$) (tuổi)	10,30 \pm 3,27
Thời gian phát hiện bệnh trung bình ($\bar{X} \pm SD$) (tháng)	14,02 \pm 22,89

Nhận xét:

- 100% số bệnh nhân của thể viêm điểm bám gân đều là các trẻ trai
- Tuổi khởi bệnh trung bình là: 10,30 \pm 3,27. Thời gian phát hiện bệnh trung bình là 14,02 \pm 22,89 tháng

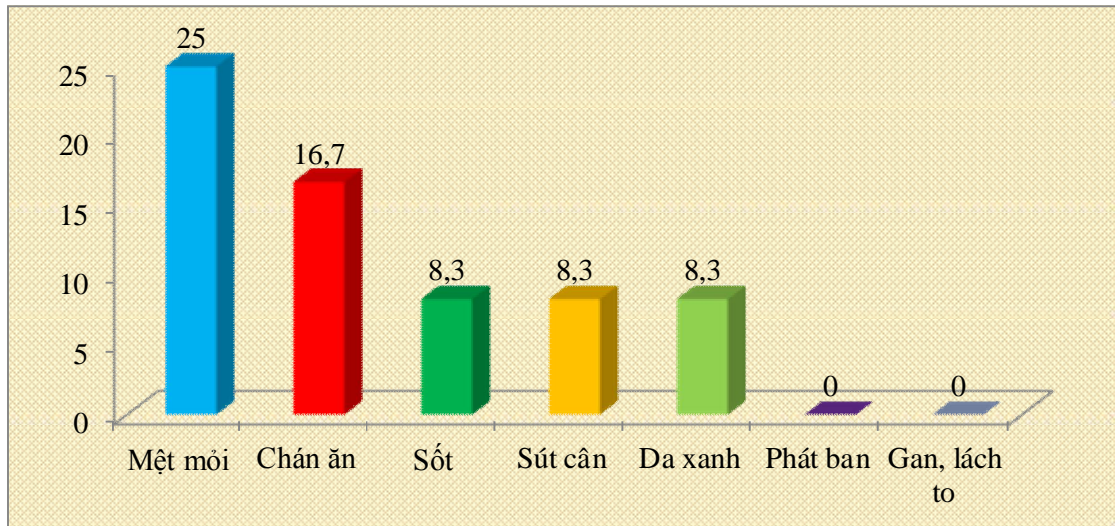
- Chẩn đoán ban đầu của các bệnh nhân thể viêm điểm bám gân

Bảng 3.17. Chẩn đoán ban đầu của các bệnh nhân thể viêm điểm bám gân

Chẩn đoán ban đầu	n = 12	%	P
Đau xương phát triển	2	16,7	< 0,05
Đau khớp sau chấn thương	5	41,7	
Viêm gân	3	25,0	
Viêm khớp phản ứng	1	8,3	
Viêm khớp nhiễm khuẩn	1	8,3	
Tổng	12	100,0	

Nhận xét: số bệnh nhân được chẩn đoán ban đầu là đau khớp sau chấn thương chiếm tỷ lệ cao nhất 41,7%.

3.1.5.3. Đặc điểm toàn thân của thể viêm điểm bám gân tại thời điểm T(0)



Biểu đồ 3.12. Đặc điểm toàn thân thể viêm điểm bám gân

Nhận xét: 8,3% bệnh nhân có sốt, các biểu hiện khác: mệt mỏi 25%, chán ăn 16,7%, da xanh 8,3%.

3.1.5.4. Đặc điểm tổn thương khớp của thể viêm điểm bám gân

- Đặc điểm về tổn thương khớp của thể viêm điểm bám gân tại T(0)

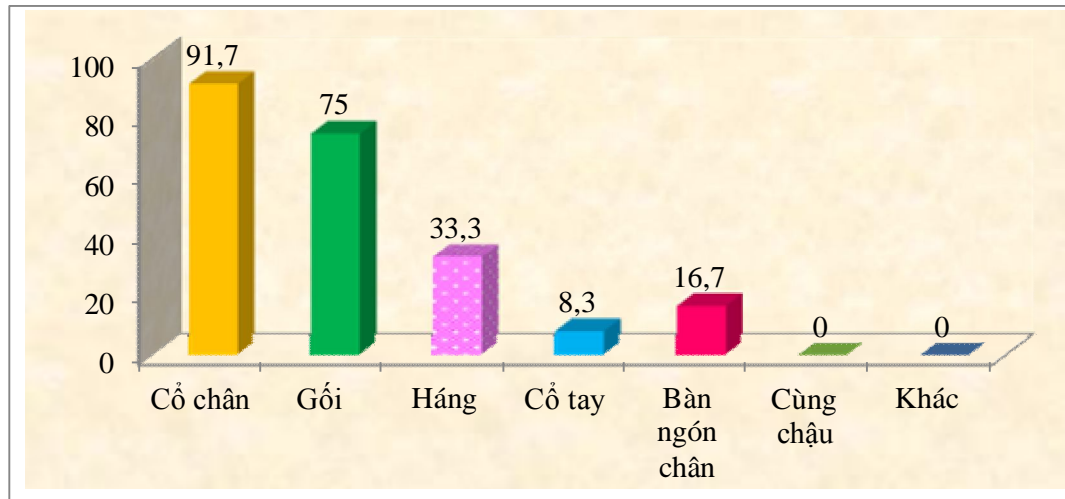
Bảng 3.18. Đặc điểm tổn thương khớp của thể viêm điểm bám gân

Thể viêm điểm bám gân	
	n = 12, (%)
Số khớp viêm	
Số khớp viêm trung bình ($X \pm SD$), (min – max)	$3,0 \pm 2,38$ (2 - 6)
Viêm khớp chi dưới (n, %)	11 (91,7)
Viêm khớp đối xứng (n,%)	7 (58,3)

Nhận xét:

- Số khớp viêm trung bình là $3,0 \pm 2,38$ khớp
- Tổn thương khớp chi dưới chiếm tỷ lệ cao nhất 91,7%

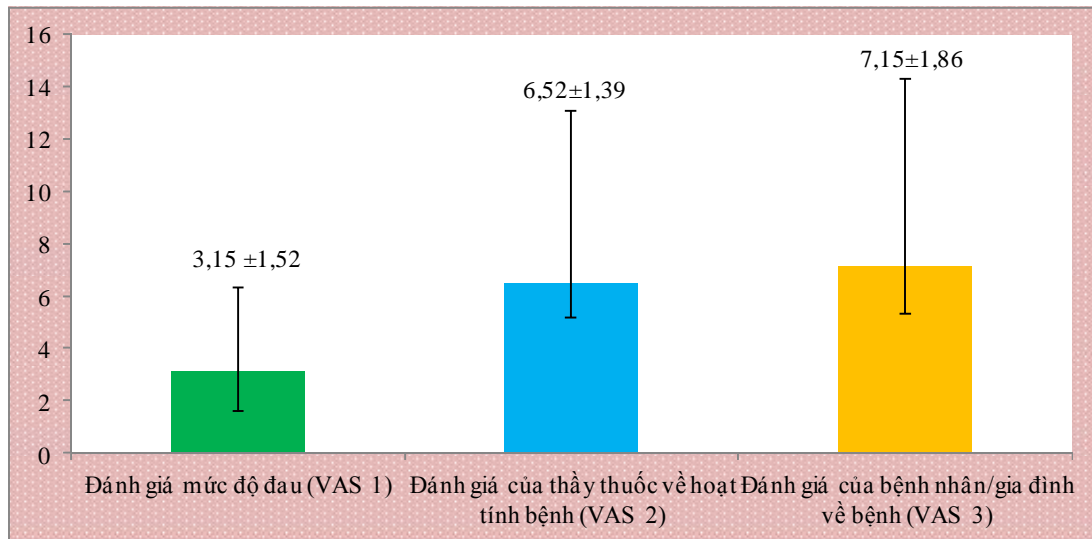
- Vị trí khớp tổn thương khớp của thể viêm điểm bám gân tại T (0)



Biểu đồ 3.13. Vị trí tổn thương tại khớp của thể viêm điểm bám gân tại T(0)

Nhận xét: Vị trí tổn thương khớp chiếm tỷ lệ cao nhất là khớp cổ chân 91,7%, sau đó là: khớp gối (75,0%), khớp háng (33,3%).

- Đánh giá trên thang điểm VAS về mức độ đau khớp, về hoạt tính bệnh của thầy thuốc, của bệnh nhân/gia đình ở thể viêm điểm bám gân tại T(0)

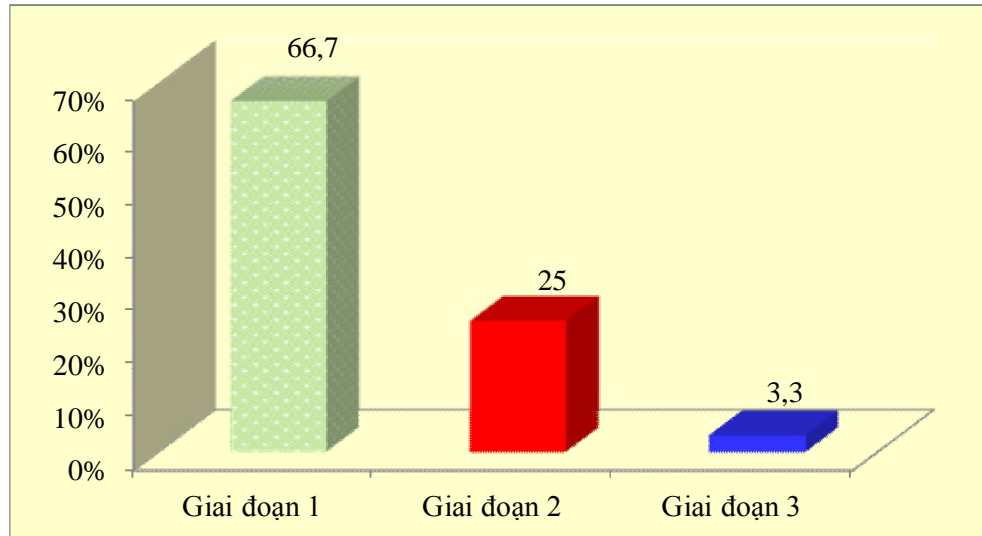


Biểu đồ 3.14. Đánh giá trên thang điểm VAS về mức độ đau khớp, hoạt tính bệnh của thầy thuốc, của bệnh nhân/gia đình thể viêm điểm bám gân tại T(0)

Nhận xét: mức độ đau khớp trung bình đánh giá theo VAS (1): $3,15 \pm 1,52$. Đánh giá của thầy thuốc về hoạt tính bệnh theo VAS (2) $6,54 \pm 1,39$ và đánh giá của bệnh nhân/gia đình về mức độ bệnh theo VAS (3): $7,15 \pm 1,86$.

3.1.5.5. Chức năng vận động khớp, hoạt tính bệnh của các bệnh nhân thể viêm điểm bám gân

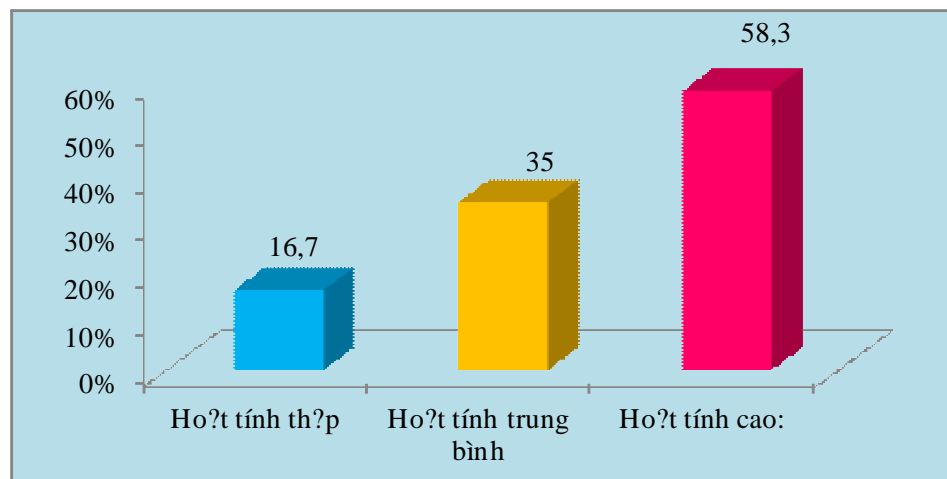
- Chức năng vận động khớp của các bệnh nhân thể viêm điểm bám gân



Biểu đồ 3.15. Chức năng vận động khớp thể viêm điểm bám gân

Nhận xét: chức năng vận động khớp đánh giá theo Steinbrocker giai đoạn 1 chiếm tỷ lệ cao nhất (66,7%). Sự khác biệt có nghĩa ($p < 0,05$).

- Mức độ hoạt động bệnh của các bệnh nhân thể viêm điểm bám gân



Biểu đồ 3.16. Hoạt tính bệnh của bệnh nhân thể viêm điểm bám gân

Nhận xét: tỷ lệ bệnh nhân có hoạt tính bệnh mức độ cao gặp nhiều nhất (chiếm 58,3%). Sự khác biệt có ý nghĩa với ($p < 0,05$).

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

3.2.1. Đặc điểm tế bào máu ngoại vi của các đối tượng nghiên cứu tại T(0)

Bảng 3.19. Đặc điểm tế bào máu ngoại vi của các bệnh nhân tại T(0)

Thể bệnh		Thể viêm ít khớp (1)	Thể viêm đa khớp RF (+) (2)	Thể viêm đa khớp RF (-) (3)	Thể viêm khớp hệ thống (4)	Thể viêm điểm bám gân (5)	Thể viêm khớp không phân loại (6)	Tổng
Tế bào máu ngoại vi		n = 46 (%)	n = 20 (%)	n = 23 (%)	n = 4 (%)	n = 12 (%)	n = 2 (%)	N = 107 (%)
Hb	Hb < 100g/L (n, %)	1 (2,2)	17 (85,0)	12 (52,2)	3 (75,0)	1 (8,3)	0	34 (31,8)
	Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	115,6 ± 27,34	99,2 ± 10,67	89,99 ± 37,25	84,82 ± 35,15	114,08 ± 20,01	114 ± 2,83	103.30 ± 32,93
	P	P (1) (2) < 0,05 p (1) (3) < 0,05 p (1) (4) < 0,05						
MCV	< 80 fL (n, %)	12 (26,1)	12 (60,0)	19 (82,6)	4 (100)	6 (50,0)	0	53 (49,5)
	Trung bình	80,65 ± 6,98	71,88 ± 8,84	73,95 ± 10,72	68,50 ± 11,82	82,08 ± 9,46	86 ± 1,41	75.80 ± 9,09
	P	(2) < 0,01; (1) (3) < 0,01; (1) (4) < 0,01						
BC	>12 G/L (n, %)	2 (4,3)	13 (65,0)	12 (52,2)	4 (100)	7 (58,3)	1 (50,0)	56 (52,3)
	Trung bình	10,18 ± 3,05	11,78 ± 5,32	17,15 ± 7,4	21,05 ± 60,64	10,08 ± 4,26	9,7 ± 1,70	15.62 ± 33,31
	P	(1) (2) < 0,05 : (1) (3) < 0,05 : (1) (4) < 0,05						
TC	> 400 G/L (n, %)	4 (8,7)	19 (95,0)	17 (73,9)	4 (100,0)	6 (46,1)	0 (0)	65 (60,7)
	Trung bình	369,50 ± 126,54	519,08 ± 189,66	496,05 ± 127,07	715,75 ± 69,09	393,85 ± 125,39	325 ± 86,3	442.10 ± 163,62
	P	(1) (2) < 0,01; p (1) (3) < 0,01; (1) (4) < 0,01.						

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân có giảm Hb, tăng số lượng bạch cầu, tăng số lượng tiểu cầu ở thể viêm đa khớp và viêm khớp hệ thống đều tăng cao hơn thể viêm ít khớp. Sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,01$.

3.2.2. 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 T(0)

Các chỉ số viêm	Thể bệnh	Thể ít khớp (1)	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 N = 107
		n = 46	n = 20	n = 23	n = 4	n = 12	n = 2	
CRP	>10 mg/l (n, %)	30 (65,2)	20 (100,0)	23 (100,0)	4 (100,0)	7 (58,3)	0	84 (78,5)
	Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	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 ($\bar{X} \pm SD$)	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 g/l (n,%)	0 (0)	12 (60,0)	10 (43,5)	4 (100,0)	1 (8,3)	0 (0)	27 (25,2)
	Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	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	> 0,4 g/l (n, %)	0	0	5 (21,7)	3 (75,0)	0	0	16 (14,9)
	Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	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		

Nhận xét: Các thông số liên quan phản ứng viêm như CRP, tốc độ máu lắng, C3 đều tăng cao hơn ở hai thể viêm đa khớp RF (-), RF (+) so với thể viêm ít khớp, cao nhất ở thể viêm khớp hệ thống. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.3. Biến đổi của chỉ số viêm theo thời gian của thể viêm ít khớp và thể viêm đa khớp

Bảng 3.21. Thay đổi về chỉ số viêm của bệnh nhân thể ít khớp, thể đa khớp

Thể bệnh		Thể ít khớp (N=46)			Thể đa khớp (N= 43)		
		T(0) ($\bar{X} \pm SD$)	T(6) ($\bar{X} \pm SD$)	T(12) ($\bar{X} \pm SD$)	T(0) ($\bar{X} \pm SD$)	T(6) ($\bar{X} \pm SD$)	T(12) ($\bar{X} \pm SD$)
Hb (g/L)	Trung bình	115,69 ± 27,34	118,83 ± 19,70	115,22 ± 24,98	84,72 ± 36,08	93,4 ± 39,8	96,21 ± 41,4
	P	> 0,05			> 0,05		
BC (G/L)	Trung bình	10,18 ± 3,05	10,02 ± 1,03	9,92 ± 1,2	14,08 ± 7,16	13,8 ± 6,4	11,36 ± 3,0
	P	> 0,05			< 0,05		
Tiểu cầu (G/L)	Trung bình	368,50 ± 126,54	308,80 ± 76,84	292,16 ± 70,41	504,28 ± 166,46	408,9 ± 135,01	399,67 ± 108,58
	P	> 0,05			< 0,05		
CRP (mg/L)	Trung bình	24,93 ± 17,26	10,37 ± 7,33	7,75 ± 4,61	55,03 ± 38,74	30,1 ± 56,5	14,41 ± 8,7
	P	< 0,05			< 0,05		
Tốc độ máu lắng (mm/h)	Trung bình	47,02 ± 26,80	24,20 ± 13,17	18,82 ± 8,54	85,54 ± 28,82	45,82 ± 24,2	33,31 ± 13,99
	P	< 0,05			< 0,05		
C3 (g/l)	Trung bình	1,15 ± 0,29	1,02 ± 0,28	0,96 ± 0,32	1,38 ± 0,29	1,23 ± 0,37	1,12 ± 0,38
	P	> 0,05			< 0,05		
C4 (g/l)	Trung bình	0,20 ± 0,11	0,14 ± 0,18	0,14 ± 0,19	0,29 ± 0,18	0,19 ± 0,15	0,22 ± 0,28
	P	> 0,05			> 0,05		

Nhận xét: về sự thay đổi của một số chỉ số viêm tại T(0), T(6), T(12):

- Thể ít khớp: CRP, tốc độ máu lắng giảm có ý nghĩa ($p < 0,05$). Nhưng không có thay đổi về chỉ số Hb, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu, C3, C4.

- Thể đa khớp: CRP, tốc độ máu lắng, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu, C3 giảm có ý nghĩa ($p < 0,05$). Nhưng không có sự thay đổi về Hb, C4.

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

Bảng 3.22. Đặc điểm yếu tố RF, kháng thể kháng CCP, 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)

Nhận xét:

- Tỷ lệ RF (+): chiếm 19,6%, trong đó thể viêm đa khớp RF (+): 100%, một trường hợp thuộc thể viêm khớp không phân loại.

- Thể đa khớp RF (+) chỉ có 10% bệnh nhân có kháng thể kháng CCP (+). Kháng thể kháng CCP (+) hoàn toàn không gặp ở thể khác.

- Kháng thể ANA chỉ (+) ở thể viêm ít khớp với tỷ lệ thấp 4,3% .

- HLA – B 27(+) ở 75% số bệnh nhân của thể viêm điểm bám gân và gặp ở 1 trường hợp của thể viêm khớp không phân loại.

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

Ghi chú: Nồng độ IL6 và TNF chỉ được đánh giá trên 32 bệnh nhân của thể viêm đa khớp RF(+) và viêm đa khớp RF (-) có hoạt tính bệnh cao tại T(0) (dựa theo số kit của hãng)

- Nồng độ (IL6, TNF α) trong huyết thanh nhóm bệnh nhân viêm đa khớp RF (-)/RF (+) tại T(0), T(12) và nhóm chứng

Bảng 3.23. Nồng độ IL6 và TNF α trong huyết thanh nhóm trẻ viêm đa khớp tại T(0), T(12) và so sánh với nhóm trẻ khỏe

Cytokine	Nhóm NC	Nhóm chứng	Nhóm viêm đa khớp tại T(0)	Nhóm viêm đa khớp tại T(12)	P
		(1) (n = 18)	(2) (n = 32)	(3) (n=32)	
IL 6 ($\bar{X} \pm SD$)		2,69 \pm 1,81	185,56 \pm 297,95	48,53 \pm 104,65	(1)(2) < 0,05 (1) (3) < 0,05 (2) (3) < 0,05
TNF α ($\bar{X} \pm SD$)		12,05 \pm 5,07	204,1 \pm 296,35	170,22 \pm 256,09	(1) (2) < 0,05 (1) (3) < 0,05 (2) (3) > 0,05

Nhận xét:

Nồng độ IL6 và TNF α trong huyết thanh nhóm bệnh nhân viêm đa khớp giai đoạn bệnh hoạt động cao tại T (0) và tại T (12) đều tăng cao hơn so với nhóm trẻ khỏe. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

3.2.6. Mối liên quan giữa nồng độ (IL6, TNF α) huyết thanh của các bệnh nhân nhóm viêm đa khớp với các biểu hiện của phản ứng viêm tại T (0).

- Liên quan về nồng độ của IL6 huyết thanh nhóm trẻ viêm đa khớp với biểu hiện sốt, với CRP, tốc độ máu lắng tại thời điểm T(0)

Bảng 3.24. Liên quan của IL6 với dấu hiệu sốt, CRP, tốc độ máu lắng

		IL6		OR (95% CI)	P
		IL6 tăng n = 27	IL6 không tăng n = 5		
Sốt	Có	22	1	15,55 (1,221 – 904,3)	< 0,05
	Không	5	4		
CRP	Tăng	25	1	38,15 (2,53 – 2552)	< 0,005
	Không tăng	2	4		
Tốc độ máu lắng	Tăng	26	2	30,13 (1,688 – 2119)	< 0,05
	Không tăng	1	3		

Nhận xét: nồng độ IL6 huyết thanh nhóm trẻ viêm đa khớp tại T(0) tăng tương quan với biểu hiện sốt, với mức tăng của CRP, tốc độ máu lắng với OR tương ứng là: 15,55 (1,221 – 904,3); 38,15 (2,53 – 2552); 30,13 (1,688 – 2119), sự khác biệt có ý nghĩa $p < 0,05$.

- Liên quan về nồng độ của TNF α trong huyết thanh nhóm trẻ viêm đa khớp với biểu hiện sốt, với CRP, tốc độ máu lắng tại thời điểm T(0)

Bảng 3.25. Liên quan về nồng độ TNF α với CRP, tốc độ máu lắng tại T (0)

Chi số Viêm		TNF α	TNF α tăng n = 29	TNF α không tăng n = 3	OR (95% CI)	P
CRP	Tăng		25	1	11,01 (0,4758 – 765,5)	> 0,05
	Không tăng		4	2		
Tốc độ máu lắng	Tăng		27	1	0,37 – 16,89 (0,21 – 27,89)	> 0,05
	Không tăng		2	2		
Sốt	Có		22	1	5,857 (0,27 – 387,2)	> 0,05
	Không		7	2		

Nhận xét: nồng độ TNF α huyết thanh nhóm trẻ viêm đa khớp tăng tại T(0) nhưng không tương quan với sốt, mức tăng của CRP, tốc độ máu lắng với OR tương ứng là: 11,01 (0,4758 – 765,5); 0,37 – 16,89 (0,21 – 27,89); 5,857 (0,27 – 387,2) p > 0,05.

• Liên quan về nồng độ IL6 và TNF α huyết thanh nhóm trẻ viêm đa khớp với CRP và tốc độ máu lắng thời điểm T (12)

- Liên quan về nồng độ IL6 huyết thanh với CRP, tốc độ máu lắng tại T(12)

Bảng 3.26. Liên quan giữa nồng độ IL6 huyết thanh với CRP, tốc độ máu lắng tại thời điểm T (12)

Chi số viêm		IL6		OR (95% CI)	P
		Tăng n = 18	Không tăng n= 14		
CRP	Tăng	16	4	17,57 (2,46 – 228,7)	< 0,005
	Không tăng	2	10		
Tốc độ máu lắng	Tăng	17	8	11,73 (1,14 – 619,9)	< 0,05
	Không tăng	1	6		

Nhận xét: tại T(12): nồng độ IL6 huyết thanh nhóm trẻ viêm đa khớp vẫn còn tăng liên quan với mức tăng của CRP và tốc độ máu lắng với OR tương ứng là: 17,57 (2,46 – 228,7); 11,73 (1,14 – 619,9). Sự khác biệt có ý nghĩa $p < 0,05$.

- Liên quan giữa nồng độ TNF α huyết thanh với CRP, tốc độ máu lắng tại T (12)

Bảng 3.27. Liên quan giữa nồng độ TNF α huyết thanh với CRP, tốc độ máu lắng tại T (12)

TNF α		Tăng n = 26	Không tăng n= 6	OR (95% CI)	P
Chỉ số viêm	Tăng	19	1	12,37 (1,116 – 674,5)	< 0,05
	Không tăng	7	5		
CRP	Tăng	21	4	2,045 (0,1462 – 19,98)	> 0,05
	Không tăng	5	2		

Nhận xét: Tại T(12), nồng độ TNF α huyết thanh nhóm trẻ viêm đa khớp còn tăng có tương quan với CRP, nhưng không tương quan với tốc độ máu lắng, với OR tương ứng là 12,37 (1,116 – 674,5); 2,045 (0,1462 – 19,98).

3.2.7. Liên quan về nồng độ IL6, TNF α huyết thanh với hoạt tính bệnh của các bệnh nhân thể viêm đa khớp tại thời điểm T(12)

Bảng 3.28. Liên quan của IL6, TNF α với hoạt tính bệnh ở thời điểm T(12)

Hoạt tính bệnh		Bệnh hoạt động (1) (n = 26)	Bệnh không hoạt động (2) (n= 6)	P
Cytokine tại T12	$\bar{X} \pm SD$	67,22 \pm 118,93	2,49 \pm 1,19	> 0,05
	Tăng (n, %)	18 (100)	0 (0)	
IL 6 chung	$\bar{X} \pm SD$	276,48 \pm 342,69	13,27 \pm 4,76	> 0,05
	Tăng (n, %)	21 (80,8)	5 (83,3)	

Nhận xét: Tại thời điểm T(12):

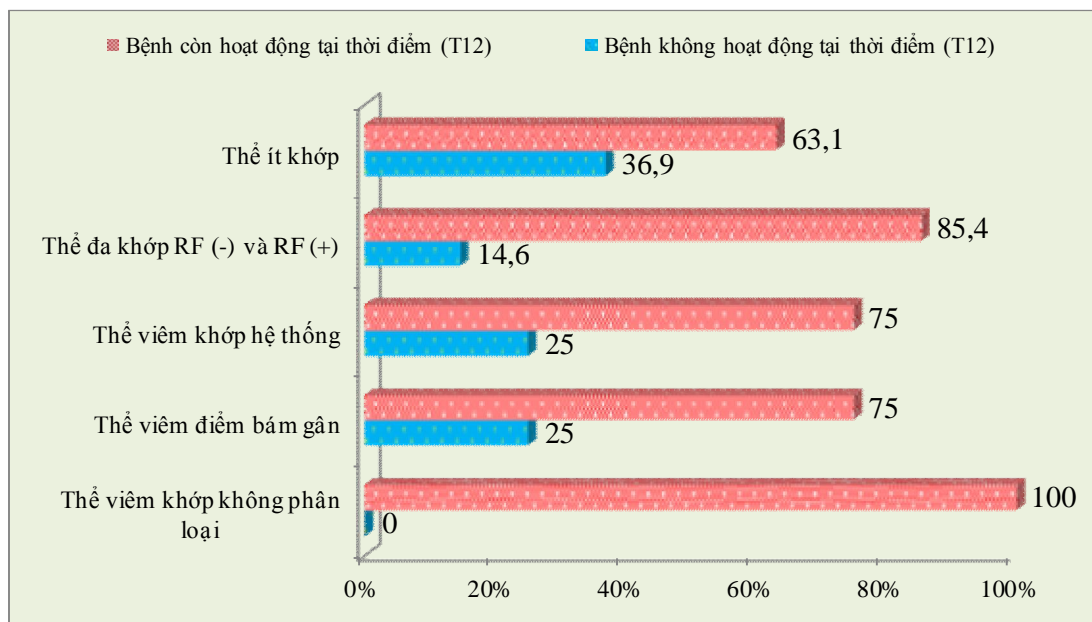
- Không có bệnh nhân nào trong nhóm đạt bệnh không hoạt động có nồng độ IL6 huyết thanh còn tăng. Trên 80% số bệnh nhân bệnh không hoạt động và còn hoạt động vẫn còn tăng giá trị của TNF α huyết thanh.

- Nồng độ IL6 và TNF α trong huyết thanh của nhóm bệnh nhân đạt bệnh không hoạt động giảm hơn so với nhóm bệnh hoạt động. Nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa với $p > 0,05$.

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

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

- Tỷ lệ đạt bệnh không hoạt động trên từng thể bệnh của nhóm nghiên cứu



Biểu đồ 3.17. Tỷ lệ đạt bệnh không hoạt động của từng thể bệnh

Nhận xét: Tỷ lệ đạt bệnh không hoạt động của thể viêm ít khớp chiếm tỷ lệ cao nhất: 36,9%.

- Đặc điểm tiên lượng bệnh không hoạt động của các thể lâm sàng

Bảng 3.29. Đặc điểm tiên lượng bệnh không hoạt động của các thể lâm sàng

Tiên lượng	Bệnh không hoạt động T12		Bệnh hoạt động T12		p
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
Các đặc điểm					
Tuổi khởi bệnh	27	7,42 ± 4,18	77	6,15 ± 3,84	> 0,05
Tuổi chẩn đoán	27	7,86 ± 4,51	77	7,02 ± 4,18	> 0,05
Thời gian phát hiện bệnh	27	4,58 ± 7,90	77	10,66 ± 13,50	< 0,05
Giới: nữ/nam	27	14/13	77	35/42	> 0,05

Tại T(12) có 3 bệnh nhân bỏ theo dõi nên tổng số chỉ còn lại 104 bệnh nhân

Nhận xét: Thời gian phát hiện bệnh ngắn < 5 tháng thì khả năng đạt bệnh không hoạt động tại T (12) cao hơn so với nhóm có thời gian phát hiện bệnh dài. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Tiên lượng về hoạt tính bệnh dựa trên các đặc điểm của thể viêm ít khớp

Bảng 3.30. Tiên lượng về hoạt tính bệnh dựa trên đặc điểm của thể viêm ít khớp

Các đặc điểm tại T(0)		Bệnh hoạt động tại T(12)	Bệnh không hoạt động tại T(12)	P
Giới	Nam	14	10	> 0,05
	Nữ	15	7	
Tuổi khởi bệnh ($\bar{X} \pm SD$)		4,43 ± 2,99	6,86 ± 3,94	< 0,005
Tuổi chẩn đoán ($\bar{X} \pm SD$)		5,06 ± 3,21	7,15 ± 4,14	< 0,01
Thời gian phát hiện bệnh (tháng) ($\bar{X} \pm SD$)		8,52 ± 10,67	3,64 ± 5,91	< 0,01
Số khớp viêm ($\bar{X} \pm SD$)		1,96 ± 0,92	1,18 ± 0,39	< 0,01
VAS (1) ($\bar{X} \pm SD$)		3,18 ± 1,33	2,47 ± 1,62	< 0,05
CRP ($\bar{X} \pm SD$)		32,61 ± 17,65	13,39 ± 6,70	< 0,01
Tốc độ máu lắng giờ đầu		55,46 ± 27,61	34,47 ± 20,24	< 0,01
C3 ($\bar{X} \pm SD$)		1,22 ± 0,32	1,03 ± 0,17	> 0,05
C4 ($\bar{X} \pm SD$)		0,20 ± 0,10	0,17 ± 0,12	> 0,05

Nhận xét:

Các yếu tố như tuổi khởi bệnh > 7 tuổi, thời gian phát hiện bệnh < 4 tháng, số khớp viêm < 2 khớp, điểm đánh giá đau theo VAS < 3 điểm, CRP < 15 mg/l, tốc độ máu lắng < 40 mm/h là những chỉ số có giá trị tiên lượng về khả năng đạt bệnh không hoạt động của các bệnh nhân thể viêm ít khớp. Sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$ so với nhóm đối diện.

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

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

Tại T(12) có 2 bệnh nhân thể viêm đa khớp bỏ theo dõi nên thể đa khớp chỉ còn lại 41 bệnh nhân

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tại T(0)	Bệnh hoạt động tại T(12) (n=35)	Bệnh không hoạt động tại T(12) (n = 6)	P
Tuổi khởi bệnh			
≤ 5 tuổi	16	3	> 0,05
> 5 tuổi	19	3	
Thời gian phát hiện bệnh (tháng) ($\bar{X} \pm SD$)	10,66 ± 13,50	4,58 ± 7,90	< 0,05
Giới			
Nam (16)	16	0	> 0,05
Nữ (25)	19	6	
Số khớp viêm trung bình ($\bar{X} \pm SD$)			
	10,28 ± 2,54	7,67 ± 2,58	< 0,05
Đặc điểm viêm khớp			
Viêm khớp đối xứng (n,%)	25	2	> 0,05
Viêm khớp không đối xứng (n,%)	10	4	
RF + (n,%)	18	1	> 0,05
RF (-) (n,%)	17	5	
Anti CCP (+) (n,%)	2	0	> 0,05
Anti CCP (-) (n,%)	33	6	

Nhận xét:

Nhóm bệnh nhân đạt bệnh không hoạt động liên quan với thời gian phát hiện bệnh < 5 tháng và số khớp viêm < 10 khớp so với nhóm bệnh còn hoạt động. Sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$.

- *Tiên lượng về hoạt tính bệnh của thể viêm đa khớp dựa trên chỉ số CRP và tốc độ máu lắng*

Bảng 3.32. Tiên lượng về hoạt tính bệnh của thể viêm đa khớp dựa trên CRP, tốc độ máu lắng

Tại T(12) có 2 bệnh nhân thể viêm đa khớp bỏ theo dõi nên thể đa khớp chỉ còn lại 41 bệnh nhân

Hoạt tính bệnh tại T(12) CRP, tốc độ máu lắng tại T(6)	Bệnh không hoạt động (n = 35)	Bệnh hoạt động (n = 6)	OR	95% CI	P
T (6)					
CRP < 20 (mg/l)	4	14	3	0,36 – 36,41	> 0,05
CRP ≥ 20 (mg/l)	2	21			
CRP < 10 (mg/l)	5	10	12,5	1,11– 614,01	< 0,05
CRP ≥ 10 (mg/l)	1	25			
Tốc độ máu lắng < 40 mm/h	4	10	5	0,58 – 60,83	> 0,05
Tốc độ máu lắng ≥ 40mm/h	2	25			
Tốc độ máu lắng < 20mm/h	5	8	16,88	1,45– 826,42	< 0,01
Tốc độ máu lắng ≥ 20mm/h	1	27			

Nhận xét: Tại T(6)

- Bệnh nhân có CRP < 10 mg/L khả năng đạt bệnh không hoạt động cao gấp 12,5 lần so với nhóm bệnh nhân có CRP ≥ 10 mg/L, với OR tương ứng là 12,5 (95% CI : 1,11 – 604,01). Sự khác biệt có ý nghĩa với p < 0,05.
- Bệnh nhân có tốc độ máu lắng giờ đầu < 20 mm/h có khả năng đạt bệnh không hoạt động cao gấp 16,88 lần so với nhóm bệnh nhân có tốc độ máu lắng ≥ 20 mm/h, với OR tương ứng là 16,88 (95% CI: 1,45 – 826,42). Sự khác biệt có ý nghĩa với p < 0,05.

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

- Liên quan của yếu tố RF với một số đặc điểm của thể viêm đa khớp

Bảng 3.33. Liên quan của yếu tố RF với đặc điểm của thể viêm đa khớp

Tính chất khớp viêm tại T(0)	Thể bệnh			P
	Chung (n = 43)	RF (-) (n = 23)	RF (+) (n = 20)	
Số khớp viêm trung bình	7,98 ± 2,81	7,38 ± 1,88	8,70 ± 3,54	< 0,05
Viêm 5 – 10 khớp	26 (60,5)	19 (82,6)	7 (35,0)	< 0,05
Viêm > 10 khớp	17 (39,5)	4 (17,4)	13 (65,0)	< 0,05
Viêm khớp đối xứng	27 (62,8)	11 (47,8)	16 (80,0)	< 0,05

Nhận xét: Thể viêm đa khớp RF (+) có số khớp tổn thương cao hơn và tỷ lệ viêm khớp đối xứng tăng cao hơn so với thể viêm đa khớp RF (-). Sự khác biệt này có ý nghĩa với $p < 0,05$.

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

Bảng 3.34. Liên quan của RF với tổn thương hủy khớp trên XQ

Tại T(12) có 2 bệnh nhân thể viêm đa khớp bỏ theo dõi nên thể đa khớp chỉ còn lại 41 bệnh nhân

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

Nhận xét:

Nhóm viêm đa khớp RF (+) có nguy cơ hủy khớp trên XQ gấp 13,75 lần so với nhóm viêm đa khớp RF (-) với OR tương ứng: 13,75 (95% CI: 2,47 – 76,41). Sự khác biệt này có ý nghĩa $p < 0,05$.

- Liên quan của tổn thương hủy khớp với đặc điểm của thể viêm đa khớp

Bảng 3.35. Liên quan của tổn thương hủy khớp với đặc điểm viêm đa khớp

Tại T(12) có 2 bệnh nhân thể viêm đa khớp bỏ theo dõi nên thể đa khớp chỉ còn lại 41 bệnh nhân

Tổn thương XQ Đặc điểm khi vào viện	Hủy khớp (n = 13)	Không hủy khớp (n= 28)	Chung (N = 41)	P
Tuổi khởi bệnh ($\bar{X} \pm SD$) (tuổi)	8,1 ± 3,3	6,3 ± 4,5	6,92 ± 4,80	< 0,05
Thời gian phát hiện bệnh (tháng) ($\bar{X} \pm SD$)	10,38 ± 8,21	4,73 ± 3,51	9,17 ± 5,72	< 0,05
CRP ($\bar{X} \pm SD$)	53,55 ± 22,19	40,05 ± 37,26	49,79 ± 33,04	> 0,05
Máu lắng ($\bar{X} \pm SD$)	80,82 ± 29,27	80,96 ± 30,24	80,93 ± 29,57	> 0,05
Vị trí tổn thương khớp cổ tay (n, %)	11 (84,6)	18 (64,3)	29 (70,7)	> 0,05
RF (+) (n,%)	11 (84,6)	8 (28,6)	19 (46,3)	< 0,05
CCP (+) (n,%)	2 (15,4)	0 (0)	2 (4,9)	--

Nhận xét: Tổn thương hủy khớp trên XQ liên quan với tuổi khởi bệnh > 8 tuổi, thời gian phát hiện bệnh > 10 tháng và yếu tố RF (+) so với nhóm không có hủy khớp. Sự khác biệt này có ý nghĩa với $p < 0,05$.

Chương 4

BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 107 bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp tự phát thiếu niên theo tiêu chuẩn của hội thấp khớp học quốc tế chúng tôi có được kết quả sau:

4.1. Nhận xét về đặc điểm lâm sàng từng thể bệnh VKTPTN theo phân loại của ILAR

4.1.1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu và phân loại từng thể lâm sàng của bệnh theo ILAR

VKTPTN là bệnh ít được mô tả ở Việt Nam. Đây là một nhóm các bệnh thấp khớp của trẻ em đại diện cho một trong những bệnh mãn tính và cũng là một bệnh thấp khớp phổ biến nhất ở trẻ em. Căn bệnh này có phân phối trên toàn cầu [90] nhưng khác nhau giữa các chủng tộc. Theo tiêu chuẩn của hội thấp khớp học quốc tế (ILAR) chẩn đoán VKTPTN dựa trên các biểu hiện của viêm từ một khớp trở lên, kéo dài trên 6 tuần, ở trẻ dưới 16 tuổi, đã được loại trừ các tác nhân khác gây viêm khớp. Hội thấp khớp học quốc tế (ILAR) đã đưa ra cách phân loại bệnh VKTPTN theo 7 thể lâm sàng, và phân loại này của ILAR trong những năm gần đây đã được sử dụng trên toàn thế giới, giúp xác định đặc điểm lâm sàng của bệnh ở những quần thể khác nhau, tại các quốc gia khác nhau.

Thực tế từ các nghiên cứu trên thế giới cho biết có rất ít sự đồng thuận về một tỷ lệ chính xác của bệnh [91]. Tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ mắc chung của bệnh có sự khác biệt rất lớn giữa các khu vực trên thế giới, do tính chất của bệnh gồm nhiều thể lâm sàng không đồng nhất, nguyên nhân gây bệnh gồm nhiều yếu tố, trong đó có ảnh hưởng bởi gen và yếu tố môi trường [90]. Bệnh có những biểu hiện lâm sàng khác nhau giữa các chủng tộc, phần nào đã nói lên căn nguyên gây bệnh, đặc biệt là sự khác nhau giữa các thể lâm sàng của bệnh thay đổi giữa các vùng miền trên thế giới và trên các quần thể khác nhau [92].

Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu về tỷ lệ mắc chung của bệnh này. Nghiên cứu của chúng tôi dựa trên tiêu chuẩn phân loại các thể lâm sàng của bệnh theo tiêu chuẩn của hội thập khớp học quốc tế (ILAR), với kết quả phân bố theo các thể lâm sàng gồm có: thể viêm ít khớp có 46/107 bệnh nhân chiếm (43%), thể viêm đa khớp RF (-) có 23/107 bệnh nhân (chiếm 21,5%), viêm đa khớp RF (+) có 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 là 2/107 (1,9%). Chúng tôi chưa gặp bệnh nhân nào thuộc thể viêm khớp vảy nến.

Nghiên cứu bệnh VKTPTN từ các nước ngoài Châu Âu và Bắc Mỹ cho thấy thể lâm sàng phổ biến của VKTPTN là thể viêm ít khớp (chiếm 30% - 60%), với độ tuổi hay gặp là 2 – 4 tuổi. Các báo cáo từ các nước phương Tây cho biết tỷ lệ mắc thể viêm điểm bám gân thấp hơn (7 -13 %), nhưng đây lại là thể lâm sàng phổ biến ở châu Á, dựa trên các nghiên cứu của Đài Loan, Canada và Ấn Độ. Trong khi người Mỹ gốc Phi hoặc gốc Mỹ lại có nhiều khả năng mắc VKTPTN thể viêm đa khớp RF (+), với triệu chứng khởi phát thường gặp lúc 6 – 12 tuổi [90].

Tại Ấn Độ, Aggarwal và các đồng nghiệp báo cáo thể viêm ít khớp thì tương đối hiếm, điều này trái ngược với các nghiên cứu ở châu Âu và Bắc Mỹ (theo Hsin-Hui Yu 2013) [90]. Shen CC và cs tại Đài Loan nhận xét thể viêm điểm bám gân là thể chiếm tỷ lệ tương đối cao ở cộng đồng người Trung Quốc so với các nước phương Tây [93], với tỷ lệ mắc thể viêm điểm bám gân chiếm 37,4% và 32,3% HLA- B27 dương tính [93]. Đây được xem là thể lâm sàng phổ biến nhất trên trẻ em người Trung Hoa, là thể khởi phát muộn và hầu hết gặp ở trẻ trai. Điều này giải thích một phần tại sao tỷ lệ trẻ trai gặp nhiều hơn trẻ gái [90].

Một nghiên cứu ở Canada cho rằng thể viêm điểm bám gân chiếm tỷ lệ (24%) và tỷ lệ mắc thể viêm ít khớp thì thấp hơn khi quan sát các trẻ VKTPTN châu Á (Oen K. 2010) [94]. Nhưng ở Nhật Bản, viêm khớp thiếu niên khởi phát thể hệ thống lại là thể lâm sàng phổ biến nhất. Còn ở các tiểu

vuông quốc Ả Rập, thể lâm sàng phổ biến nhất lại là thể viêm đa khớp. Nghiên cứu ở Pakistan: 51,6% bệnh nhân thuộc thể viêm đa khớp, và 44% bệnh nhân thuộc thể viêm ít khớp [92].

Chúng tôi cũng nhận thấy rằng bệnh có sự phân bố khác nhau như vậy có thể là bởi vì lý do thứ nhất: các nghiên cứu từ Ấn Độ, Đài Loan là những nghiên cứu tiến hành tại bệnh viện trong khi các nghiên cứu ở các nước phương Tây lại là những nghiên cứu ở cộng đồng. Lý do thứ hai thể viêm đa khớp là một thể lâm sàng phức tạp, có nhiều biến chứng bệnh nhân thường phải vào các cơ sở của các bệnh viện lớn thuộc các trường đại học để điều trị làm cho tỷ lệ viêm đa khớp chiếm phần lớn trong các nghiên cứu tại bệnh viện. Điều đáng quan tâm khác là trong các nghiên cứu ở cộng đồng của các nước đang phát triển thì tỷ lệ thể viêm ít khớp lại tương đương hoặc nhiều hơn thể viêm đa khớp [94].

Nghiên cứu của chúng tôi, thể viêm ít khớp là thể hay gặp nhất, sau đó là thể viêm đa khớp, thể viêm điểm bám gân cũng là một thể không hiếm gặp chiếm 11,2%. So sánh với các tác giả khác thì thể viêm điểm bám gân trong nghiên cứu của Kate chiếm tỷ lệ (23%), sau nghiên cứu của Ấn Độ (36%). Tỷ lệ này cao hơn nhiều so với các nghiên cứu về bệnh VKTPTN thể viêm điểm bám gân được báo cáo ở Anh gần đây (7%) và ở Thổ Nhĩ Kỳ (10,3%) [74]. 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 là một nghiên cứu được tiến hành tại bệnh viện và hầu hết các bệnh nhân VKTPTN mới khởi phát bệnh đều được vào viện để theo dõi chẩn đoán và điều trị. Có thể vì lý do đó nên chúng tôi thấy rằng thể viêm ít khớp theo nghiên cứu của chúng tôi cũng chiếm tỷ lệ cao nhất (43%).

** Đặc điểm về giới tính*

Trên 107 bệnh nhân VKTPTN trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân nữ là 50/107 tổng số bệnh nhân (chiếm 46,7%), bệnh nhân nam: 57/107 tổng số bệnh nhân (chiếm 53,3%). Tỷ lệ nam/nữ: 1,14/1. Năm 2010, H. M. Albers đã nghiên cứu trên 146 bệnh nhân VKTPTN, tác giả cho biết tỷ lệ

mắc bệnh của nữ chiếm 68,8% [95]. Nghiên cứu năm 2013 của Samia Naz trên 185 bệnh nhân VKTPTN ở Pakistan thì tỷ lệ nữ mắc bệnh nhiều hơn chiếm tỷ lệ 50,3% [92]. Nghiên cứu ở Băng La Det và Ấn Độ về bệnh VKTPTN, cho thấy tỷ lệ mắc bệnh của trẻ trai chiếm phần lớn, nhưng nghiên cứu ở Canada và Tây Ban Nha thì trẻ gái lại chiếm tỷ lệ nhiều hơn [94].

Ngoài ra nghiên cứu về trẻ em VKTPTN ở châu Á khác với các trẻ da trắng với biểu hiện chủ yếu ở trẻ trai, tuổi khởi bệnh muộn hơn và khác nhau giữa các thể lâm sàng [96]. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả ở châu Á, với tỷ lệ mắc bệnh của trẻ trai gặp nhiều hơn trẻ gái nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên tỷ lệ về giới còn khác nhau giữa các thể lâm sàng của bệnh. Riêng thể viêm khớp hệ thống chúng tôi gặp 4 bệnh nhân đó đều là các trẻ trai, thể viêm điểm bám gân với tỷ lệ của trẻ trai chiếm 100%. Điều này đã giải thích tại sao tỷ lệ mắc bệnh của trẻ trai cao hơn trẻ gái trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi.

**Đặc điểm về tuổi của các đối tượng nghiên cứu:*

Một đặc điểm khác cũng được quan tâm là tuổi của nhóm bệnh nhân VKTPTN. Nghiên cứu của chúng tôi lứa tuổi hay gặp nhất tại thời điểm nghiên cứu là nhóm trẻ trên 5 tuổi (chiếm 70,1) cao hơn hẳn so với nhóm trẻ dưới 5 tuổi 29,9%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$.

Tuổi của các bệnh nhân VKTPTN tại thời điểm nghiên cứu cũng là thời điểm bệnh nhân bắt đầu được chẩn đoán theo chúng tôi còn phụ thuộc vào từng thể lâm sàng khác nhau của bệnh. Còn tác giả Saminaz ở Pakistan, thì thấy rằng tuổi được chẩn đoán trung bình là $10,45 \pm 3,55$ (tuổi). Bệnh nhân ít tuổi nhất là trẻ 1 tuổi và bệnh nhân lớn tuổi nhất là trẻ 16 tuổi. Ngoài ra theo phân bố của các đối tượng nghiên cứu theo từng nhóm tuổi, thì nhóm trẻ dưới 5 tuổi có 16 bệnh nhân (chiếm 8,6%), tuổi từ 5-10 có 56 bệnh nhân (30,3%), 100 bệnh nhân (chiếm 54,1%) là số bệnh nhân từ 10-15 tuổi và 13 bệnh nhân (chiếm 7%) là số trẻ trên 15 tuổi [92].

Tuổi khởi bệnh của các trẻ VKTPTN thay đổi từ 1 đến 16 tuổi, với số tuổi trung bình là: $6,59 \pm 4,31$ tuổi, và cũng thay đổi khác nhau tùy theo từng thể

lâm sàng của bệnh. Tuổi khởi bệnh của các bệnh nhân VKTPTN theo từng thể lâm sàng của chúng tôi như sau: thể ít khớp với tuổi khởi bệnh thấp nhất là: $5,34 \pm 3,51$; thể đa khớp RF (+): $6,89 \pm 3,20$, thể đa khớp RF (-): $5,79 \pm 4,18$; thể viêm khớp hệ thống: $7,44 \pm 3,69$; thể viêm điểm bám gân có tuổi khởi bệnh cao nhất: $10,30 \pm 3,27$, thể viêm khớp không phân loại là $8,0 \pm 7,07$ tuổi.

Về tuổi khởi bệnh theo nghiên cứu của Ellen Nordal thì thể viêm ít khớp với tuổi khởi bệnh trung bình là 4,9 (2,2-8,5); thể hệ thống: 4,7 (2,2-6,4); thể viêm đa khớp RF (-): 4,8 (2,3 -8,5); thể viêm đa khớp RF (+): 11,7 (9,5 -13,2); thể viêm điểm bám gân: 10,5 (8,6 – 12,3); thể viêm khớp không phân loại: 8,1 (3,5 -11,9) [9].

Tác giả Mohammad cho biết tuổi khởi bệnh của các trẻ VKTPTN ở Băng La Det thường gặp ở trẻ lớn trừ thể viêm khớp hệ thống [96].

Tham khảo nghiên cứu của Kimme L. Hyrich [97] và James Chipeta [98] về bệnh VKTPTN với tỷ lệ mắc bệnh của nam/nữ, tuổi khởi bệnh và tuổi được chẩn đoán của các bệnh nhân VKTPTN theo các thể lâm sàng như sau:

Thể lâm sàng theo ILAR	Kimme L. Hyrich 2010 [97]			James Chipeta 2013 [98]		
	Tỷ lệ nữ n (%)	Tuổi khởi bệnh	Tuổi chẩn đoán	Nữ: Nam	Tuổi khởi bệnh	Tuổi chẩn đoán
Các thể	476 (64)	6,6	7,6	1.2:1	8.70 ± 5.00	11.3 ± 5.8
Thể viêm khớp hệ thống	32 (76%)	6,4	6,7	1:1.2	6 ± 4.3	8 ± 4.00
Viêm ít khớp tồn tại	225 (64)	5.5 (2.4, 9.8)	6.5 (3.1, 10.8)	1:1.1	6.6 ± 4.3	8.1 ± 4.7
Viêm ít khớp mở rộng	23 (72)	4.3 (1.9, 8.4)	5.3 (2.7, 9.4)			
Viêm đa khớp RF (-)	110 (74)	5.8 (2.2, 9.4)	7.5 (3.3, 10.6)	1.7:1	10.70 ± 3.4	12.89 ± 3.8
Viêm đa khớp RF (+)	21 (91)	11.4 (9.1, 13.4)	12.2 (9.9, 14.8)	9:0	11.0 ± 4.5	16.0 ± 7.0
Viêm điểm bám gân	6 (12)	11.8 (10.1, 13.1)	11.8 (10.1, 13.1)	1:4	10.9 ± 4.8	17.8 ± 4.2
Viêm khớp vảy nến	40 (66)	9.8 (4.3, 11.6)	11 (5.7, 13)	NA	13	9
Thể không phân loại	19 (63)	7.1 (2.7, 9.8)	8.9 (5.8, 10.9)	--	--	--

**Về thời gian phát hiện bệnh*

Viêm khớp thiếu niên ở trẻ em khác với viêm khớp dạng thấp ở người lớn, ước tính 50% – 70% trẻ em bệnh vẫn tiếp tục hoạt động khi trẻ đã bước sang tuổi trưởng thành, cho nên trẻ mắc bệnh này rất cần được phát hiện sớm để điều trị kịp thời nhằm ngăn chặn những tổn thương khớp không thể phục hồi. Thầy thuốc cũng không nên cho rằng viêm khớp thiếu niên là một bệnh tự giới hạn khi trẻ lớn lên [99]. Nghiên cứu của chúng tôi thời gian phát hiện bệnh trung bình là $8,89 \pm 12,42$ tháng. Thời gian này ngắn nhất chúng tôi gặp trên các trẻ thuộc thể viêm khớp hệ thống ($1,05 \pm 0,02$ tháng), dài nhất chúng tôi gặp là thể viêm điểm bám gân $14,02 \pm 22,89$ tháng. Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu nước ngoài. Theo tác giả N. Adib, thời gian trung bình từ khi bắt đầu có triệu chứng lâm sàng đến khi có chẩn đoán là 4,6 tháng. Tuy nhiên có đến 108 trẻ (chiếm 21%) có thời gian phát hiện bệnh trên 1 năm. Thời gian phát hiện bệnh ngắn nhất gặp ở các trẻ viêm khớp thể hệ thống (1,6 tháng), và dài nhất là thể viêm điểm bám gân với thời gian trung bình là 8,6 tháng [99].

Có lẽ thể viêm khớp hệ thống với nhiều biểu hiện lâm sàng rầm rộ ảnh hưởng đến tình trạng sức khỏe toàn thân nên bệnh nhân thường phải đến viện sớm. Trái lại thể viêm điểm bám gân thường gặp ở trẻ lớn, biểu hiện lâm sàng chỉ gây ảnh hưởng tại khớp chứ không có những triệu chứng toàn thân, bệnh nhân thường bắt đầu với triệu chứng đau ở các điểm bám gân, nên thường chẩn đoán nhầm với đau lưng hay bong gân trước khi đến gặp bác sỹ chuyên khoa.

Thời gian phát hiện bệnh cũng là một yếu tố quan trọng trong tiên lượng bệnh, bởi vì nếu được chẩn đoán sớm trẻ sẽ được điều trị sớm để ngăn chặn kịp thời những tổn thương khớp trước khi xuất hiện hủy khớp.

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

Nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ mắc bệnh theo giới của các bệnh nhân thể viêm ít khớp không có sự khác biệt với nam chiếm 52,2%, nữ: 47,8%, tỷ lệ nam/nữ: 1,1/1. So sánh với nghiên cứu của tác giả Thanh Lan thì tỷ lệ mắc bệnh của nam và nữ trên các bệnh nhân thuộc thể viêm ít khớp là 53/39 ca [17]. Nghiên cứu của Ellen Nordal ở các nước Bắc Âu trên 440 bệnh nhân (2011) cho biết tỷ lệ mắc bệnh theo giới tính khác nhau tùy từng thể lâm sàng, thể viêm ít khớp thì tỷ lệ mắc bệnh của trẻ gái chiếm 69,3% [9], Kimme L. Hyrich 2010 tỷ lệ trẻ nữ của nhóm viêm ít khớp chiếm 64% [97]. Theo Mohamad thì tỷ lệ nam/nữ ở nhóm trẻ Băng La Đet là 2,5/1, Ấn Độ 1/1,4, Canada: 4/10 [96]. James Chipeta 2013 cho biết tỷ lệ nữ/nam của thể viêm ít khớp ở châu Phi là 1/1,1 [98].

Ngoài ra chúng tôi thấy rằng tuổi khởi bệnh của các trẻ viêm khớp thể ít khớp ở nhóm trẻ dưới 5 tuổi và trên 5 tuổi không có sự khác biệt, trung bình là $5,34 \pm 3,51$ tuổi. Nghiên cứu của một số tác giả khác thì tuổi khởi bệnh của các trẻ VKTPTN thay đổi từ 1 đến 16 tuổi. Tuổi khởi bệnh của thể viêm ít khớp theo nghiên cứu của Ellen Nordal trung bình là 4,9 (2,2 – 8,5) [9], Mohammad ở Băng La Đet là 8,4 tuổi, nghiên cứu tại Ấn Độ là 10 tuổi [96], còn ở Canada tuổi khởi bệnh trung bình của thể bệnh này là 4,3 tuổi [94].

Thời gian phát hiện bệnh của các trẻ viêm ít khớp theo chúng tôi là $6,67 \pm 9,29$ tháng. So với nghiên cứu của N. Adib thì thời gian này của thể viêm ít khớp là 4,4 tháng [99]. Giải thích cho lý do này chúng tôi thấy rằng có lẽ do thời gian ủ bệnh kéo dài, bệnh nhân có thể chưa gặp các bác sỹ chuyên khoa khớp từ đầu, cùng với thời gian cần thiết cho chẩn đoán là trên 6 tuần, chính là những đóng góp cho sự chậm trễ trong chẩn đoán. Nghiên cứu của chúng tôi trẻ dưới 5 tuổi thường khởi đầu với những triệu chứng đau và hạn chế vận động khớp khiến các bà mẹ thường đưa con đi khám sớm, nhóm trẻ

này có thời gian phát hiện bệnh dưới 6 tuần chiếm 70,6%. Trong khi đó 50% số trẻ trên 5 tuổi lại khởi đầu với triệu chứng đau và sưng khớp. Ở những trẻ này khi đau khớp trẻ vẫn có thể đi lại được hoặc đôi khi tập tễnh khiến các bà mẹ chủ quan, cho đến khi diễn biến bệnh đã kéo dài hơn bà mẹ nhận thấy con có sưng khớp rõ mới đưa đến khám bác sỹ. Còn đối với các bác sỹ, tổn thương 1 khớp có thời gian khởi phát bệnh sớm dưới 6 tuần thì cần loại trừ các nguyên nhân viêm khớp cấp.

Nghiên cứu của chúng tôi ở thể viêm ít khớp các trẻ được chẩn đoán ban đầu là viêm khớp ở tuyến trước chiếm 58,7% và tại khoa khám bệnh của Bệnh viện nhi Trung Ương là 54,3%, trong đó 17,4% các trẻ được chẩn đoán là thấp khớp cấp ở tuyến trước với ASLO chỉ làm theo phương pháp định tính, 10,9% các trẻ khác được chẩn đoán là đau xương phát triển. Chẩn đoán viêm khớp tự phát thiếu niên tại khoa khám bệnh của Bệnh viện Nhi cũng chỉ đạt được 41,3%. Như vậy theo chúng tôi để chẩn đoán kịp thời bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên thể ít khớp này thì các trẻ này nên cần được theo dõi sát tại các phòng khám chuyên khoa.

** Về triệu chứng toàn thân của thể viêm ít khớp*

Đây là một thể lâm sàng hay gặp, biểu hiện nổi bật là chỉ gây tổn thương tại khớp với số khớp tổn thương < 5 khớp, rất ít trẻ có các biểu hiện toàn thân. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp một vài bệnh nhân có biểu hiện sốt (2,2%), không có bệnh nhân nào có các biểu hiện do phản ứng viêm kéo dài như da xanh, gan lách to hay phát ban. Bên cạnh đó chúng tôi cũng gặp một số bệnh nhân có biểu hiện mệt mỏi, chán ăn, sút cân. Theo Oen K. trong nghiên cứu của mình cũng thấy rằng 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. Oen K (2010) ở Canada, cho thấy biểu hiện sốt gặp ở thể viêm ít khớp là 16% cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi chỉ 2,2%. Các tổn thương về mắt theo Oen K. như viêm màng bồ đào mãn tính gặp ở 3 bệnh nhân viêm

khớp thể ít khớp (trong đó có một bệnh nhân bị mù) và 2 bệnh nhân thể viêm điểm bám gân [94]. Nghiên cứu của chúng tôi không gặp ca nào có biểu hiện viêm màng bồ đào trong thời gian nghiên cứu.

** Triệu chứng tổn thương tại khớp*

Thể viêm ít khớp với đặc điểm tổn thương dưới 5 khớp trong suốt 6 tháng đầu của bệnh. Quá trình diễn biến của bệnh nếu số khớp tổn thương không phát triển thêm thì đó là thể viêm ít khớp tồn tại. Mặc dù cần loại trừ với thể viêm điểm bám gân, thể viêm khớp vảy nến, thể viêm khớp không phân loại, song trên lâm sàng số khớp tổn thương có thể là tùy ý, có thể chỉ biểu hiện viêm một khớp hoặc có những bệnh nhân có biểu hiện tổn thương trên 1 khớp. Đây là một thể lâm sàng có diễn biến bệnh nhẹ hơn so với các thể khác của bệnh, tiên lượng tốt hơn, tỷ lệ đạt lui bệnh cao hơn. Nhưng khoảng 20 – 50% số bệnh nhân của thể bệnh này có biểu hiện tổn thương trên 5 khớp trong quá trình diễn biến khi bệnh đã tiến triển ngoài 6 tháng đầu. Đây được xác định là thể viêm ít khớp mở rộng, thể này bệnh nhân thường có diễn biến bệnh nặng hơn, bệnh hoạt động dai dẳng, tiên lượng giống với thể viêm đa khớp.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên các trẻ của thể viêm ít khớp số khớp tổn thương trung bình là $1,65 \pm 0,85$ khớp. Trong đó biểu hiện chỉ tổn thương 1 khớp chiếm 56,5%; tổn thương 2 - 4 khớp chiếm tỷ lệ 43,5%. Liên quan với tổn thương của khớp gối chiếm tỷ lệ cao nhất so với vị trí các khớp khác (82,6%) và không khác biệt giữa nam với nữ. Tiếp theo là tổn thương của các khớp khác như khớp cổ chân (chiếm 58,7%), khớp cổ tay (chiếm 23,9%). Quá trình diễn biến khi bệnh đã kéo dài trên 6 tháng chúng tôi chưa gặp bệnh nhân nào của thể viêm ít khớp có tổn thương khớp mở rộng trên 4 khớp thành thể viêm ít khớp mở rộng.

Viêm khớp tự phát thiếu niên cần được chẩn đoán phân biệt với bệnh lý thấp khớp cấp. Đặc biệt thể viêm ít khớp rất cần phân biệt với chấn thương khớp, hay viêm khớp nhiễm khuẩn vì nếu không, trẻ có thể sẽ bị mổ nhằm hoặc phải điều trị kháng sinh dài ngày.

Theo tác giả Chang-Ching Shen, thể viêm ít khớp có đặc điểm tổn thương khớp gối cũng chiếm tỷ lệ cao nhất 68,8%, ngoài ra tổn thương khớp cổ chân 21,9%, khuỷu tay 12,5%; cổ tay 21,9%, khớp háng 6,3%, bàn ngón tay 3,1%, khớp vai 3,1%, Tác giả không gặp bệnh nhân nào có tổn thương khớp bàn ngón chân hay khớp cột sống cổ [100].

Năm 2012, David S. Gibson nghiên cứu về đặc điểm của VKTPTN thể ít khớp và yếu tố tiên lượng khả năng sẽ chuyển thành thể viêm ít khớp mở rộng. Nghiên cứu cho biết thể viêm ít khớp có số khớp 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), bệnh nhân nữ chiếm phần lớn 21/26, trong khi tỷ lệ nam/nữ ở thể viêm ít khớp theo nghiên cứu của chúng tôi là ngang nhau. Tuy nhiên tỷ lệ tiến triển thành thể viêm ít khớp mở rộng chiếm tới 8/26 số bệnh nhân (30,8%) [101].

Nghiên cứu ở châu Phi theo tác giả James Chipetal, phần lớn viêm khớp thể ít khớp khởi bệnh sớm ở trẻ nhỏ, tỷ lệ trai và gái gần tương tự (13/12). Thể ít khớp ảnh hưởng chính đến những khớp ở chi dưới, biểu hiện viêm khớp không đối xứng thường gặp [98]. Nghiên cứu của chúng tôi trong thể viêm ít khớp cũng có tỷ lệ mắc bệnh của nam/nữ và biểu hiện tổn thương khớp phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả này.

Năm 2011 tác giả Mathew L Stoll nghiên cứu trên 36 bệnh nhân biểu hiện lâm sàng là thể viêm ít khớp, thì tỷ lệ mắc bệnh của trẻ nữ chiếm 69,4%, với tuổi khởi bệnh trung bình là $5,3 \pm 2,8$. Tổn thương các khớp hay gặp là khớp gối :80%; khớp cổ chân: 15%, khớp cổ tay: 10%, khớp bàn ngón tay chân: 25% [102]. Theo tác giả này một số yếu tố tiên lượng khả năng mở rộng số khớp bị tổn thương là nếu tổn thương các khớp chi trên, các chỉ số viêm tăng cao, và tổn thương từ nhiều hơn 1 khớp. Tuổi khởi bệnh sớm thì tiên lượng hoạt động bệnh sẽ kéo dài [102].

Hunter và cs 2010 cho rằng tỷ lệ các tế bào CD4: CD8 giảm trong dịch khớp, tăng các chỉ số viêm trong dịch khớp có liên quan với sự mở rộng của tình trạng viêm ở thể ít khớp [25]. Tương tự năm 2009, Gibson đã thực hiện phân tích về protein dịch khớp để xác định mối liên quan với sự mở rộng của tổn thương viêm ở thể viêm ít khớp [103].

VKTPTN thể ít khớp theo Matthew L Stoll, từ lâu đã được coi là thể có tiên lượng tốt nhất trong số các thể lâm sàng của bệnh. Thật vậy chúng tôi thấy ở thể viêm ít khớp có một số lượng lớn trẻ em thể bệnh này có đáp ứng với điều trị bảo tồn gồm có thuốc chống viêm NSAID, hoặc tiêm corticoid tại chỗ. Tuy nhiên trong lịch sử ít nhất 50% số trẻ này đã có tiến triển gây tổn thương khớp tăng lên thành thể viêm ít khớp mở rộng và thậm chí kéo dài nhiều năm trong quá trình tiến triển của bệnh. 40 – 50% bệnh vẫn còn tiếp tục hoạt động và 1/3 số trẻ có tiến triển gây tổn thương hình bào mòn trên X quang. Với thời gian theo dõi 12 tháng đầu của bệnh chúng tôi chưa gặp bệnh nhân nào có tổn thương khớp thể viêm ít khớp tiến triển mở rộng thành viêm đa khớp, và cũng chưa gặp bệnh nhân nào của thể bệnh này có tổn thương biến dạng khớp trên lâm sàng cũng như tổn thương hủy khớp trên X quang.

**Về hoạt tính của bệnh và chức năng vận động của khớp*

Chức năng vận động khớp của các bệnh nhân viêm khớp thể ít khớp theo chúng tôi 100% bệnh nhân có chức năng vận động khớp ở giai đoạn 1 theo tiêu chuẩn đánh giá của Steinbrocker, với hoạt tính bệnh ở mức độ trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất (63%) theo đánh giá của ACR 2011.

Tác giả Matthew L Stoll, viêm khớp thể ít khớp 100% có chức năng vận động khớp đánh giá theo tiêu chuẩn của Steinbrocker giai đoạn I và II được so sánh trong 11 nghiên cứu trong đó 7 nghiên cứu có ý nghĩa thống kê với sự khác biệt rõ so với các thể lâm sàng khác của bệnh. Do đó người ta thấy rằng đây là thể rất ít gây ảnh hưởng đến chức năng vận động của khớp cũng như gây tổn thương bào mòn khớp trên X quang so với các thể lâm sàng khác của bệnh [102].

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

Thể viêm đa khớp RF (+) và viêm đa khớp RF (-) được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của ILAR bao gồm các trẻ có tổn thương trên 4 khớp và tiêu chuẩn loại trừ (A, B, C, D, E). Đây là thể lâm sàng có diễn biến bệnh gần giống với các đặc điểm của bệnh viêm khớp dạng thấp ở người lớn đặc biệt là nhóm trẻ viêm đa khớp RF (+). Chúng tôi thấy rằng ở thể viêm đa khớp tỷ lệ mắc bệnh của trẻ gái tăng cao hơn rõ rệt so với các trẻ trai tương tự như bệnh viêm khớp dạng thấp của người lớn vậy. Tỷ lệ nam/nữ ở thể này theo tác giả Thanh Lan là (12/10) [17]. Nghiên cứu của Ellen Nordal ở các nước Bắc Âu trên 440 bệnh nhân (2011), thể viêm đa khớp RF(-) nữ chiếm 74,5%, thể viêm đa khớp RF(+) nữ chiếm 75% [9]. Còn nghiên cứu của Samia Naz, tỷ lệ nam/ nữ của thể viêm đa khớp là 1/1,18 [92].

Ở hai thể viêm đa khớp RF(+) và thể viêm đa khớp RF(-) chúng tôi nhận thấy tỷ lệ mắc bệnh của nhóm trẻ lớn trên 5 tuổi tăng cao hơn so với nhóm trẻ nhỏ dưới 5 tuổi. Tuổi khởi bệnh trung bình của nhóm trẻ viêm đa khớp RF(+) theo nghiên cứu của chúng tôi là $6,89 \pm 3,20$, thể viêm đa khớp RF(-) tuổi khởi bệnh là $5,79 \pm 4,18$. Nghiên cứu của Ellen Nordal tuổi khởi bệnh của nhóm trẻ viêm đa khớp RF(+) là 11,7 (9,5 – 13,2), thể viêm đa khớp RF(-) là 4,8 (2,3 – 8,5) tuổi [9].

Theo chúng tôi, thời gian phát hiện bệnh của các trẻ viêm đa khớp RF(+) là $7,10 \pm 11,15$ tháng, nhóm RF(-) là $8,05 \pm 8,39$ tháng. Có lẽ do diễn biến từ khi khởi bệnh của thể này âm ỉ kéo dài vài tuần có khi vài tháng, thường bệnh nhân chỉ khởi đầu với triệu chứng sốt (35%) ở thể RF(+) và 21,7% thể RF(-) làm cho thời gian phát hiện bệnh kéo dài, sau đó mới có biểu hiện tổn thương khớp. Theo nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân có sốt kết hợp với đau khớp hoặc sưng khớp của thể viêm đa khớp (RF(+)) 55% và RF(-) khoảng 50%. Vấn đề chẩn đoán không phải là khó đối với các bệnh nhân thuộc thể bệnh này song

do diễn biến lâm sàng ở thể này thường âm ỉ, chưa có ngay những triệu chứng sung và đau khớp từ đầu. Trên 50% số trẻ của thể bệnh viêm đa khớp RF (+) và viêm đa khớp RF (-) được chẩn đoán ban đầu là viêm đa khớp, nhưng vẫn còn 3/43 trẻ được chẩn đoán ban đầu là thấp khớp cấp. Chúng tôi gặp 1 bệnh nhân có triệu chứng sung khớp và sưng nề phần mềm quanh khớp còn được chẩn đoán ban đầu là phù quincke. Chỉ 32,5% số trẻ được chẩn đoán ban đầu là viêm khớp thiếu niên. Tuy vậy các bệnh nhân của thể bệnh này cũng cần lưu ý chẩn đoán phân biệt với các tổn thương xương khớp trong các bệnh lý ác tính và các bệnh tự miễn gây tổn thương trên khớp.

- Đặc điểm toàn thân của nhóm trẻ viêm đa khớp RF(+), viêm đa khớp RF(-)

Đây là một trong những thể lâm sàng 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 các bệnh nhân ở thể này, ước tính xảy ra trên 30 – 60% số bệnh nhân viêm khớp dạng thấp ở người lớn. Theo chúng tôi biểu hiện da xanh thiếu máu gặp trên 65% số bệnh nhân thuộc thể viêm đa khớp RF(+), 52,2% ở thể viêm đa khớp RF(-). Nguyên nhân của thiếu máu trong bệnh lý viêm khớp thiếu niên là tình trạng thiếu máu 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, nên trẻ thường mệt mỏi, chán ăn, sút cân. Trong đó biểu hiện sốt ở thể viêm đa khớp RF(+) chiếm 65%, thể viêm đa khớp RF(-) chiếm 65,2%. Tương tự các biểu hiện mệt mỏi chán ăn cũng là những biểu hiện hay gặp ở hai thể viêm đa khớp này với tỷ lệ bệnh nhân mệt mỏi ở thể viêm đa khớp RF(-) là 78,3%, thể đa khớp RF(+) 55%, chán ăn thể RF(-) chiếm 73,9%, thể RF(+) chiếm 50%. Chúng tôi không gặp bệnh nhân nào có biểu hiện phát ban ở thể viêm đa khớp. Một bệnh nhân có biểu hiện gan to nhưng sau điều trị gan đã nhỏ lại.

Theo Samia Naz trong viêm khớp thiếu niên thể đa khớp sốt chiếm (68,4%), phát ban (4,5%), gan to (3,8%), lách to (1,5%), hạch to (3,8%). Tuy vậy các triệu chứng toàn thân này còn gặp nhiều hơn ở thể viêm khớp hệ thống [92].

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 [100].

Theo Oen K và cs, biểu hiện sốt gặp ở 22,2% số bệnh nhân thể viêm đa khớp RF(+), 37% số bệnh nhân thể viêm đa khớp RF(-), tất cả các trẻ viêm khớp hệ thống đều có biểu hiện sốt dai dẳng ít nhất 2 tuần. Trong khi đó phát ban gặp ở 1/3 số trẻ viêm khớp hệ thống [86].

** Về các đặc điểm tổn thương khớp của các trẻ viêm đa khớp*

Theo nghiên cứu của chúng tôi, tổn thương tại khớp của thể viêm đa khớp với số khớp viêm trung bình từ 7 – 9 khớp, cao nhất so với các thể lâm sàng khác của bệnh. Bên cạnh đó, các chỉ số đánh giá mức độ nặng của bệnh như điểm đánh giá về hoạt tính bệnh nói chung của thầy thuốc, đánh giá của cha mẹ hoặc bệnh nhân về tình hình chung của bệnh, đánh giá mức đau khớp theo VAS đều tăng cao nhất so với các thể lâm sàng khác. Vị trí khớp tổn thương của thể viêm đa khớp chúng tôi hay gặp trên các khớp lớn của chi trên, cũng như chi dưới và cả những khớp nhỏ ở bàn ngón tay. Tổn thương khớp hay gặp của thể viêm đa khớp RF (-) là khớp gối 65,2%, khớp cổ chân 56,5%, khớp bàn ngón tay 56,5%, khớp cổ tay 47,8%. Thể viêm đa khớp RF(+) với vị trí tổn thương khớp hay gặp nhất là khớp bàn ngón tay 75,0%, khớp cổ tay 60,0%, tiếp theo là vị trí khớp cổ chân 45,0%. Đặc điểm viêm khớp đối xứng thường gặp nhất là khớp cổ tay, và các khớp nhỏ ở bàn ngón tay trong đó thể đa khớp RF(-) chiếm 47,8% và thể đa khớp RF(+) chiếm 80%.

Theo James Chipeta thể viêm đa khớp thường khởi bệnh muộn ở trẻ lớn, thể viêm đa khớp RF(+) thì tỷ lệ trẻ gái chiếm phần lớn, còn thể viêm đa khớp RF(-) thì tỷ lệ trẻ gái cao hơn một chút so với trẻ trai. Tần suất liên quan

đến những khớp ở chi trên và chi dưới tương đương nhau, và thường có biểu hiện tổn thương những khớp nhỏ ở bàn ngón tay. Đặc điểm viêm khớp đối xứng thường gặp nhất là vị trí khớp cổ tay và đặc biệt trên thể đa khớp và thể hệ thống [99]. Theo tác giả này tổn thương khớp của thể viêm đa khớp gặp nhiều nhất là những khớp lớn (tỷ lệ 100%), và tổn thương các khớp nhỏ (78,9%), ngoài ra còn gặp tổn thương ở khớp cột sống cổ và khớp thái dương hàm [98].

Nghiên cứu của Chang-Ching Shen (2013), thể viêm đa khớp RF(-) và viêm đa khớp RF(+) có tuổi khởi bệnh tương ứng là 9,4 và 10,1. Tỷ lệ nữ chiếm đa số 65,2% ở thể RF(-), 100% ở thể RF(+). Tổn thương khớp gặp chủ yếu ở khớp gối, cổ chân, cổ tay. Tổn thương các khớp nhỏ bàn ngón tay và chân ảnh hưởng đến hầu hết các trẻ có biểu hiện viêm đa khớp [100].

Biểu hiện lâm sàng thể viêm đa khớp theo Samia Naz thì cứng khớp buổi sáng (77,8%) và sốt (67,6%) là những biểu hiện thường gặp nhất. Tổn thương tại các khớp nhỏ, khớp thái dương hàm và khớp cột sống chủ yếu gặp ở thể viêm đa khớp và thể viêm khớp hệ thống [92].

**Về hoạt tính bệnh, chức năng vận động khớp của các bệnh nhân thể viêm đa khớp.* Chúng tôi thấy các bệnh nhân thuộc thể viêm đa khớp hầu hết đều có hoạt tính bệnh ở mức độ cao, khác với thể viêm ít khớp hoạt tính của bệnh chủ yếu ở mức độ trung bình là 63%. Thể viêm đa khớp RF (-) và viêm đa khớp RF (+) có 85,0% và 87,0% số bệnh nhân có hoạt tính bệnh cao tại thời điểm nghiên cứu, với chức năng vận động khớp đa số vẫn ở giai đoạn 1.

Nghiên cứu của tác giả N. Adib thì chức năng vận động khớp ảnh hưởng nhiều hơn ở trẻ gái, với hoạt tính bệnh ở mức độ cao và chức năng vận động khớp bị ảnh hưởng từ lúc khởi phát bệnh. Theo dõi chính các bệnh nhân thuộc thể viêm đa khớp này, tác giả thấy rằng đánh giá của thầy thuốc về hoạt tính bệnh tăng cao hơn các thể bệnh khác và đây là thể lâm sàng có diễn biến nặng

hơn các thể khác, không có sự thay đổi trong đánh giá của thầy thuốc về hoạt tính bệnh ở thể viêm đa khớp RF (+) trong quá trình điều trị [99].

Theo Samia Naz hầu như các trẻ đều có hoạt tính bệnh cao ở các thể lâm sàng, đặc biệt là thể viêm khớp hệ thống và viêm đa khớp tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu khi bệnh nhân chưa được điều trị [92]. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu về hoạt tính bệnh của Flora Mcerlane năm 2013 [104] và phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Flora Mcerlane (2013) trên bệnh nhân VKTPTN thì 50% số bệnh nhân có hoạt tính bệnh ở mức trung bình và cao giai đoạn bắt đầu nghiên cứu, giảm xuống còn 32% sau thời gian điều trị 1 năm. Tác giả N. Adib, thể viêm đa khớp (RF -/+) và thể viêm khớp hệ thống có hoạt tính bệnh tăng cao hơn những thể lâm sàng khác.

Chức năng vận động khớp ảnh hưởng nhiều nhất khi chức năng vận động chủ yếu ở giai đoạn III và IV gặp trên các trẻ thể viêm đa khớp RF (-), RF (+) và các trẻ thể viêm khớp hệ thống, viêm ít khớp mở rộng (Flora Mcerlane) [104].

Như vậy qua kết quả nghiên cứu của một số tác giả trên và so sánh với nghiên cứu của chúng tôi thì đều thấy rằng tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, khi bệnh nhân chưa được tiến hành điều trị thì hầu hết các bệnh nhân thuộc thể viêm đa khớp có hoạt tính bệnh ở mức cao hơn so với các thể viêm ít khớp, viêm điểm bám gân. Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi hầu như chức năng vận động khớp chưa bị ảnh hưởng (giai đoạn 1 và 2 theo phân loại của Steinbrocker).

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

Thể viêm khớp hệ thống chúng tôi chỉ gặp ở 4 trẻ trai. Theo Ellen Nordal thể viêm khớp hệ thống tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm 64,7% [9]. Các bệnh nhân này đến với chúng tôi với số tuổi từ 4 – 12 tuổi (tuổi khởi bệnh trung

bình là: $7,44 \pm 3,69$ tuổi, thời gian phát hiện bệnh là $1,05 \pm 0,02$ tháng. Nghiên cứu của Kimme L. Hyrich tỷ lệ mắc bệnh của trẻ nữ chiếm đến 76% [97] và theo James Chipeta tỷ lệ nữ/nam là 1/1,2 [98] , với tuổi khởi bệnh tương ứng là 6,4 và $6 \pm 4,3$.

Đây là một thể nặng của bệnh với diễn biến bệnh ban đầu thường chỉ là sốt. Chúng tôi đã gặp cả 4 bệnh nhân này đều được vào viện vì lý do sốt. 3/4 trẻ đã được chẩn đoán ban đầu là sốt kéo dài, 1/4 trẻ được chẩn đoán là nhiễm khuẩn huyết. Đa số các bệnh nhân này đều có sốt cao nên đều đến khám bệnh sớm. Nhưng để chẩn đoán xác định được thể bệnh này cũng không phải là dễ bởi vì bệnh khởi đầu thường rầm rộ với những dấu hiệu toàn thân như sốt, có thể có phát ban, da xanh kèm theo là những biểu hiện tổn thương tại khớp. Do đó các bác sỹ lâm sàng phải chẩn đoán phân biệt tổn thương khớp này nằm trong các bệnh lý nhiễm trùng toàn thân khác hay sốt, đau khớp gặp ở một số bệnh về máu và một số bệnh tự miễn...

Nghiên cứu của chúng tôi thể viêm khớp hệ thống, tại thời điểm bệnh nhân được chẩn đoán thì tất cả 4 bệnh nhân của chúng tôi đều trải qua những giai đoạn có sốt gập (4/4 trẻ), da xanh (4/4), phát ban (3/4), gan lách to (4/4), cùng với triệu chứng sưng đau khớp. Ngoài ra bệnh nhân thường có biểu hiện mệt mỏi, chán ăn, sút cân. Do vậy để chẩn đoán thể bệnh này chúng tôi phải chẩn đoán phân biệt với các bệnh lý nhiễm trùng toàn thân và phải sàng lọc các bệnh lý ác tính trước khi tiến hành điều trị, đặc biệt khi bệnh nhân có sốt thất thường, có thiếu máu. Vì vậy 100% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được làm tủy đồ trước khi tiến hành điều trị. Trường hợp nghi ngờ đôi khi chúng tôi phải làm tủy đồ 2 – 3 lần. Bệnh nhân cũng được siêu âm ổ bụng, siêu âm trung thất tìm hạch hoặc các khối u nguyên phát, chụp phổi, xét nghiệm LDH để chẩn đoán phân biệt với các bệnh lý ác tính như bạch cầu cấp, neuroblastoma là những bệnh lý có đặc điểm tổn thương tại khớp dễ nhầm với bệnh lý viêm khớp thiếu niên.

Tổn thương khớp của thể viêm khớp hệ thống, chúng tôi thấy rằng số khớp tổn thương trung bình là $4,5 \pm 1,0$ khớp. 4/4 bệnh nhân đều có tổn thương khớp đồng đều hai bên và tỷ lệ tổn thương khớp chi trên, chi dưới tương đương nhau, vị trí khớp tổn thương hay gặp hơn là khớp gối (3/4 bệnh nhân).

Nghiên cứu của Samia Naz, cũng tương tự như chúng tôi với đặc điểm sốt là biểu hiện gặp ở tất cả các bệnh nhân viêm khớp thể hệ thống, tiếp theo là triệu chứng gan lách hạch to. 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 [86]. Ở thể viêm khớp thể hệ thống triệu chứng sốt thường xuất hiện sớm trước khi có biểu hiện tổn thương khớp, và sốt thường kéo dài, sau đó là các dấu hiệu phát ban, và gan lách, hạch to [92].

Cả 4/4 bệnh nhân của chúng tôi đều có chức năng vận động khớp ở giai đoạn I theo phân loại về chức năng vận động khớp theo Steinbrocker với hoạt động bệnh ở mức độ cao.

4.1.5. Bàn luận về đặc điểm lâm sàng của thể viêm điểm bám gân

Thể viêm điểm bám gân chúng tôi gặp trên 12 bệnh nhân, đó đều là những bệnh nhân nam trên 6 tuổi, với tuổi khởi bệnh là $10,30 \pm 3,2$, thời gian phát hiện bệnh trung bình là $14,02 \pm 22,89$ tháng. Đây là nhóm bệnh nhân VKTPTN có thời gian phát hiện bệnh dài nhất so với các thể lâm sàng khác của bệnh. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của N. Adib với thời gian phát hiện bệnh trung bình của thể này là 8,6 tháng [99]. Tìm hiểu lý do khiến các bệnh nhân đến khám muộn chúng tôi thấy rằng ở thể bệnh này hầu hết đều gặp ở trẻ trai đang trong độ tuổi đi học. Trẻ thường tham gia các hoạt động thể thao nhiều và cha mẹ có xu hướng cho rằng lý do con đau khớp, đau các điểm bám gân có thể do ảnh hưởng của các hoạt động thể thao đó. Nghiên cứu của chúng tôi, thể bệnh này ban đầu 41,7% các trẻ được chẩn đoán là đau khớp sau chấn thương, 25% được chẩn đoán bong gân và 16,7% các trẻ được chẩn đoán đau xương phát triển.

** Về đặc điểm toàn thân của thể viêm điểm bám gân*

Thể viêm điểm bám gân theo nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là tổn thương tại khớp giống với thể viêm ít khớp, ít xuất hiện các triệu chứng toàn thân. Rất ít số bệnh nhân có biểu hiện sốt (chỉ 8,3%), hay da xanh cũng chỉ (8,3%). Thể viêm điểm bám gân là một thể lâm sàng gặp chủ yếu ở trẻ trai, khởi phát bệnh muộn trên 6 tuổi, với tỷ lệ HLA- B27 (+) cao. Điều này cũng phù hợp với các 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.

** Về triệu chứng tổn thương tại khớp của thể viêm điểm bám gân*

Thể viêm điểm bám gân chiếm 11,2% trong tổng số các thể lâm sàng của bệnh VKTPTN. Cùng với 4 trẻ trai khác mắc thể bệnh viêm khớp hệ thống đã góp phần làm tăng tỷ lệ mắc bệnh của trẻ trai hơn trẻ gái trong cả nhóm nghiên cứu của chúng tôi. Điều đáng nói là tỷ lệ (+) của HLA – B 27 ở nhóm bệnh nhân mắc thể viêm gân theo chúng tôi tương đối cao 9/12 trẻ (chiếm tỷ lệ 75,0%), kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của Đài Loan (Shen CC, 2013) [93]. Trong số 3 trẻ mang HLA- B 27 (-) này, thì cả 3 trẻ đều đạt được tình trạng bệnh không hoạt động sau 12 tháng theo dõi và điều trị, 1 trẻ bị ảnh hưởng đến chức năng vận động khớp ở giai đoạn III vì có liên quan với tổn thương của khớp háng. Nghiên cứu của chúng tôi đặc điểm tổn thương khớp nổi bật ở thể viêm điểm bám gân là tổn thương các khớp của chi dưới như khớp cổ chân chiếm phần lớn (91,7%), khớp gối chiếm 75,0%, ngoài ra còn gặp tổn thương ở các khớp bàn ngón chân (16,7%). Với số khớp tổn thương trung bình là $3,0 \pm 2,38$, mức độ đau khớp đánh giá theo VAS tương ứng là $5,15 \pm 1,52$.

** Về hoạt tính bệnh và chức năng vận động khớp của thể viêm điểm bám gân*

Thể bệnh này chúng tôi có 66,7% bệnh nhân có chức năng vận động khớp ở giai đoạn 1; 25% bệnh nhân có chức năng vận động khớp giai đoạn 2, chỉ có 1 bệnh nhân chiếm 8,3% có chức năng vận động khớp ở giai đoạn 3. Đây là một bệnh nhân có tổn thương khớp háng cho nên chức năng vận động của trẻ đã bị giảm nhiều ngay từ khi bắt đầu bị bệnh.

Mức độ hoạt động bệnh của thể viêm điểm bám gân theo chúng tôi: gần 50% (58,3%) số bệnh nhân có hoạt tính bệnh cao tại thời điểm nghiên cứu, số bệnh nhân còn lại thì có hoạt tính bệnh thuộc mức nhẹ và trung bình. Theo đánh giá của thầy thuốc về hoạt tính bệnh trên thang điểm VAS thì hoạt tính bệnh của nhóm trẻ này là $6,54 \pm 1,39$ điểm, và đánh giá của bệnh nhân/ gia đình về bệnh thì số điểm tương ứng trên thang điểm VAS là $7,15 \pm 1,86$ điểm.

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

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả các đối tượng nghiên cứu ở các thể lâm sàng đều được làm các xét nghiệm để đánh giá về phản ứng viêm và một số yếu tố miễn dịch cơ bản như yếu tố dạng thấp, kháng thể kháng CCP, kháng thể ANA, và HLA – B27 nhằm mục tiêu phân loại thể bệnh và theo dõi diễn biến của bệnh trong quá trình điều trị. Riêng thể viêm đa khớp là thể có diễn biến lâm sàng phức tạp, khó kiểm soát được phản ứng viêm khớp, tỷ lệ hủy khớp cao hơn so với các thể bệnh khác, nên chúng tôi tìm hiểu thêm về nồng độ các cytokine (IL6, TNF α) trong huyết thanh của 32 bệnh nhân của thể đa khớp có hoạt tính bệnh cao tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu (với số lượng bệnh nhân này chúng tôi chọn theo số kít của hãng).

** Về đặc điểm của các tế bào trong máu ngoại vi*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ trẻ bị thiếu máu (Hb <10g/dL) gặp ở 52,2% bệnh nhân viêm đa khớp RF (-), và 85% bệnh nhân viêm đa khớp RF (+), và 3/4 trẻ thể viêm khớp hệ thống. Chúng tôi chỉ gặp một bệnh nhân ở thể viêm ít khớp và một bệnh nhân thể viêm điểm bám gân có biểu hiện thiếu máu.

Thiếu máu là một biểu hiện ngoài khớp phổ biến nhất trong bệnh viêm khớp thiếu niên, đặc biệt là thể viêm đa khớp và viêm khớp hệ thống. Nguyên nhân của thiếu máu trong bệnh lý viêm khớp thiếu niên là tình trạng thiếu máu do thiếu sắt và thiếu máu do bệnh lý viêm mạn tính. Biểu hiện thiếu máu trong

các bệnh lý mạn tính thường là thiếu máu nhẹ, tăng ferritin trong huyết thanh gây ra bởi phản ứng viêm cấp nhưng sắt huyết thanh và dự trữ sắt trong tủy xương bình thường. Thiếu máu nặng chỉ gặp ở thể viêm khớp hệ thống và viêm đa khớp đặc biệt khi bệnh nhân có tình trạng kèm theo là sốt cao kéo dài [105], [106]. Nguyên nhân thiếu máu là do IL6 gây sản xuất hepcidin trong các tế bào gan và gây thiếu máu bởi vì hepcidin là một chất làm điều hòa sắt nội môi, ức chế hấp thụ sắt ở ruột non và ức chế quá trình giải phóng sắt đã dự trữ từ các tế bào đại thực bào, làm giảm cung cấp sắt giúp các tế bào hồng cầu trưởng thành từ tủy xương (Egorov A, 2014) [107].

Thực tế cho thấy liệu pháp Tocilizumab (một hoạt chất sinh học kháng IL 6) đã cải thiện rất nhanh tình trạng thiếu máu ở các bệnh nhân viêm khớp thiếu niên [105],[106],[107],[108].

Các liệu pháp kháng IL 6 giúp cải thiện tình trạng thiếu máu do viêm, còn liên quan với mức độ ức chế của phản ứng viêm hệ thống, liệu pháp này đã làm giảm nồng độ của CRP, nồng độ hepcidin, haptoglobin và làm tăng khả năng hấp thụ sắt. Những bằng chứng này càng nhấn mạnh vai trò của IL6 gây thiếu máu trong bệnh viêm khớp dạng thấp (Isaacs JD et al, 2013) [109].

Trong khi đó một nghiên cứu so sánh hiệu quả cải thiện tình trạng thiếu máu ở các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp bởi liệu pháp kháng IL 6 và kháng TNF α , cho thấy liệu pháp kháng IL 6 có hiệu quả hơn để cải thiện tình trạng thiếu máu và bình thường hóa chuyển hóa của sắt ở các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp (Song SN et al 2013) [110].

Tăng số lượng bạch cầu nếu số lượng bạch cầu tăng trên 12G/L. Theo chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân có số lượng bạch cầu tăng chiếm 12/23 (tức 52,2%) số bệnh nhân thể viêm đa khớp RF (-), và 13/20 (tức 65%) số bệnh nhân viêm đa khớp RF (+), 100% số bệnh nhân của thể viêm khớp hệ thống. Chúng tôi gặp 2 bệnh nhân có tăng số lượng bạch cầu > 12 G/L ở thể viêm ít khớp và

7/12 bệnh nhân của thể viêm điểm bám gân. Tăng số lượng bạch cầu theo Misato Hashizume, là hậu quả của quá trình viêm trong cơ chế bệnh sinh của bệnh với vai trò gây sản xuất các protein viêm từ các tế bào gan. Phần lớn đó là các tế bào bạch cầu đa nhân trung tính [105].

Tăng số lượng tiểu cầu > 400 G/L theo nghiên cứu của chúng tôi cũng gặp ở hầu hết các bệnh nhân thể viêm đa khớp và viêm khớp hệ thống. Với thể viêm đa khớp RF (-) tỷ lệ bệnh nhân có tăng số lượng tiểu cầu chiếm 17/23 (73,9%), thể đa khớp RF (+) là 19/20 (95,0%) bệnh nhân, và 100% bệnh nhân ở thể viêm khớp hệ thống. Giá trị trung bình về số lượng tiểu cầu ở thể viêm khớp hệ thống là cao nhất so với các thể lâm sàng khác của bệnh (trên 700 G/L ở thể viêm khớp hệ thống so với trên 500 G/L ở thể viêm đa khớp). Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi về số lượng tiểu cầu cũng phù hợp với các tác giả khác [111],[112]. Theo Finnegan S, nguyên nhân gây tăng số lượng tiểu cầu được giải thích bởi cơ chế tác động của các cytokine tiền viêm đã gây hoạt hóa hệ tiểu cầu và hệ thống đông máu (theo Finnegan S, 2014) [111].

Theo Samia Naz, xét nghiệm tế bào máu ngoại vi cho biết ở thể viêm đa khớp RF(+) và RF(-), tỷ lệ bệnh nhân thiếu máu (Hb < 10g/dl): 28,57%, 42,58% số bệnh nhân có tăng số lượng tế bào bạch cầu (> 12 G/l), tăng số lượng tiểu cầu trên 400 G/L gặp ở 48,8% số trẻ trên. Số lượng tiểu cầu tăng cao lên nhanh có thể là tín hiệu của đợt bệnh tiến triển [92]. Thể viêm đa khớp theo nghiên cứu của chúng tôi còn có CRP tăng chiếm 34,58%, tốc độ máu lắng tăng trên 20 mm/h chiếm 54,13%. Tuy nhiên các chỉ số này ở thể viêm khớp hệ thống của chúng tôi còn chiếm tỷ lệ cao hơn. Theo Oen K. các thể lâm sàng khác nhau thì tốc độ máu lắng có giá trị thay đổi khác nhau. Thể viêm đa khớp RF (-), Hb có giá trị thấp nhất [86], [94]. Tuy vậy ít có tư liệu về giá trị của Hb và tốc độ máu lắng.

** Về các chỉ số của phản ứng viêm*

Các protein trong pha viêm cấp là những protein có nồng độ tăng lên trong máu trong suốt đáp ứng của pha cấp như chấn thương, nhiễm trùng, bệnh lý ác tính, hoặc là do các bệnh lý khớp. Các protein đó bao gồm CRP, một số protein bổ thể nhất định và fibrinogen. Chúng có vai trò quan trọng trong việc bảo vệ cơ thể vật chủ, và duy trì cân bằng nội môi.

Tốc độ máu lắng là một chỉ số gián tiếp đánh giá phản ứng viêm. Tốc độ máu lắng đáp ứng chủ yếu với mức độ tăng cao của fibrinogen và một số các yếu tố khác, như globulin miễn dịch và yếu tố dạng thấp (RF). CRP và tốc độ máu lắng, thường được sử dụng như là chỉ số để phản ánh phản ứng viêm trong giai đoạn cấp tính, và được áp dụng trên lâm sàng để theo dõi các bệnh nhân VKTPTN. Nhưng giá trị tương đối của CRP và tốc độ máu lắng trong quá trình diễn biến của bệnh VKTPTN thì không đồng thời, CRP thường đáp ứng ngay trong một vài giờ đầu sau khi xuất hiện một kích thích viêm, trong khi tốc độ máu lắng lại có đáp ứng sau các kích thích viêm từ 1-2 ngày. Khi yếu tố viêm đã được loại bỏ thì giá trị của CRP sẽ trở về bình thường trong vòng vài ngày, nhưng tốc độ máu lắng sẽ về bình thường trong vài tuần [64].

CRP và tốc độ máu lắng cũng đã được nhiều tác giả nghiên cứu như là các thông số giúp chẩn đoán và tiên đoán về phản ứng viêm thông qua đó giúp đánh giá về hoạt tính của bệnh để có chiến lược điều trị. Đây là hai chỉ số được áp dụng phổ biến để đánh giá đáp ứng của pha cấp sử dụng trên lâm sàng trong theo dõi hoạt tính bệnh ở bệnh nhân VKTPTN [64]. Trong nghiên cứu của chúng tôi hầu hết các bệnh nhân ở các thể lâm sàng của VKTPTN đều có giá trị tăng lên của CRP và tốc độ máu lắng, đặc biệt giá trị của các chỉ số này tăng cao hơn ở hai thể viêm đa khớp và tăng cao nhất là thể viêm khớp hệ thống.

So với CRP và tốc độ máu lắng, chúng tôi thấy ít có sự thay đổi của C3, C4. Chúng tôi thấy chỉ có C3 tăng rõ rệt ở thể viêm khớp hệ thống so với

hai thể viêm đa khớp và thể viêm ít khớp. Kết quả này của chúng tôi phù hợp với tác giả ở Đài Loan.

Theo Andrei, CRP và tốc độ máu lắng là những chỉ số quan trọng để đánh giá về hoạt tính 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].

Qua khảo sát đặc điểm một số dấu ấn sinh học trên hai thể bệnh có số lượng bệnh nhân nhiều nhất là thể viêm ít khớp (46 bệnh nhân) và thể viêm đa khớp (43 bệnh nhân) trên tổng số 107 bệnh nhân, kết quả đã xác định được tình trạng viêm và sự thay đổi của các chỉ số này theo thời gian. Kết quả nghiên cứu cho thấy các chỉ số này đặc biệt trên thể viêm ít khớp và viêm đa khớp có thay đổi sau các thời điểm T(6) và T(12). Giá trị tăng cao của chúng tại thời điểm (T0) bắt đầu được chẩn đoán hay vẫn còn tăng cao tại T(6) còn giúp tiên lượng về hoạt tính bệnh của các bệnh nhân VKTPTN.

Chúng tôi nhận thấy thể viêm ít khớp: CRP và tốc độ máu lắng giảm có ý nghĩa tại thời điểm T(6) và T(12), nhưng không có sự thay đổi có ý nghĩa về các chỉ số như Hb, số lượng tế bào bạch cầu, số lượng tiểu cầu, C3, C4. Có lẽ do những chỉ số này cũng chưa có nhiều biến đổi bệnh lý từ thời điểm T(0).

Thể viêm đa khớp chúng tôi thấy một số chỉ số về số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu, CRP, tốc độ máu lắng, C3, đều giảm một cách có ý nghĩa tại T(6) và T(12) so với thời điểm bệnh nhân bắt đầu tham gia nghiên cứu T(0). Kết quả này của chúng tôi phù hợp với Kuo-Wei Yeh [113]. Ngoài ra tác giả này còn thấy thay đổi của phản ứng viêm trên các bệnh nhân VKTPTN không chỉ thể hiện bởi thay đổi của các tế bào máu ngoại vi (như Hb tăng lên, giảm số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu), giảm giá trị của CRP, tốc độ máu lắng), và còn nữa là sự giảm có ý nghĩa của triglyceride. Tuy vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi thì Hb chưa có sự thay đổi có ý nghĩa tại T(12) so với tại T(0).

Theo Chipeta (2013) đặc điểm cận lâm sàng của các bệnh nhân VKTPTN ở bệnh viện Đại học Lusaka, Zambia thì giá trị tăng cao nhất của tốc độ máu lắng được quan sát thấy ở thể viêm đa khớp và viêm khớp hệ thống [99]. Báo cáo của Chang-Ching Shen (2013) tại Đài Loan, cho thấy giá trị trung bình của CRP tăng cao nhất ở thể viêm khớp hệ thống (103 mg/l), thể viêm đa khớp RF (-) CRP là (11,8 mg/l) và 13,3 mg/l ở thể đa khớp RF (+). Trong khi thể viêm ít khớp thì CRP chỉ có giá trung bình là 9 mg/l, thể viêm điểm bám gân là 10,1mg/l; thể viêm khớp vảy nến là 7,3 mg/l [100].

- *Kháng thể kháng nhân* là các tự kháng thể kháng lại histone, chuỗi kép, chuỗi đơn DNA, phức hợp RNP và các thành phần khác của nhân tế bào. Xét nghiệm huỳnh quang miễn dịch gián tiếp là một xét nghiệm nhạy hơn so với các phương pháp trước đây. Tất cả 107 bệnh nhân VKTPTN của chúng tôi đều được làm xét nghiệm tìm kháng thể kháng nhân bằng phương pháp ELISA. Chúng tôi đã phát hiện 2 bệnh nhân có kháng thể ANA (+), đạt tỷ lệ 2/107 (1,9%). Đây là 2 bệnh nhân thuộc thể viêm ít khớp. Chúng tôi gặp đó một trẻ gái 3 tuổi và bệnh nhân khác là trẻ trai 5 tuổi khi bắt đầu đến khám và được chẩn đoán là VKTPTN và tham gia vào nghiên cứu.

Nghiên cứu của Chang-Ching Shen ở Đài Loan, tỷ lệ kháng thể ANA (+) dường như có nhiều khả năng liên quan với biến chứng viêm màng bồ đào của bệnh. Gần đây kháng thể kháng nhân được xem như một yếu tố tiên lượng quan trọng của bệnh VKTPTN theo ILAR [100]. Tuy nhiên tác giả này thấy rằng tỷ lệ kháng thể kháng nhân dương tính không tương quan với tình trạng thuyên giảm bệnh hoặc tỷ lệ viêm màng bồ đào. Nghiên cứu của tác giả này 58% bệnh nhân có kháng thể ANA (+) nhưng với hiệu giá thấp (1:40) nên tỷ lệ viêm màng bồ đào cũng thấp [100].

Theo Hsin-Hui Yu tỷ lệ viêm màng bồ đào trên các bệnh nhân viêm khớp thiếu niên thay đổi từ 4 – 38% giữa các thể lâm sàng khác nhau trên toàn thế giới. Tỷ lệ này thay đổi theo vị trí địa lý, cao nhất ở Scandinavia, sau

đó ở Mỹ, tiếp theo ở châu Á, và thấp nhất ở Ấn Độ [90]. Viêm khớp thiếu niên liên quan với viêm màng bồ đào thì hiếm gặp ở Đài Loan (0,25 ca trên 100 000 trẻ mỗi năm) [1]. Theo Chang Chien Sang tỷ lệ kháng thể ANA cũng thấp trong nghiên cứu của ông tại Đài Loan [100]. Nghiên cứu của Samia Naz, chỉ có 2 bệnh nhân có biểu hiện viêm màng bồ đào (chiếm tỷ lệ 1,08%), và cả hai bệnh nhân này đều là trẻ trai mắc thể viêm ít khớp. Nghiên cứu này cũng cho biết tỷ lệ kháng thể kháng nhân 100% (-), giải thích cho lý do này họ cho rằng xét nghiệm phát hiện kháng thể ANA thực hiện bởi phương pháp ngưng kết hồng cầu gián tiếp. Tần suất thấp của viêm màng bồ đào và tỷ lệ kháng thể ANA (+) thấp cũng được báo cáo ở Srilanka và Ấn Độ, điều này cho thấy rằng có sự tác động của yếu tố địa lý và di truyền ở các vùng này [92].

Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ (+) của kháng thể ANA phù hợp với một số tác giả ở Ấn Độ, Đài Loan, và Srilanka, một tỷ lệ dương tính thấp bởi phương pháp xét nghiệm ELISA. Chúng tôi chưa phát hiện bệnh nhân nào có tổn thương mắt là viêm màng bồ đào trong thời gian nghiên cứu.

Còn nghiên cứu của Kate, 67 bệnh nhân đã được làm test kháng thể kháng nhân, chỉ 3 bệnh nhân có kháng thể ANA (+), trong đó 2 bệnh nhân được phát hiện kháng thể ANA bởi kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang, 1 bệnh nhân được phát hiện bằng kỹ thuật ELISA. Tác giả cho biết kháng thể ANA phát hiện bởi kỹ thuật ELISA là một xét nghiệm chưa thật tin cậy [74]. Chúng tôi vì cũng sử dụng kỹ thuật này để phát hiện kháng thể kháng nhân và nhận thấy kết quả (+) thấp.

- *Yếu tố dạng thấp RF huyết thanh (Rheumatoid Factor:)* trong bệnh viêm khớp dạng thấp ở người lớn RF là một trong bảy yếu tố thuộc tiêu chuẩn chẩn đoán do Hội Thấp khớp học Mỹ (American College of Rheumatology-ACR) đề nghị năm 1987. Việc định lượng được yếu tố dạng thấp ở các bệnh nhân viêm khớp cho phép tiên lượng bệnh sẽ gây hủy khớp sớm, đặc biệt khi kết hợp với kháng thể kháng CCP (+). Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ RF (+)

có 21/107 tổng số bệnh nhân chiếm tỷ lệ (19,6%). Trong đó 100 % bệnh nhân thể viêm đa khớp RF (+) có yếu tố RF (+), ngoài ra chúng tôi còn gặp yếu tố RF (+) ở một bệnh nhân có tổn thương giống thể viêm ít khớp nên được xếp vào thể viêm khớp không phân loại theo tiêu chuẩn của ILAR. Kết quả này của chúng tôi phù hợp với tác giả Chang-Ching Shen và Saminaz. Như vậy yếu tố RF còn góp phần phân loại thể lâm sàng của VKTPTN.

Nghiên cứu của Chang-Ching Shen (2013), thể viêm đa khớp RF (-) và viêm đa khớp RF (+), tỷ lệ bệnh nhân có xét nghiệm (RF +) ở nhóm viêm đa khớp RF (+) là 100%, không có bệnh nhân nào thể viêm đa khớp (RF-) lại có xét nghiệm yếu tố RF (+). Tác giả này cũng không gặp bệnh nhân nào ở thể viêm đa khớp RF (-): có kháng thể ANA (+), hoặc HLA - B 27 (+) [100].

Nghiên cứu của Samia Naz, RF(+) chiếm tỷ lệ 19/185 bệnh nhân của các thể lâm sàng (tức 10,27%), trong đó 18 bệnh nhân thuộc thể viêm đa khớp RF (+) chiếm 95%, 1 bệnh nhân thuộc thể viêm ít khớp chiếm (5%), không có bệnh nhân nào khởi phát thể viêm khớp hệ thống với RF (+) [92]. So với các nghiên cứu khác tỷ lệ RF (+) trong các nghiên cứu của tác giả Seth et al. và Parkodi et al. ở Ấn Độ tương ứng là 15% và 9,7%. Trong khi đó một nghiên cứu khác ở Nauy, RF (+) chiếm 4,1% ở thể viêm đa khớp RF (+). Lý do có sự khác biệt về tỷ lệ (+) của RF ở các vùng miền khác nhau trên thế giới là do sự khác biệt về các vùng địa lý như ở Ấn Độ và các nước phương Tây tỷ lệ thể viêm đa khớp RF (+) cao hơn so với các thể lâm sàng khác [92] .

- *HLA – B 27:*

Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ HLA – B 27 (+) là 10/107 tổng số bệnh nhân của cả quần thể nghiên cứu (chiếm 9,3%). Nhưng hầu hết các bệnh nhân HLA-B 27 (+) chúng tôi gặp ở thể viêm điểm bám gân. Tỷ lệ HLA –B 27 (+) ở thể viêm điểm bám gân chiếm 9/12 bệnh nhân (75%) và một bệnh nhân nhỏ dưới 6 tuổi có tổn thương giống thể viêm ít khớp nhưng lại có HLA B 27 (+) nên chúng tôi xếp vào thể viêm khớp không phân loại theo tiêu chuẩn của ILAR.

HLA B 27 (+) chiếm tỷ lệ cao trong nghiên cứu của tác giả Chang – Ching Shen tới 32,3%. Quan sát tương tự đã được báo cáo trong các nghiên cứu ở các quần thể ngoài châu Âu. Viêm khớp khởi phát ở một trẻ trai trên 6 tuổi với HLA -B 27 (+) là một gợi ý để chẩn đoán thể bệnh viêm điểm bám gân theo phân loại của ILAR sau khi đã loại trừ các thể lâm sàng khác. Điều đáng quan tâm là bệnh nhân với HLA- B 27 (+) thì bệnh có xu hướng sẽ hoạt động liên tục hoặc bệnh có thể thuyên giảm nhưng sau đó lại có thể tái phát. Một số nghiên cứu gần đây đã đề cập về yếu tố tiên lượng xấu của các bệnh nhân VKTPTN với HLA-B 27 (+) [100]. Hsu và cs thấy rằng bệnh nhân mang gen HLA B 27 (+) thì không đạt được tình trạng lui bệnh đầu tiên khi bệnh nhân mới được chẩn đoán [114].

Pruuslid và cs cho biết bệnh nhân VKTPTN với HLA - B 27 (+) có một giai đoạn tăng cao kéo dài các chỉ số viêm so với các bệnh nhân mà HLA- B 27 (-) [8]. Shen CC cho biết tỷ lệ (+) của HLA B 27 ở các trẻ viêm điểm bám gân ở Đài Loan tương đối cao: 82,2% [93]. Nghiên cứu khác tại Đài Loan, Hsin-Hui Yu cho biết tần suất (+) của HLA- B 27 thay đổi rõ rệt trên thế giới: 24% ở miền bắc Scandinavi, 8% ở người da trắng Caucasians, 4 % ở Bắc Phi, 2 – 9% ở Trung Quốc, 0,1 – 0,5% ở Nhật Bản [90]. Theo tác giả này, các bệnh nhân của thể viêm điểm bám gân mang HLA- B 27 (+) thì có xu hướng bệnh hoạt động xảy ra liên tục hoặc tái phát, một điểm tiên lượng xấu hơn so với thể viêm ít khớp và viêm đa khớp, cho nên bệnh nhân cần phải được theo dõi trên khoảng thời gian dài hơn [1],[90] .

Yếu tố RF (+) và HLA –B 27 (+) là xét nghiệm được sử dụng với ý nghĩa trong phân loại thể bệnh VKTPTN giúp bệnh nhân được đánh giá theo từng thể một cách đồng nhất và còn có ý nghĩa trong tiên lượng bệnh. Tác giả Kunjir V, và cs nghiên cứu trên một quần thể gồm 224 bệnh nhân VKTPTN đã đưa ra một mô hình đầy đủ về các thể lâm sàng của bệnh. Các xét nghiệm về RF và HLA – B 27 là những xét nghiệm giúp tác giả này xác định ra những bệnh nhân thuộc thể viêm khớp không phân loại - một trong 6 thể lâm sàng của VKTPTN

chiếm 5% bởi sự có mặt đồng thời của cả yếu tố RF và HLA – B 27 trên các trẻ này [115].

- *Kháng thể kháng CCP (anti-CCP)*: Đây là một phát hiện mới vào giữa năm 1970, khi người ta nghiên cứu phản ứng kháng thể chống lại keratin và filaggrin. Các nghiên cứu cho thấy kháng thể trong máu bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp ở người lớn phản ứng với một loại kháng nguyên citrulline khác nhau. Xét nghiệm này nhanh chóng được ứng dụng vào lâm sàng, giá trị của kháng thể này là xuất hiện sớm, thậm chí trước khi có viêm khớp, có giá trị tiên lượng về bệnh viêm khớp dạng thấp. Xét nghiệm kháng thể kháng CCP và yếu tố RF có độ nhạy tương tự nhau, song kháng thể anti-CCP có độ đặc hiệu cao hơn (98% so với yếu tố RF là 88%). Đặc biệt, sự có mặt của cả hai tự kháng thể này cho thấy bệnh nhân có nguy cơ xuất hiện tổn thương bào mòn xương trên X quang ở vị trí khớp cổ tay sớm và trầm trọng, ngoài ra còn tiên lượng về khả năng bệnh sẽ diễn biến dai dẳng, không có đợt thuyên giảm, nhiều đợt tiến triển giống với bệnh cảnh viêm khớp dạng thấp ở người lớn [116].

Tỷ lệ kháng thể kháng CCP (+), chúng tôi chỉ gặp 2/107 (chiếm 1,9%) số bệnh nhân. Các bệnh nhân này đều thuộc thể viêm đa khớp RF (+).

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. Mặc dù kháng thể này đã được nghiên cứu rộng rãi trong bệnh viêm khớp dạng thấp ở người lớn, với độ đặc hiệu 98%, độ nhạy 48%, là một công cụ hữu ích trong chẩn đoán bệnh Viêm khớp dạng thấp ở người lớn nhưng ý nghĩa của kháng thể này trong viêm khớp thiếu niên mới chỉ được đánh giá gần đây [1].

Ở những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp của người lớn, kháng thể kháng CCP (+) thì bệnh sẽ tiến triển nhanh chóng gây tình trạng bào mòn khớp và hủy khớp. Song vai trò của kháng thể kháng CCP ở bệnh nhân viêm khớp thiếu niên còn nhiều tranh cãi. Một số nghiên cứu đã tìm thấy giá trị của kháng thể này liên quan với quá trình tiến triển của bệnh, nhưng cũng có nghiên cứu không tìm thấy

mối tương quan có ý nghĩa giữa kháng thể này với tổn thương của khớp trên X quang. Tác giả khác cho rằng kháng thể kháng CCP không phổ biến như ở bệnh nhân VKDT của người lớn nhưng có ý nghĩa dự đoán về tổn thương khớp.

Theo Andrea 33 bệnh nhân được chỉ định kiểm tra kháng thể kháng CCP, có 6 bệnh nhân có kết quả (+) với hiệu giá kháng thể thấp được xác định ở 3 bệnh nhân viêm đa khớp (1 bệnh nhân Viêm đa khớp RF (+), 2 bệnh nhân viêm đa khớp RF (-)), 1 bệnh nhân viêm ít khớp, 1 bệnh nhân viêm cột sống dính khớp, 1 bệnh nhân có viêm khớp liên quan với bệnh Crohn. Các bệnh nhân này đều có tổn thương khớp trên X quang ngay từ giai đoạn đầu của bệnh với phản ứng viêm mạnh, và giá trị của CRP, tốc độ máu lắng tăng gấp 5 lần giá trị bình thường.

Nghiên cứu của Lin J (J Int Med Res. 2014) cũng chỉ ra rằng tỷ lệ (+) của yếu tố dạng thấp RF và kháng thể kháng CCP cao hơn ở nhóm trẻ lớn > 16 tuổi so với nhóm trẻ dưới 16 tuổi. Không có sự khác biệt giới tính về tỷ lệ (+) của các kháng thể này [117].

Tỷ lệ kháng thể kháng CCP (+) trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 2/107 bệnh nhân (chiếm 1,9%). Đó là 2 bệnh nhân viêm đa khớp RF (+), cả hai bệnh nhân này đều có tổn thương khớp dạng bào mòn trên X quang ngay từ thời điểm T0 khi bệnh nhân bắt đầu được chẩn đoán và điều trị, cũng là thời điểm bệnh nhân bắt đầu tham gia vào nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra tỷ lệ dương tính thấp của kháng thể kháng CCP (1,9%), và các bệnh nhân này đều có tổn thương khớp dạng bào mòn trên X quang, phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác.

Nghiên cứu về kháng thể kháng CCP và yếu tố dạng thấp tác giả Omar A cho biết tỷ lệ (+) của RF là 25,9% và tỷ lệ (+) của kháng thể kháng CCP là 24,1% trong đó tỷ lệ (+) của kháng thể kháng CCP trên các trẻ viêm đa khớp chiếm đến 92,3%. Thể viêm đa khớp là một thể lâm sàng của bệnh VKTPTN

có liên quan nhiều nhất với kháng thể kháng CCP và yếu tố dạng thấp RF so với các thể lâm sàng khác của bệnh (Omar A và cs 2013) [118].

Một nghiên cứu khác cũng thấy rằng kháng thể kháng CCP (+) với tỷ lệ 18,3% và đều gặp trên nhóm trẻ viêm đa khớp. Tỷ lệ (+) của kháng thể này phổ biến hơn ở các trẻ VKTPTN so với nhóm trẻ khỏe nhưng lại thấp hơn ở các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp ở người lớn, trong khi tần xuất (+) của RF ở các trẻ viêm đa khớp tương đương với nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp ở người lớn. Bệnh nhân VKTPTN với sự có mặt của kháng thể kháng CCP và yếu tố dạng thấp thường khởi bệnh muộn hơn ở nhóm trẻ lớn, với chức năng vận động của khớp tồi hơn và nhu cầu cần phẫu thuật cao hơn (Skare TS 2011) [119].

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

Cơ chế bệnh sinh liên quan với nhiều hoạt động của phản ứng viêm và phản ứng miễn dịch trong đó có vai trò quan trọng của các cytokine như IL1, IL6, TNF α [22, 120], với bằng chứng là tại các khớp viêm có thâm nhiễm nhiều tế bào miễn dịch và các cytokine [121]. IL6 là một cytokine gây ra các đáp ứng miễn dịch tại pha cấp của phản ứng viêm [122]. Quản lý phản ứng viêm là vấn đề quan trọng trong quá trình điều trị bệnh VKTPTN để hạn chế tối đa những biến chứng do bệnh gây ra (Tanaka T) [123]. Rối loạn tổng hợp IL6 còn liên quan với một số bệnh như bệnh tự miễn, bệnh tự viêm, và các bệnh lý ác tính [123]. Trong các bệnh tự miễn như viêm khớp thiếu niên, nồng độ tăng cao của IL6 tại các vị trí viêm. IL 6 còn được xem là vai trò trung tâm trong các phản ứng viêm mạn tính. Nồng độ IL6 tăng lên trong huyết thanh của các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tương quan với hoạt tính của bệnh trên lâm sàng. Ngoài ra nồng độ tăng cao của các thụ thể hòa tan của IL6 cũng tương quan với mức độ hủy khớp đặc biệt trong giai đoạn tiến triển của bệnh (Srirangan S, Choy EH 2010) [124]. Tại các khớp viêm IL 6 có vai

trò quan trọng gây viêm bao hoạt dịch, tác động lên các tế bào hủy xương qua quá trình tiêu xương, hoạt hóa các tế bào Lympho B, biệt hóa tế bào Th17 gây cảm ứng và duy trì phản ứng tự miễn [105].

Song mỗi thể lâm sàng của VKTPTN lại có những nét đặc trưng riêng. Thể viêm khớp hệ thống chủ yếu gây bệnh cảnh đáp ứng viêm toàn thân, trong khi thể viêm ít khớp chỉ biểu hiện bằng phản ứng viêm tại khớp với phản ứng toàn thân có giới hạn [92]. Thể viêm đa khớp là một trong những thể lâm sàng với diễn biến bệnh dai dẳng khó kiểm soát dễ gây nên bệnh cảnh viêm khớp kéo dài cho đến khi trẻ bước sang tuổi trưởng thành và thường có liên quan với các tổn thương hủy khớp (Guzman J, và cs 2014) [125], (Chédeville G 2014) [126]

Vì vậy dựa trên cơ chế bệnh sinh của bệnh và đặc điểm lâm sàng từng thể bệnh, chúng tôi đã tìm hiểu về nồng độ của hai loại cytokine IL6 và TNF α trong huyết thanh của các bệnh nhân VKTPTN chỉ trên thể viêm đa khớp và xem xét mối liên quan của chúng với những thay đổi về các chỉ số viêm cũng như những thay đổi về hoạt tính của bệnh sau 12 tháng điều trị.

Nghiên cứu của chúng tôi với kết quả là: nồng độ IL 6 trong huyết thanh 32 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 của TNF α của 32 bệnh nhân thể viêm đa khớp giai đoạn bệnh hoạt động cao tại T(0) 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 với $p < 0,05$. Nồng độ của IL6 trong huyết thanh các bệnh nhân VKTPRN sau điều trị 12 tháng đã giảm đáng kể ($48,53 \pm 104,65$ pg/ml); trong khi đó nồng độ TNF α trong huyết thanh sau điều trị 12 tháng của các bệnh nhân này giảm không đáng kể ($170,22 \pm 256,09$ pg/ml).

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. Đặc

biệt thời gian để lấy mẫu bệnh phẩm định lượng cytokine là rất quan trọng bởi vì hoạt động của một số các cytokine còn do cơ chế về thần kinh nội tiết [78].

** Liên quan của IL 6 và TNF α với các yếu tố để đánh giá về hoạt tính bệnh của thể viêm đa khớp*

IL-6 là một cytokine có nhiều hoạt động sinh học như điều hòa đáp ứng miễn dịch và đáp ứng viêm của pha cấp. Ngoài ra IL 6 còn được chứng minh là tác nhân gây ra sự tiêu xương, và góp phần gây tổn thương khớp (Srirangan S 2010) [124]. Tuy nhiên, báo cáo về tương quan giữa nồng độ IL6 và mức độ hoạt động bệnh của thể viêm ít khớp và viêm đa khớp còn nhiều ý kiến khác nhau. Nghiên cứu của Debenedetti, Madson cho rằng nồng độ IL 6 trong huyết thanh của các bệnh nhân thể viêm ít khớp và viêm đa khớp tăng lên ở giai đoạn bệnh hoạt động so với giai đoạn bệnh không hoạt động. Trong khi Lepore, Mangge và cs cho biết không có mối tương quan giữa nồng độ trong huyết thanh của IL6 với hoạt động của bệnh VKTPTN trên lâm sàng [84].

Kết quả của chúng tôi, nồng độ IL6 trong huyết thanh của 32 trẻ VKTPTN thể đa khớp tại thời điểm T(0) có mối tương quan với dấu hiệu sốt trên lâm sàng, với giá trị tăng cao của CRP và tốc độ máu lắng, OR tương ứng là 15,55(95% CI: 1,221 – 904,3); OR: 38,15 (95% CI: 2,53 – 2552); OR: 30,13 (95% CI: 1,688 – 2119). Đây đều là những chỉ số quan trọng trong đánh giá về hoạt tính của bệnh.

Qua theo dõi những bệnh nhân này sau một thời gian điều trị 12 tháng, chúng tôi đã định lượng lại nồng độ của các cytokine này trên nhóm trẻ viêm đa khớp đó. Kết quả cho thấy nồng độ IL6 ở nhóm bệnh nhân viêm đa khớp sau điều trị đã giảm đáng kể còn ($48,53 \pm 104,65$ pg/ml), nhưng vẫn tăng cao hơn so với nhóm trẻ khỏe. Sau 12 tháng điều trị, có 6 bệnh nhân thể viêm đa khớp đạt bệnh không hoạt động, thì nồng độ tương ứng của IL6 của các trẻ này là $2,49 \pm 1,19$ pg/ml, thấp hơn so với $67,22 \pm 118,93$ pg/ml ở nhóm bệnh nhân bệnh vẫn còn tiếp tục hoạt động dai dẳng, nhưng sự khác biệt này chưa

có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó nồng độ của TNF α của các trẻ đã đạt tình trạng bệnh không hoạt động là $13,27 \pm 4,76$ pg/ml thấp hơn so với $276,48 \pm 342,69$ pg/ml ở nhóm các trẻ bệnh còn hoạt động, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$), mặc dù khác biệt về giá trị trung bình của CRP và tốc độ máu lắng của các nhóm trẻ này thì thay đổi có ý nghĩa. Có lẽ do sự biến thiên quá lớn về nồng độ của các cytokine này.

Sau điều trị 12 tháng, nồng độ trong huyết thanh của IL6 đã giảm cùng với mức giảm của CRP và tốc độ máu lắng. Tuy vậy nồng độ của TNF α trong huyết thanh các bệnh nhân viêm đa khớp giảm không liên quan với mức giảm của CRP và tốc độ máu lắng, sự khác biệt chưa có ý nghĩa với $p > 0,05$.

Thời điểm sau điều trị 12 tháng khi hoạt tính bệnh của các bệnh nhân thuộc thể viêm đa khớp đã giảm, thì nồng độ của IL6, và nồng độ TNF α trong huyết thanh của các bệnh nhân này đã giảm, nhưng vẫn tăng cao hơn so với nhóm chứng đặc biệt là nồng độ của TNF α . Do vậy các bác sỹ khi đánh giá bệnh đã đạt tình trạng bệnh không hoạt động trên lâm sàng cũng nên thận trọng để có kế hoạch điều chỉnh liều lượng của thuốc vào thời điểm thích hợp. Bởi vì bệnh có thể sẽ tái phát sớm ngay khi dừng thuốc.

Nghiên cứu của Rooney và cs thấy rằng nồng độ của IL6 trong huyết thanh của các bệnh nhân viêm khớp thiếu niên thể đa khớp không tương quan với mức độ hoạt động bệnh nhưng tăng lên trong giai đoạn bệnh hoạt động so với giai đoạn bệnh không hoạt động. Trong khi nồng độ của TNF α không tăng lên có ý nghĩa trong giai đoạn hoạt động của bệnh [127].

Ở người lớn bị viêm khớp dạng thấp tác giả nhận thấy nồng độ IL6 trong huyết thanh của các bệnh nhân này tăng lên có mối liên quan có ý nghĩa với mức độ hoạt động bệnh cao, với mức tăng cao về CRP, tốc độ máu lắng. Tuy nhiên giá trị của các chỉ số đánh giá về hoạt tính bệnh thay đổi với liệu pháp điều trị thì không phải là yếu tố tiên lượng chính (theo Wang J, 2013) [128].

Tác giả Kaminiarczyk-Pyzalka D nghiên cứu về nồng độ của TNF α trên các bệnh nhân thể viêm ít khớp thấy rằng nồng độ TNF α cao hơn ở nhóm

trẻ VKTPTN thể ít khớp so với nhóm chứng, và nồng độ của TNF α cũng không có sự thay đổi có ý nghĩa sau thời gian 1 năm theo dõi và điều trị. Tác giả kết luận nồng độ TNF α trong huyết thanh của bệnh nhân VKTPTN thể ít khớp không có giá trị đánh giá mức độ nặng của bệnh và đáp ứng với điều trị (Kaminiarczyk-Pyzalka D, và cs 2014) [129].

Theo Anna Górska (2008) nồng độ của IL6 và TNF α trong huyết thanh các bệnh nhân thể viêm ít khớp và viêm đa khớp đều tăng cao hơn so với nhóm chứng. Giá trị trung bình của IL6 ở nhóm trẻ VKTPTN là $34,5 \pm 31,9$ pg/ml. So với nhóm chứng thì IL6 trung bình là $1,4 \pm 1,6$ pg/ml. Nồng độ trung bình của TNF α ở nhóm trẻ VKTPTN ($9,3 \pm 3,9$ pg/ml), so với nhóm trẻ khỏe là ($4,7 \pm 0,5$ pg/ml), sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Tác giả đã tìm ra mối tương quan có ý nghĩa giữa nồng độ của IL 6 trong huyết thanh với tốc độ máu lắng và mức độ tổn thương của khớp [76].

Spîrchez M, Samaşca G, Iancu M và cs (2012) cho biết nồng độ của IL6 tăng cao hơn ở nhóm trẻ VKTPTN giai đoạn bệnh hoạt động ($47,2$ pg/ml) so với nhóm trẻ VKTPTN bệnh không hoạt động ($2,6$ pg/ml) và so với nhóm trẻ khỏe: ($2,25$ pg/ml). Nồng độ IL6 trong huyết thanh được xem như một chỉ số giúp đánh giá hoạt tính của bệnh và mức độ nặng của bệnh để cung cấp thêm những thông tin trong các tình huống lâm sàng [77].

4.3. Bàn về một số yếu tố tiên lượng bệnh thể ít khớp và thể đa khớp

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

Kết quả điều trị bệnh VKTPTN đã có nhiều cải thiện trong hơn 40 năm qua. Những nghiên cứu trước đây các tác giả chỉ tập trung phân tích kết quả điều trị dài hạn và hầu hết trong các nghiên cứu các tác giả chỉ sử dụng phân loại bệnh nhân VKTPTN theo phân loại của hội thấp khớp học Mỹ hoặc hội thấp khớp học Châu Âu. Nếu bệnh được kiểm soát tốt trong một thời gian ngắn hạn sẽ tiên lượng về một kết quả tốt đẹp trong diễn biến lâu dài của bệnh. Nghiên cứu gần đây đánh giá những yếu tố tiên lượng về kết quả điều trị ngắn hạn trong

nhóm bệnh nhân VKTPTN, từ đó phát hiện kịp thời những bệnh nhân có tiên lượng xấu để đưa ra chiến lược điều trị can thiệp giúp cải thiện bệnh sớm.

Nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm sau khi bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị 6 tháng, chúng tôi chỉ có 2 bệnh nhân đạt bệnh không hoạt động, đó đều là những bệnh nhân thuộc thể viêm ít khớp. Tiếp tục theo dõi các bệnh nhân này trong quá trình điều trị đến thời điểm 12 tháng kể từ khi bệnh nhân bắt đầu được chẩn đoán và tham gia nghiên cứu, có 3 bệnh nhân đã bỏ theo dõi điều trị (bao gồm: 1 bệnh nhân ở thể viêm khớp không phân loại và 2 bệnh nhân ở thể viêm đa khớp: thể viêm đa khớp RF (-) có 1 bệnh nhân bỏ theo dõi điều trị, cuối cùng còn 22 bệnh nhân, thể viêm đa khớp RF (+) có 1 bệnh nhân bỏ điều trị nên ở thời điểm sau 12 tháng có 19 bệnh nhân. Tổng số chỉ còn 104 bệnh nhân được theo dõi điều trị sau 12 tháng.

Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân đạt bệnh không hoạt động sau 1 năm là: 27/104 bệnh nhân chiếm 25,96%: Riêng thể viêm ít khớp có 17 /46 bệnh nhân chiếm 36,9%, thể viêm đa khớp RF (-) và viêm đa khớp RF (+) có 14,6% bệnh nhân đạt bệnh không hoạt động, thể viêm khớp hệ thống có 1/4 bệnh nhân, thể viêm gân có 3/12 bệnh nhân (chiếm 25,0%). Như vậy thể viêm ít khớp đạt tỷ lệ bệnh không hoạt động sau 1 năm theo dõi và điều trị cao nhất so với các thể lâm sàng khác của bệnh. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với các thể lâm sàng khác của bệnh.

Chúng tôi nhận thấy số khớp bị tổn thương, hoạt tính của bệnh, đánh giá của thầy thuốc về hoạt tính của bệnh cũng như đánh giá của cha mẹ, của bệnh nhân về tình hình của bệnh khác nhau có ý nghĩa giữa các thể lâm sàng của bệnh nhưng không đặc hiệu. Chúng tôi chọn phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến thay đổi của hoạt tính bệnh trên những thể lâm sàng hay gặp hơn và có số lượng bệnh nhân tương đối lớn hơn. Thể bệnh mà chúng tôi đã chọn đó là thể viêm ít khớp, và thể viêm đa khớp bao gồm cả RF (-) và RF (+) để tìm ra yếu tố tiên lượng về hoạt tính của bệnh.

Nghiên cứu của H. M Alber, cho biết diễn biến lâm sàng của bệnh phụ thuộc vào phần trăm thời gian bệnh hoạt động và tùy từng thể lâm sàng trong 2 năm đầu sau chẩn đoán. Thể viêm ít khớp tồn tại có thời gian hoạt động bệnh thấp nhất, nhưng thể viêm ít khớp mở rộng lại có thời gian hoạt động bệnh dài hơn, không đạt được tỷ lệ lui bệnh như các thể khác. Thời gian hoạt động bệnh của thể viêm đa khớp RF (+) là cao nhất. Thể viêm khớp hệ thống là một thể bệnh có hoạt động đơn chu kỳ hoặc bệnh sẽ hoạt động liên tục, diễn biến lâm sàng khác nhau ở mỗi bệnh nhân. Tỷ lệ đạt lui bệnh của thể viêm đa khớp RF (+) là thấp nhất so với các thể bệnh khác [95].

Phân tích diễn biến của bệnh VKTPTN tác giả này cũng cho biết nếu bệnh nhân đạt được lui bệnh trong 2 năm đầu thì ít có khả năng bệnh sẽ tiến triển nặng lên, trong khi nếu bệnh nhân không đạt được lui bệnh trong hai năm đầu thì sẽ có khả năng không đạt được tình trạng lui bệnh. Thời gian hoạt động bệnh ngắn trong hai năm đầu có liên quan với một diễn biến bệnh nhẹ, và yếu tố này có thể giúp phát hiện về khả năng diễn biến bệnh liệu có đạt được lui bệnh hay không trong những năm tiếp theo [95].

Theo tác giả Kiem Oen có 32,6% số bệnh nhân đạt được kết quả bệnh không hoạt động ở thời điểm 6 tháng đầu sau điều trị. Liên quan với tình trạng bệnh không hoạt động sau 6 tháng điều trị là thời gian chẩn đoán bệnh ngắn, ở tuổi nhỏ hơn [94].

Theo Berit FlatØ nếu số khớp viêm ít hơn, điểm VAS đánh giá đau khớp thấp, đánh giá về hoạt tính bệnh của thầy thuốc, của bệnh nhân thấp thì có ý nghĩa tiên lượng về khả năng đạt bệnh không hoạt động [85]. Theo Jaime Guzman 2014, nếu chức năng vận động khớp giảm nhiều thì tiên lượng về khả năng đạt bệnh không hoạt động sẽ không tốt [130].

*** Tiên lượng về khả năng đạt bệnh không hoạt động thể ít khớp**

Thể viêm ít khớp là thể lâm sàng có tiên lượng tốt nhất với tỷ lệ đạt bệnh không hoạt động cao nhất, thời gian hoạt động bệnh ngắn nhất. Ngoài ra đánh giá về hoạt tính của bệnh (dựa trên các chỉ số về CRP, tốc độ máu lắng,

số khớp viêm, điểm đau VAS) 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.

Ở thể viêm ít khớp, chúng tôi thấy sau thời gian điều trị 1 năm đầu tỷ lệ bệnh nhân đạt bệnh không hoạt động tính riêng chỉ trên các bệnh nhân thuộc thể viêm ít khớp chiếm 36,9% số bệnh nhân. Tác giả Sheno S 2010 cũng cho biết rằng VKTPTN thể ít khớp từ lâu đã được coi là thể có tiên lượng tốt nhất trong số các thể lâm sàng của bệnh [131]. Thật vậy chúng ta thấy ở thể viêm ít khớp có một số lượng lớn trẻ em thể bệnh này có đáp ứng với điều trị bảo tồn gồm có thuốc chống viêm NSAID, hoặc tiêm corticoid tại chỗ.

Tìm hiểu về các đặc điểm lâm sàng khác của thể viêm ít khớp chúng tôi còn nhận thấy nếu tuổi khởi bệnh trên 6 tuổi, thời gian mắc bệnh dưới 4 tháng, số khớp tổn thương ít dưới 2 khớp, điểm đánh giá đau dưới 5 điểm, CRP < 20mg/dl, tốc độ máu lắng giờ đầu < 40 mm/h thì khả năng đạt bệnh không hoạt động cao hơn ở nhóm đối diện. Sự khác biệt này có ý nghĩa với $p < 0,05$.

Theo Kiem Oen, thể viêm ít khớp đạt bệnh không hoạt động chiếm 46% cao hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi và tăng cao hơn so với thể viêm đa khớp RF (-), viêm gân, viêm đa khớp RF (+), viêm khớp hệ thống, viêm khớp vảy nến, sự khác biệt chỉ có ý nghĩa trên thể viêm đa khớp RF (-), và thể viêm khớp hệ thống. Không có bệnh nhân nào ở thể viêm đa khớp RF (+) đạt được bệnh không hoạt động sau 6 tháng điều trị [86].

Tác giả Taciana A. P. Fernandes thấy rằng thể viêm ít khớp và viêm khớp thể hệ thống có tỷ lệ đạt lui bệnh cao nhất so với các thể khác của bệnh [132].

Theo tác giả Berit FlatØ, tiên lượng bệnh hoạt động dai dẳng của thể viêm ít khớp gồm: khởi bệnh sớm, tốc độ máu lắng tăng cao từ lúc khởi bệnh. Liên quan với tổn thương bào mòn khớp: nếu DRB1*01(+), ảnh hưởng đến chức năng vận động nếu có tổn thương khớp háng kèm theo và chức năng vận động khớp ở giai đoạn III và IV theo Stein brocker [85].

Theo Ruberto tốc độ máu lắng tăng lên trong suốt 6 tháng đầu của bệnh có ảnh hưởng cố định về nguy cơ diễn biến bệnh không thuận lợi. Nhưng tốc độ máu lắng tăng cao từ lúc khởi bệnh lại có giá trị tiên lượng khả năng gây hủy khớp ở thể ít khớp (Guillaume và cs [84]).

*** *Tiên lượng về khả năng đạt bệnh không hoạt động của thể viêm đa khớp***

Theo dõi về hoạt tính bệnh trên hai nhóm trẻ viêm đa khớp trong 12 tháng đầu trong quá trình điều trị, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân đạt bệnh không hoạt động ở nhóm trẻ viêm đa khớp là: 6/41 (14,6%) so với nhóm trẻ bệnh vẫn tiếp tục hoạt động là 35/41(85,4%).

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 phát hiện bệnh ngắn dưới 5 tháng, và số khớp viêm ban đầu dưới 10 khớp thì khả năng đạt bệnh không hoạt động cao hơn nhóm bệnh nhân đối diện, sự khác biệt có ý nghĩa $p < 0,05$. Bên cạnh đó một số các yếu tố khác như đặc điểm về tuổi, giới tính, tính chất viêm khớp đối xứng hay sự có mặt của yếu tố RF (+) hoặc kháng thể anti CCP (+), không có giá trị tiên lượng về hoạt tính bệnh. Phân tích một số yếu tố tiên lượng về hoạt tính bệnh dựa trên các chỉ số đánh giá của phản ứng viêm (CRP, tốc độ máu lắng), chúng tôi nhận thấy sau thời gian điều trị 6 tháng giá trị CRP đã giảm (CRP < 20mg/dL) thì khả năng đạt bệnh không hoạt động cao hơn gấp 3 lần so với nhóm mà các chỉ số CRP vẫn tăng ≥ 20 mg/dl và tốc độ máu lắng đã giảm (< 40mm/h) thì khả năng đạt bệnh không hoạt động cao hơn gấp 5 lần nếu tốc độ máu lắng vẫn tăng ≥ 40 mm/h. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với OR tương ứng là 3, và 5 (95%CI: 0,36 - 36,41), và (95%CI: 0,58- 60,83), với $p < 0,05$. Đánh giá về phản ứng viêm dựa trên giá trị của CRP và tốc độ máu lắng khi thay đổi gấp 5 lần so với giá trị bình thường cũng được tác giả Andrea đề cập [1]. Một số tác giả gần đây quan tâm đánh giá những yếu tố tiên lượng về kết quả điều trị ngắn hạn của các bệnh nhân VKTPTN để phát hiện bệnh nhân có tiên lượng xấu nhằm đưa ra chiến lược điều trị can thiệp kịp thời giúp cải thiện bệnh sớm: J. W. Wu

đánh giá hoạt tính bệnh sau 3 tháng, 6 tháng đầu của bệnh [64]. Tác giả Kiem Oen đánh giá hoạt tính bệnh sau 6 tháng đầu [86]. Tác giả thấy rằng nếu bệnh được kiểm soát tốt trong một thời gian ngắn hạn là một tiên lượng tốt cho diễn biến lâu dài của bệnh.

Trong khi đó thì 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 [85].

Còn theo tác giả Greenwald AG về thể đa khớp: thì tiên lượng bệnh sẽ tiếp tục hoạt động kéo dài nếu số khớp tổn thương tại thời điểm khởi bệnh cao (Greenwald 2013) [133].

Tác giả ở Canada nghiên cứu trên 1104 trẻ VKTPTN, thì hơn 70% trẻ VKTPTN đạt được tình trạng bệnh không hoạt động sau 2 năm trừ thể viêm đa khớp RF (+) chỉ đạt 48%, khoảng 50% số bệnh nhân trên các thể lâm sàng của bệnh sẽ đạt tình trạng lui bệnh sau 5 năm, ngoại trừ thể viêm đa khớp (Guzman J,2014) [130].

Một tác giả khác Wallace CA (2014) cũng cho biết yếu tố 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 trước khi điều trị, 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 [134]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy rằng thời gian phát hiện bệnh trước khi điều trị có liên quan về khả năng đạt bệnh không hoạt động của thể viêm đa khớp sau 12 tháng theo dõi, là một yếu tố phù hợp với tác giả này.

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

Viêm đa khớp ước tính chiếm khoảng 30% tổng số bệnh nhân VKTPTN. Theo phân loại của hội thập khớp học quốc tế (ILAR) viêm đa khớp còn cần được xác định thêm về yếu tố dạng thấp (rheumatoid factor) âm tính hoặc dương tính. Tuy nhiên chúng ta thấy rằng vai trò quan trọng của RF (+) để

chẩn đoán bệnh viêm khớp thiếu niên bị giảm nhẹ bởi tần suất dương tính nhất định của nó trong các bệnh khác của mô liên kết, do đó xét nghiệm này chỉ có ý nghĩa phân loại thể bệnh khi bệnh nhân đã được chẩn đoán là VKTPTN thể đa khớp. Viêm đa khớp xảy ra ở trẻ em dưới 10 tuổi thì hiếm khi gặp yếu tố dạng thấp dương tính. Nếu phát hiện RF (+) ở một trẻ viêm khớp còn nhỏ tuổi nên xem xét thêm những chẩn đoán khác, chẳng hạn như viêm nội tâm mạc do vi khuẩn hoặc bệnh hỗn hợp của mô liên kết, hoặc lỗi trong phòng thí nghiệm...

Tuy nhiên, trẻ nhỏ đôi khi cũng gặp thể viêm đa khớp. Nếu trẻ viêm đa khớp với yếu tố dạng thấp (RF) dương tính, nên làm thêm kháng thể kháng CCP.

Viêm đa khớp RF (+) thường khởi phát muộn ở trẻ em và tuổi thanh thiếu niên. Những bệnh nhân này thường biểu hiện viêm các khớp giống như viêm khớp dạng thấp, có các nốt thấp, với biểu hiện bào mòn xương sớm. Nếu tình trạng viêm khớp không được kiểm soát tốt thì các trẻ VKTPTN thể viêm đa khớp sẽ dễ chuyển sang viêm khớp dạng thấp ở người lớn [16].

Về đặc điểm tổn thương khớp của nhóm trẻ viêm đa khớp chúng tôi nhận thấy rằng các trẻ viêm đa khớp RF (+) có số khớp viêm trung bình nhiều hơn ($8,70 \pm 3,54$) so với các bệnh nhân thể viêm đa khớp RF (-) với số khớp tổn thương trung bình là ($7,38 \pm 1,88$). Số bệnh nhân có tổn thương trên 10 khớp của thể viêm đa khớp RF (+) chiếm 65% cũng nhiều hơn so với nhóm trẻ viêm đa khớp RF (-) là 17,4%. Sự khác biệt này có ý nghĩa với $p < 0,05$. Đặc biệt là thể viêm đa khớp RF (+), tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương khớp đối xứng hai bên là 80% nhiều hơn so với thể viêm đa khớp RF (-) là 47,8%, với sự khác biệt cũng có ý nghĩa $p < 0,05$.

Tìm hiểu liên quan của những bệnh nhân thể viêm đa khớp RF (+) với những tổn thương dạng hủy khớp trên X quang, chúng tôi chỉ gặp các bệnh nhân có tổn thương khớp dạng hẹp khe khớp và dạng bào mòn khớp. Chúng tôi nhận thấy các bệnh nhân viêm đa khớp với RF (+) thì nguy cơ hủy khớp trên X quang khớp cao hơn gấp 13,75 lần so với nhóm các bệnh nhân viêm đa khớp RF (-),

với OR là 13,75 (95% CI: 2,47 – 76,42), sự khác biệt có ý nghĩa $p < 0,05$. Yếu tố RF, theo tác giả Berit Flato còn có giá trị tiên lượng về nguy cơ bệnh nặng đặc biệt ở thể viêm đa khớp. Tác giả này cho biết, một số yếu tố nguy cơ về bệnh hoạt động dai dẳng và tổn thương khớp dạng bào mòn là số lượng lớn các khớp bị tổn thương, bệnh khởi phát sớm, yếu tố RF (+), tổn thương khớp đối xứng trong vòng 6 tháng đầu của bệnh. Trong khi đó bệnh nhân có tổn thương khớp háng lại có nguy cơ gây tình trạng khuyết tật, còn tổn thương khớp gối thì có ý nghĩa bảo vệ tránh tổn thương bào mòn khớp ở thể viêm ít khớp [85]. Tóm lại các yếu tố tiên lượng về một diễn biến bệnh không thuận lợi gồm có tốc độ máu lắng tăng cao kéo dài, yếu tố RF (+), tổn thương khớp mở rộng, bệnh khởi phát sớm, đặc biệt ở trẻ gái [85].

Chúng tôi cũng xem xét tổn thương hủy khớp trên X quang của các bệnh nhân thể viêm đa khớp này với sự có mặt đồng thời của RF và kháng thể kháng CCP, thì kết quả là không gặp bệnh nhân nào thể viêm đa khớp với yếu tố dạng thấp RF (-) mà kháng thể anti CCP (+). Điều này giống với các nghiên cứu ở nước ngoài. 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. Nghiên cứu của Remi Ozawa và cs cũng thấy hiệu giá của kháng thể kháng CCP và RF thường tăng cao hơn ở thể viêm đa khớp [135]. Anne E Tebo (2012) cho biết kháng thể kháng CCP (+) với một tỷ lệ thấp trên các bệnh nhân VKTPTN so với các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp ở người lớn, song kháng thể này lại xuất hiện hầu hết trên các trẻ VKTPTN thể đa khớp RF (+) [136].

Kháng thể kháng CCP (+) còn liên quan có ý nghĩa ở những bệnh nhân VKTPTN có tổn thương khớp dạng bào mòn và biến dạng khớp.

Chúng tôi thấy các bệnh nhân có tổn thương hủy khớp trên X quang này đều liên quan với sự có mặt của yếu tố RF (+), và hoặc với kháng thể kháng CCP (+). Đây được xem là những yếu tố tiên lượng về tổn thương gây hủy khớp không thể hồi phục trên X quang và có khả năng sẽ gây tàn phế, ảnh

hưởng đến chức năng vận động khớp cũng như chất lượng cuộc sống của trẻ sau này (Gupta R, Thabrah MM, Vaidya B, 2010) [66].

Nhiều tác giả cho rằng ở trẻ em biểu hiện lâm sàng của nhóm viêm đa khớp RF (+)/ CCP (+) thì giống với bệnh cảnh của các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp ở người lớn (Skare TS 2011) [119]. Một số nghiên cứu gần đây đã làm sáng tỏ vai trò của kháng thể kháng CCP ở các bệnh nhân viêm khớp thiếu niên với diễn biến của bệnh chủ yếu trên những trẻ viêm đa khớp RF (+) có tổn thương khớp dạng bào mòn trên X quang [83].

Mặc dù nghiên cứu của chúng tôi chỉ có hai bệnh nhân có kháng thể kháng CCP (+) nhưng cả hai bệnh nhân này đều có tổn thương khớp dạng hủy khớp trên X quang. Chúng tôi nhận thấy ở bệnh nhân viêm đa khớp, nếu có mặt đồng thời yếu tố RF (+) và kháng thể kháng CCP (+) thì đó đều là bệnh nhân lớn tuổi hơn, giống với viêm khớp dạng thấp ở người lớn, phù hợp với nhận xét của các tác giả khác [119],[66].

Tuy vậy tác giả Yasu K, vào năm 2012 đã báo cáo về một ca bệnh viêm đa khớp lại bắt đầu rất sớm ở trẻ 3 tuổi với RF (+)/ kháng thể kháng CCP (+). Tác giả cho biết cả hai kháng thể này đều có ý nghĩa dự báo về độ nặng của bệnh (như tình trạng hủy khớp trên X quang) [137].

Nghiên cứu về đặc điểm nhóm bệnh nhân viêm đa khớp có tổn thương khớp dạng hủy khớp và không hủy khớp, chúng tôi nhận thấy tuổi khởi bệnh của nhóm có tổn thương hủy khớp cao hơn có ý nghĩa (với $p < 0,05$) so với nhóm trẻ không có tổn thương hủy khớp. Thời gian phát hiện bệnh của nhóm có tổn thương hủy khớp dài hơn nhóm không có tổn thương hủy khớp, sự khác biệt có ý nghĩa với ($p < 0,05$), không có sự khác biệt về giá trị trung bình của CRP, tốc độ máu lắng trên hai nhóm bệnh nhân này đều. Vị trí tổn thương ở khớp cổ tay và nguy cơ hủy khớp chưa có sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm không có hủy khớp với $p > 0,05$. Song tổn thương khớp cổ tay lại là vị trí thường gặp trong tổn thương khớp dạng bào mòn theo các nghiên cứu nước ngoài (Susic GZ 2011) [87]. Ngoài ra theo nghiên cứu của chúng tôi tổn

thương khớp dạng hủy khớp gặp ở 84,6% bệnh nhân có RF (+), sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$ so với nhóm bệnh nhân viêm đa khớp RF (-) chỉ chiếm 28,6%. Nghiên cứu của Van Rossum cũng đã tìm ra mối tương quan giữa RF và tổn thương khớp trên X quang ở các bệnh nhân viêm khớp thiếu niên.

Theo tác giả Susic GZ tình trạng hủy khớp có liên quan với tổn thương ở vị trí khớp cổ tay và liên quan với tình trạng bệnh hoạt động dai dẳng, kéo dài [87]. Theo tác giả này yếu tố tiên lượng về tổn thương khớp dạng bào mòn, gồm có bệnh khởi phát sớm, số khớp viêm nhiều, liên quan với yếu tố RF (+), tốc độ máu lắng tăng cao kéo dài, tình trạng viêm khớp đối xứng. Yếu tố gây ảnh hưởng đến chức năng vận động của khớp gồm các yếu tố như: bệnh xảy ra ở trẻ gái, có biểu hiện viêm khớp đối xứng, có tổn thương khớp háng xảy ra sớm, tốc độ máu lắng tăng và yếu tố RF (+) [87].

Tác giả Chédeville G tổn thương khớp dạng hủy khớp kiểu bào mòn có thể phát hiện trên film chụp X quang thường, đây là một dạng tổn thương khớp được phát hiện phổ biến ở trẻ em thể viêm đa khớp RF (+) và hiếm gặp hơn ở tất cả những thể lâm sàng khác của bệnh. Tuy vậy tổn thương khớp dạng bào mòn có thể được phát hiện sớm trên film chụp cộng hưởng từ. Tác giả này đã mô tả 3 ca lâm sàng có tổn thương dạng bào mòn khớp gặp ở thể viêm ít khớp và thể viêm điểm bám gân được phát hiện trên film chụp cộng hưởng từ (Chédeville G 2014) [126].

Theo BE Gilliam tỷ lệ tổn thương khớp dạng bào mòn gặp 26,9%. Phân tích hồi quy đa biến của BE Gilliam cho biết nồng độ của kháng thể kháng CCP, RF, thời gian phát hiện bệnh là những biến độc lập có liên quan với tổn thương khớp dạng bào mòn. Tuổi, thời gian bệnh hoạt động cũng liên quan có ý nghĩa với tổn thương khớp dạng bào mòn trên X quang [63].

Như vậy nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng trên các bệnh nhân thuộc thể viêm đa khớp thì IL6, TNF α cùng với CRP và tốc độ máu lắng là những bằng chứng về cận lâm sàng để đánh giá về hoạt tính của bệnh. Nồng độ IL6 huyết thanh có tương quan với dấu hiệu sốt, giá trị của CRP và tốc độ máu

lắng tại thời điểm khởi phát của bệnh cũng như sau điều trị 12 tháng giúp chúng ta có thể đánh giá thêm về hoạt tính của bệnh. Sau điều trị 12 tháng nhóm bệnh nhân đã đạt bệnh không hoạt động thì nồng độ IL6, TNF α đã giảm hơn so với nhóm bệnh vẫn còn hoạt động, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa. Vì vậy, mặc dù bệnh đã đạt tình trạng không hoạt động trên lâm sàng, nhưng các bệnh nhân vẫn rất cần được theo dõi thận trọng bởi vì việc dừng điều trị sớm có thể sẽ làm bệnh tái phát sớm, vì thực tế phản ứng viêm tại khớp vẫn chưa được kiểm soát hoàn toàn. Tổn thương dạng hủy khớp trên Xquang của các bệnh nhân thể viêm đa khớp liên quan với tuổi khởi bệnh muộn và thời gian phát hiện bệnh kéo dài hơn so với nhóm đối diện. Yếu tố dạng thấp RF cùng với kháng thể kháng CCP giúp đánh giá phân loại thể bệnh trên lâm sàng và còn có ý nghĩa dự báo về tình trạng bệnh sẽ tiến triển gây tổn thương khớp sớm và khả năng gây hủy khớp trên các bệnh nhân thuộc thể viêm đa khớp. Ngoài ra theo nghiên cứu của chúng tôi, HLA B27 nếu (+) ở một trẻ trai trên 8 tuổi, có biểu hiện viêm khớp cũng có ý nghĩa gợi ý chẩn đoán cho thể viêm điểm bám gân.

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 trung bình: $5,34 \pm 3,51$ tuổi. Tổn thương chỉ 1 khớp chiếm 56,5%; khớp gối: 84,8%. Ít gặp biểu hiện toàn thân.

Thể viêm đa khớp RF (+): chiếm 19%; có 65% là trẻ gái. Tuổi khởi bệnh trung bình: $7,45 \pm 3,95$; số khớp tổn thương trung bình: 9 ± 4 . Thường gặp khớp bàn ngón tay, cổ tay và khớp gối: trên 50%. Có 65% kèm theo sốt.

Thể viêm đa khớp RF (-): chiếm 22 %; có 65,2% là trẻ gái. Tuổi khởi bệnh trung bình: $6,57 \pm 4,53$; số tổn thương trung bình: 7 ± 2 khớp. Vị trí khớp thường gặp và tỷ lệ bệnh nhân sốt tương tự thể RF (+).

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. Số khớp tổn thương trung bình: 5 ± 1 khớp.

Thể viêm điểm bám gân: (11%), đều là nam, tuổi khởi bệnh trung bình: $10,30 \pm 3,27$. Tổn thương khớp ở chi dưới chiếm trên 90% trong đó khớp cổ chân: 91,7%; khớp gối: 75,0%.

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

- **Các chỉ số viêm (CRP, tốc độ máu lắng)** của thể đa khớp RF(+/-), đều tăng cao hơn so với thể ít khớp.

- **Kháng thể ANA:** chỉ gặp (4,3%) và ở thể viêm ít khớp. **Kháng thể Anti CCP** chỉ gặp trên thể viêm đa khớp RF (+), chiếm 10% thể này.

- **Nồng độ IL6 huyết thanh của thể viêm đa khớp RF (+)/ RF (-)** ở giai đoạn bệnh hoạt động cao: $185,56 \pm 297,95$ ng/ml. Có mối liên quan giữa nồng độ

IL6 huyết thanh với dấu hiệu sốt, tăng CRP và tốc độ máu lắng. Đây 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 (-) ở giai đoạn bệnh hoạt động cao: $204,1 \pm 296,35$ ng/ml.

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

- Thể viêm ít khớp yếu tố tiên lượng tốt gồm: tuổi khởi bệnh > 6, thời gian phát hiện bệnh < 4 tháng, tổn thương < 2 khớp, điểm đau khớp theo VAS < 3 điểm, CRP < 15mg/L tốc độ máu lắng giờ đầu < 40 mm/h.

- Thể viêm đa khớp yếu tố tiên lượng tốt gồm: thời gian phát hiện bệnh < 5 tháng, số khớp viêm < 10 khớp, bệnh nhân có đáp ứng điều trị từ thời điểm 6 tháng. Tiên lượng xấu: RF (+) và hoặc kháng thể kháng CCP (+) tiên lượng tình trạng hủy khớp trên X quang.

KIẾN NGHỊ

Bệnh VKTPTN hiện nay chưa được chẩn đoán kịp thời. Các bệnh nhi nên được các bác sỹ chuyên khoa khám và theo dõi nhằm chẩn đoán sớm, điều trị kịp thời, tránh tàn phế.

Cần lưu ý một số yếu tố tiên lượng xấu, đặc biệt với thể đa khớp để có quyết định điều trị tích cực, kiểm soát được phản ứng viêm, tránh hủy khớp, bảo vệ chức năng khớp.

CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN TỚI LUẬN ÁN

1. Lê Quỳnh Chi, Lê Thị Minh Hương (2013), Viêm khớp tự phát thiếu niên (VKTPTN)- bệnh lý tương tự bạch cầu cấp, *Y học thực hành số 8*, 72 – 73.
2. Lê Quỳnh Chi, Nguyễn Thị Ngọc Lan, Nguyễn Thanh Liêm, Lê Thị Minh Hương (2013), Tần suất, mối liên quan của RF và kháng thể kháng CCP với đặc điểm lâm sàng của viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp, *Tạp chí nội khoa số đặc biệt tháng 10*, 95 – 102.
3. Lê Quỳnh Chi, Nguyễn Thị Ngọc Lan, Nguyễn Thanh Liêm, Lê Thị Minh Hương (2014), Nghiên cứu nồng độ IL6, TNF α trong huyết thanh và mối liên quan với hoạt tính bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp, *Y học thực hành số 3*, 63 – 66.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Andrea Somogyi Militaru, Camelia Daescu, et al, (2011), Correlations between clinical forms and biomarkers in Juvenile Idiopathic Arthritis *Annals of RSCB*; 16 (2), 182-187.
2. Michael D Seckeler et al, (2011), The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease, *Clin Epidemiol.* 3: 67–84., Published online Feb 22, 011. doi: 10.2147/CLEP.S12977
3. Prahalad S, Glass DN, (2002), Is juvenile rheumatoid arthritis/ juvenile idiopathic arthritis different from rheumatoid arthritis?, *Arthritis Res*; 4 (suppl 3): 303- 10.
4. Paediatric Rheumatology Expert Group Meeting (17 November 2010), EMA/836276/2010.
5. Jing-Long Huang (2012), New advances in JIA, *Chang Gung Med J*, Vol. 35 No. 1, pp 1-14.
6. Foell et al, (2011), Biomarkers in Juvenile Idiopathic Arthritis: Translating Disease Mechanisms into Diagnostic Tools, *International Journal of Advances in Rheumatology*; 9 (1): 8.
7. Hui Kwun Do (2004), The diagnostic and prognostic value of anti – CCP assay in the Juvenile Idiopathic Arthritis, *degree of master of the University of Hong Kong*.
8. Pruunsild C, Uibo K, Liivamägi H, et al, (2007), Incidence of juvenile idiopathic arthritis in children in Estonia: a prospective population – base study, *Scand J Rheumatol.* 2007 Jan-Feb; 36(1):7-13.
9. Nordal E, Zak M, Aalto K, Berntson L, et al Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (2011), Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum*; 63(9):2809-18.

10. Heini Pohjankoski (2012), Juvenile Idiopathic Arthritis Studies on associated autoimmune diseases and drug therapy, *Academic Dissertation*, Bookshop TAJU P.O. Box 617, 33014 University of Tampere, Finland, pp 13- 26.
11. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, et al, (2007), Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort, *Arthritis Rheum*; 56:1974-84.
12. Petty RE et al (2004), International League of associations for rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonto; *J Rheumatol*; 31(2):390-392
13. Nusman CM (2013), Juvenile idiopathic arthritis: from biomarker to treatment 2013, *Article in Dutch*; 157(45):A639
14. A. Stabile, L. Avallone, A. Compagnone, V. Ansuini, B. Bertoni, D. Rigante, (2006), Focus on juvenile idiopathic arthritis according to the 2001 Edmonton revised classification from the International League of Asociations for Rheumatology: an Italian experience, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 10; (3); 107 -110
15. Timothy Beukelman, Nivedita M. Patkar, Kenneth G. SAAG, Sue Tolleson – Rinehart, Randy Q. Cron, Esi Morgan Dewitt, (2011), 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features, *Arthritis Care & Research*, Vol. 63, No. 4, 465–482.
16. Cassidy JT, Petty RE, Lindsley CB, et al, (2011), Textbook of pediatriis rheumatology, 6 th edition, *Elsevier Saunders*, Philadelphia (2011): 206-45.
17. Nguyễn Thị Thanh Lan, (2001), Góp phần nghiên cứu bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên ở Việt Nam, *Luận án tiến sỹ Y học*, trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, 1- 140.

18. Angeles-Han S and Prahalad S., (2010), The genetics of juvenile idiopathic arthritis: What is new in 2010, *Curr Rheumatol Rep* ;12:87-93.
19. Thompson SD et al. (2010), Heterogeneity in Juvenile Idiopathic Arthritis. Impact of Molecular Profiling Based 591 on DNA Polymorphism and Gene Expression Patterns. *Arthritis & Rheumatism*; 62(9): 2611–2615
20. Kathleen E. Sullivan (2007), Inflammation in Juvenile Idiopathic Arthritis, *Rheum Dis Clin N Am*; 33 (3); 365–388.
21. Yu-Tsan Lin, Chen-Ti Wang, M. Eric Gershwin, Bor-Luen Chiang (2011), The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis, *Autoimmunity Reviews*; 10 (8); 482–489.
22. Berent Prakken, Salvatore Albani, Alberto Martini, (2011), Juvenile idiopathic arthritis, *Lancet*; 377 (9783); 2138–2149
23. Michael G Barnes, Alexei A Grom, Susan D Thompson, (2010), Biologic similarities based on age at onset in oligoarticular and polyarticular subtypes of juvenile idiopathic arthritis , *Arthritis & Rheumatology* (Impact Factor: 7.48). 11/2010; 62(11):3249-58
24. Scardapane, L. Breda, M. Lucantoni, and F.Chiarelli (2012), TNF- α Polymorphisms in Juvenile Idiopathic Arthritis: Which Potential Clinical Implications?, *International Journal of Rheumatology*, Volume Article ID 756291, 16 pages doi:10.1155/2012/756291.
25. Hunter PJ, Nistala K, Jina N, et al., (2010), Biologic predictors of extension of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis as determined from synovial fluid cellular composition and gene expression, *Arthritis Rheum*; 62: 896–907.
26. Griffi n TA, Barnes MG, Ilowite NT, et al. (2009), Gene expression signatures in polyarticular juvenile idiopathic arthritis demonstrate disease heterogeneity and offer a molecular classifi cation of disease subsets, *Arthritis Rheum* ; 60: 2113–23.

27. Gregorio A, Gambini C, Gerloni V, et al. (2007), Lymphoid neogenesis in juvenile idiopathic arthritis correlates with ANA positivity and plasma cells infiltration, *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 308–13.
28. Jarvis JN, Jiang K, Frank MB, et al, (2009), Gene expression profiling in neutrophils from children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum*; 60: 1488–95.
29. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, et al. (2004), Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations, *Arthritis Rheum*; 50: 1286–95.
30. Flores-Borja F, Jury EC, Mauri C, Ehrenstein MR et al (2008), Defects in CTLA-4 are associated with abnormal regulatory T cell function in rheumatoid arthritis, *Proc Natl Acad Sci USA*; 105: 19396–401.
31. Nadkarni S, Mauri C, Ehrenstein MR. Anti-TNF-alpha therapy induces a distinct regulatory T cell population in patients with rheumatoid arthritis via TGF-beta, *J Exp Med*. 22;204(1):33-9.
32. Nistala K, Adams S, Cambrook H, et al (2010), Th17 plasticity in human autoimmune arthritis is driven by the inflammatory environment, *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107: 14751–56.
33. Vastert SJ, van Wijk R, D’Urbano LE, et al.(2010), Mutations in the perforin gene can be linked to macrophage activation syndrome in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatology (Oxford)*; 49: 441–49.
34. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA., (2009), Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy, *Best Pract Res Clin Rheumatol*; 23: 655–64.
35. Schooltink H, Rose-John S. (2002), Cytokines as therapeutic drugs, *J Interferon Cytokine Res*; 22 (5): 505-16.

36. Ravelli, Angelo, Martini, Alberto, (2007), Juvenile idiopathic arthritis; *The Lancet*, 2007; 369, Issue 9563; pg. 767 – 778.
37. Youn-Soo Hahn, and Joong-Gon Kim (2010), Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis, *Korean J Pediatr* ;53 (11):921-930.
38. Mohammad J. Al-Matar, Ross E.Petty, Lori B. Tucker et al (2002), The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) Juvenile Rheumatoid Arthritis, *Arthritis and Rheumatism*, 46 (10); pp 2708 - 2715.
39. Joyce S. Hui-Yuen, and Lisa F. Imundo, (2012), A Review Guide to Oligoarticular and Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis, *Pediatric annals* 41(11); 1 – 8.
40. Claudia Macaubas, Khoa Nguyen, Diana Milojevic, Jane L. Park and Elizabeth D. Mellins; Macaubas, C. et al (2009), Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis; *Nat. Rev. Rheumatol.* Nov 5 (11), 616–626.
41. Alexaa Adams, Thomas Lehman, (2005), Update on the Pathogenesis and Treatment of Systemic Onset Juvenile Rheumatoid Arthritis, *Curr Opin Rheumatol.*;17(5): 612-616.
42. Arielle D. Hay and Norman T. Ilowite, (2012), Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Review, *Pediatric annals*, 41(11), 1 – 6.
43. Colber RA, (2010), Classification of juvenile spondyloarthritis: Enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol*; 6 (8), 477 -485.
44. Pagnini I, Savelli S, Matucci-Cerinic M, et al (2010), Early predictors of juvenile sacroilitis in enthesitis- related arthritis, *J Rheumatol*; 37 (11), 2395 – 2401.

45. Flat B, Hoffmann – Vold AM, Reiff A, et al (2004), Long- term outcome and prognostic factors in enthesitis- related arthritis: a case – control study, *Arthritis Rheum*, 31(2); 390 – 392.
46. Scarpa R, Soscia E, Peluso R, et al (2006), Nail and distal interphalangeal joint in psoriastic arthritis, *J Rheumatol* ; 33 (7); 1315 – 1319.
47. Tan AL, Benjamin M, Toumi H et al (2007), The relationship between the extensor tendon enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriastic arthritis – a high-resolution MRI and histological study, *Rheumatology (Oxford)*; 46 (2); 253 - 256.
48. Prince FHM (2011) et al. Diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. *BMJ* ;342 (95) -1-2
49. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al (2011), American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* ;63(7):929-36.
50. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. (2004), Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis, *J. Rheumatol.*; 31(11):2290-4.
51. Wallace CA. (2010), Developing standards of care for patients with juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatology Oxford*;49(7):1213-4.
52. Beresford MW, Baildam EM (2009), New advances in the management of juvenile idiopathic arthritis-1: non-biological therapy, *Arch Dis Child Educ Pract Ed.*;94(5):144-50.
53. Immonen K, Savolainen HA and Hakala M (2007). Why can we no longer find juvenile idiopathic arthritis-associated amyloidosis in childhood or in adolescence in Finland?, *Scand J Rheumatol*;36:402-9

54. Ortiz-Alvarez O, Morishita K, Avery G, Green J, Petty RE, Tucker LB, Malleson PN and Cabral DA (2004). Guidelines for blood test monitoring of methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*; 31:2501-6.
55. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Davidson J, (2004), A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate, *Arthritis Rheum* 2004;50:2191-201.
56. Van Rossum MAJ, van Soesbergen RM, Boers M, (2007), Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment, *Ann Rheum Dis* ;66:1518-24
57. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, (2011), American college of rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features, *Arthritis Care Res* 2011;64:465-82
58. Kotaniemi K, Säilä H and Kautiainen H. (2011), Long term efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis associated JIA, *Clin Ophthalmol.*; 5:1425-9
59. Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, (2011), Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (Acute-JIA): a multicenter randomized open-label clinical trial, *Ann Rheum Dis* ;70:1605-12
60. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, et al.(2011), Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatol Int.* Nov 15. [Epub ahead of print].

61. Filocamo G et al. (2011), A New approach to clinical care of juvenile idiopathic arthritis: the Juvenile Arthritis 486 Multidimensional Assessment Report. *J Rheumatology* 38, 938-953
62. Amezcua-Guerra LM, Castillo-Martinez D, Bojalil R. (2010), The story behind the acute-phase reactants, *J Rheumatol.* 37(2):469.
63. Gilliam BE, Chauhan AK, Low JM, Moore TL (2008), Measurement of biomarkers in juvenile idiopathic arthritis patients and their significant association with disease severity: a comparative study, *Clin Exp Rheumatol.*;26(3):492-7.
64. J.-F. Wu, Y.-H. Yang, L.-C. Wang, et al (2007), Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in juvenile rheumatoid arthritis, *Clinical and Experimental Rheumatology*; 25: 782-785.
65. Moore C Jr1, Ormseth M, Fuchs H., (2013), Causes and significance of markedly elevated serum ferritin levels in an academic medical center., *J Clin Rheumatol.* 19(6):324-8. doi: 10.1097/RHU.0b013e31829ce01f.
66. Gupta R, Thabrah MM, Vaidya B, Gupta S, Lodha R, Kabra SK. (2010), Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis, *Indian J Pediatr*, 2010; 77(1): 41 -4.
67. Meroni PL, Schur PH. (2010), ANA screening: an old test with new recommendations, *Ann Rheum Dis.* 2010;69(8):1420-2.
68. Prakken BJ, Albani S. (2009), Using biology of disease to understand and guide therapy of JIA, *Best Pract Res Clin Rheumatol*; 23(5):599-608.
69. Brian Astry, Erin Harberts, and Kamal D. Moudgil, (2011), A Cytokine-Centric View of the Pathogenesis and Treatment of Autoimmune Arthritis, *Journal of interferon & cytokine research*, 31 (12): 9.

70. Ernest h.s. choy, and gabriel s. Panay, (2001), Cytokine pathways and joint nflammation in rheumatoid arthritis, *N Engl J Med*, 344, (12), 907- 916.
71. Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas D, et al (2001), Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol*. 20(1), 30-5.
72. Harald mangge, 1 Siegfried gallistl, 1 and konrad schauenstein, (1999), Long-Term Follow-Up of Cytokines and Soluble Cytokine Receptors in Peripheral Blood of Patients with Juvenile Rheumatoid Arthritis, *Journal of interferon and cytokine research* 19:1005–1010.
73. Danner S, Sordet C, Terzic J, Donato L, Velten M, Fischbach M, Sibilgia J, (2006), Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France, *J Rheumatol* ;33(7):1377-81.
74. Kate Weakley, Monika Esser Christiaan Scott, (2012), Juvenile idiopathic arthritis in two tertiary centres in the Western Cape, South Africa, *Pediatric Rheumatology* 2012, 10 (1):35
75. Ou LS, See LC, Wu CJ, Kao CC, Lin YL, Huang JL (2002), Association between Serum Inflammatory Cytokines and Disease Activity in uvenile Idiopathic Arthritis:, *Clin Rheumatol* (2002) 21:52–56.
76. Anna Górscai, Otylia Kowal – Bielecka, (2008), Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels in the serum and synovial fluid in relation to bone mineral density and turnover in children with juvenile idiopathic arthritis, *Centr Eur J Immunol* ; 33 (4): 216-219)
77. Spîrchez M¹, Samaşca G, Iancu M et al (2012), Relation of interleukin-6, TNF-alpha and interleukin-1alpha with disease activity and severity in juvenile idiopathic arthritis patients, *Clin Lab.*; 58(3-4):253-60.

78. Wilco de Jager, Esther P A H Hoppenreijns, Nico M Wulffraat, Lucy R Wedderburn, Wietse Kuis, and Berent J Prakken, (2007), Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study, *Ann Rheum Dis*. May; 66(5): 589–598.
79. Pietrewicz E¹, Urban M, Górska A, Cytokine levels in serum of patients with juvenile idiopathic arthritis depending on subtype and disease activity, *Pol Merkur Lekarski*. 2004 Sep;17(99):232-4.
80. Virginia Pascual, Florence Allantaz, Edsel Arce et al (2005), Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade, *The journal of experimental Medicine*, Vol. 201, No. 9, May 2, 2005 1479– 1486
81. Ferreira RA, Silva CH, Silva DA, và CS, (2007), Is measurement of IgM and IgA rheumatoid factors (RF) in juvenile rheumatoid arthritis clinically useful?, *Rheumatol Int*; 27 (4): 345-9.
82. T Avcin, R Cimaz và CS (2002), Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis. *Acta Ophthalmol*, 90(1): 95-5.
83. Van Rossum M, van Soesbergen R, de Kort S, (2003), Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol*; 30 (4): 825-8.
84. Se´verine guillaume, Anne-marie prieur, Joel coste, et all, (2000), Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis, *arthritis & rheumatism*, 43,(8): 1858–1865
85. Flatø B, Lien G, Smerdel A, Vinje O, et al (2003), Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case – control study revealing early predictors and outcome after 14,9 years, *L. Rgeumatol* ; 30 (2): 386 – 93.

86. Oen K, Tucker L, Huber AM, Miettunen P, et al (2009), Predictors of early inactive disease in a juvenile idiopathic arthritis cohort: results of a Canadian multicenter, prospective inception cohort study, *Arthritis Rheum*, 15; 61 (8): 1077-86.
87. Susic GZ, Stojanovic RM, Pejnovic NN, et al (2011), Analysis of disease activity, functional disability and articular damage in patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective outcome study. *Clin Exp Rheumatol*. Mar- (2):33.
88. Nordal EB, Zak M, Aalto K, Berntson L, Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting, *Ann Rheum Dis* 71 (7): 1122 – 7.
89. Zannin ME, Buscain I, Vittadello F, (2012), timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic (JIA) is the main predictor of severe course uveitis, *Acta Ophthalmol*; 90 (1): 91-5.
90. Hsin-Hui Yu, Pau-Chung Chen, Li-Chieh Wang, et al, (2013), Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan, 8(8), 1 – 8.
91. Eli M. Eisenstein, Yackov Berkun et al, (2014), Diagnosis and classification of juvenile idiopathic arthritis, *Journal of Autoimmunity* 1 – 3.
92. Samia Naz, Asma Mushtaq, Saira Rehman (2013), Juvenile Rheumatoid Arthritis, *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 23 (6): 409-412.
93. Shen CC, Yeh KW, Ou LS, et al (2013), Clinical features of children with juvenile idiopathic arthritis using the ILAR classification criteria: a community-based cohort study in Taiwan., *J Microbiol Immunol Infect.* ;46(4):288-94. doi: 10.1016/j.jmii.2012.03.006. Epub 2012 Jun 21.

94. Kiem Oen et al, (2010), Early Outcomes and Improvement of Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Enrolled in a Canadian Multicenter Inception Cohort, *Arthritis Care & Research*, 62, (4), 527–536
95. H. M. Albers, (2010), Clinical Course and Prognostic Value of Disease Activity in the First Two Years in Different Subtypes of Juvenile Idiopathic Arthritis, *Arthritis Care & Research*, 62, (2), 204–212
96. Mohamad Innul Islam, Manik Kumar Talukdar, Shahana A Rahman, (2013), Pattern of Paediatric Rheumatic Diseases: An Experience in a Tertiary Care Hospital, Dhaka, Bangladesh, *Bangladesh J child health*; 37 (2): 97-101.
97. Kimme L. Hyrich, Sham D. Lal, Helen E. Foster, (2010), Disease activity and disability in children with juvenile idiopathic arthritis one year following presentation to paediatric rheumatology. Results from the Childhood Arthritis Prospective Study, *Rheumatology* ;49:116–122, doi:10.1093/rheumatology/kep352
98. James Chipeta, Panganani Njobvu, Somwe Wa-Somwe, (2013), Clinical patterns of juvenile idiopathic arthritis in Zambia, *Pediatric Rheumatology*, 11(33), 1 – 6.
99. N. Adib et al, (2008), Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study, *Rheumatology*; 47:991–995.
100. Chang-Ching Shen, Kuo-Wei Yeh, Liang-Shiou Ou, (2013), Clinical features of children with juvenile idiopathic arthritis using the ILAR classification criteria: A community-based cohort study in Taiwan, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 46, 288 – 294.

101. David S. Gibson, Keri Newell, Alexandra N J, (2012), VitaminD binding proteins isoforms as candidate predictors of disease extension in childhood arthritis, *Journal Proteomics.* ; 75(17): 5479–5492.
102. Matthew L Stoll et al, (2011), Elevated IgG autoantibody production in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis may predict a refractory course.
103. Gibson DS, Finnegan S, Jordan G, et al., 2009, Stratification and monitoring of juvenile idiopathic arthritis patients by synovial proteome analysis *J Proteome Res.* ;8(12):5601–5609.
104. Flora Mcerlane, (2013), Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis, *Ann Rheum Dis*, 72 (12), 1983 -1988
105. Misato Hashizume and MasahikoMihara, (2011), The Roles of Interleukin-6 in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, *Hindawi Publishing Corporation Arthritis*, Article ID 765624, 8 pages doi:10.1155/2011/765624
106. Cangemi G, Pistorio A, Miano M, Gattorno M, et al, (2013), Diagnostic potential of hepcidin testing in pediatrics, *Eur J Haematol.* 90(4):323-30. doi: 10.1111/ejh.12081.
107. Egorov A, Fedorova E, Chasnyk V, (2014), Hepcidin as a predictor of evolution of anemia of chronic disease to a macrophage activation syndrome in children with juvenile idiopathic arthritis *Arthritis Rheumatol.* 2014 Mar;66 Suppl 11:S162. doi: 10.1002/art.38545.
108. Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Sato T, Yamazaki K, Sakurai N, Hara R, Mori M, (2014), Pathogenesis of systemic inflammatory diseases in childhood: Lessons from clinical trials of anti-cytokine monoclonal antibodies for Kawasaki disease, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, and cryopyrin-associated periodic fever syndrome, *Mod Rheumatol.*, 20:1-10.

109. Isaacs JD, Harari O, Kobold U, Lee JS, et al (2013), Effect of tocilizumab on haematological markers implicates interleukin-6 signalling in the anaemia of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther.*;15(6):R204.
110. Song SN, Iwahashi M, Tomosugi N, (2013), Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- α inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients, *Arthritis Res Ther.* 2;15(5):R141.doi: 10.1186/ar4323.
111. Finnegan S, Robson J, Scaife C, McAllister C, et al (2014), Synovial membrane protein expression differs between juvenile idiopathic arthritis subtypes in early disease, *Arthritis Res Ther.* 2014 Jan 13;16(1):R8. [Epub ahead of print].
112. Priya Sreenivasan N. S. Mani, (2012), Pure Red Cell Aplasia in Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis, *Indian J Hematol Blood Transfus*, 28(1):42–43.
113. Kuo-Wei Yeh et al, (2014), Lipid Profiles Alter from Pro-Atherogenic into Less Atherogenic and Proinflammatory in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Responding to Anti TNF-a Treatment, *Plos one*, 9 (Issue 3), e90757, 1 – 7.
114. Hsu CT, Lin YT, Yang YH, Chiang BL. et al, (2004), Factors affecting clinical and therapeutic outcomes of patients with juvenile rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* ;33:312e7
115. Kunjir V, Venugopalan A, Chopra A., et al, (2010), Profile of Indian patients with juvenile onset chronic inflammatory joint disease using the ILAR classification criteria for JIA: a community-based cohort study, *J Rheumatol.*, 37(8):1756-62.

116. Brooke E Gilliam et al, (2013), Evaluation of anti-citrullinated type II collagen and anti-citrullinated vimentin antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis, *Pediatric Rheumatology* 11(31), 1 – 10.
117. Lin J, Liu C, Yang B, Ou Q (2014), Age-related diagnostic utility of rheumatoid factor, anticyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in Chinese patients with rheumatoid arthritis, *J Int Med Res.*, 24;42(3):711-717. Epub ahead of print
118. Omar A, Abo-Elyoun I, Hussein H, et al, (2013), Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody in juvenile idiopathic arthritis (JIA): correlations with disease activity and severity of joint damage (a multicenter trial), *Joint Bone Spine.*; 80(1):38-43.
119. Skare TS, Nisihara RM, Silva RM, et al (2011), Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in adult patients with juvenile idiopathic arthritis, *J Clin Rheumatol*;17(8):421-3.
120. Heini Pohjankoski (2012), Juvenile Idiopathic Arthritis Studies on associated autoimmune diseases and drug therapy, *Academic dissertation*, Bookshop TAJU, P.O. Box 617, 33014 University of Tampere, , Finland, pp 13- 26
121. Henk-Jan van den Ham, Wilco de Jager, Johannes W. J. Bijlsma, et al (2009), Differential cytokine profiles in juvenile idiopathic arthritis subtypes revealed by cluster analysis, *Rheumatology*;48:899–905.
122. Shumpei Yokota, Takako Miyamae, Tomoyuki Imagawa, (2004), Inflammatory cytokines and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, *Mod Rheumatol*, 14:12–17
123. Tanaka T, Kishimoto T (2014), The biology and medical implications of interleukin-6, *Cancer Immunol Res.*; 2(4):288-94. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0022.

124. Srirangan S, Choy EH, (2010), The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis, *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010 Oct;2(5):247-56.
125. Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, (2014), The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort *Ann Rheum Dis.* 2014 May 19. pii: annrheumdis-2014-205372. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205372.
126. Chédeville G¹, Azouz M, Scuccimarri R, et al (2014), A104: aggressive erosive synovitis in juvenile idiopathic arthritis *Arthritis Rheumatol.* 2014 Mar;66 Suppl 11:S140. doi: 10.1002/art.38525
127. Rooney M, Varsani H, Martin K, et al (2000), Tumor necrosis factor alpha and its soluble receptors in juvenile chronic arthritis, *Rheumatology (oxford)* 39 (4): 432 – 8
128. Wang J, Platt A, Upmanyu R, Germer S et al, (2013), IL-6 pathway-driven investigation of response to IL-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis, *BMJ Open.* 19;3(8):003199.
129. Kaminiarczyk-Pyzalka D, Adamczak K, Mikos H, Klimecka I, (2014), Serum TNF- α levels and indicators of disease activity in children with oligoarticularjuvenile idiopathic arthritis (oJIA) in the first year of the disease, *Clin Lab.* ;60(5):799-807.
130. Jaime Guzman, Kiem Oen, Lori B Tucker, (2014), “The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort”, *Ann Rheum*;0:1–7., annrheumdis-2014-205372.
131. Shenoi S, Wallace C, (2010), Remission in juvenile idiopathic arthritis: current facts, *Curr Rheumatol Rep.*;12(2):80-6.

132. Taciana A. P. Fernandes, José Eduardo Corrente, Claudia S. Magalhães, (2007), Remission status follow-up in children with juvenile idiopathic arthritis, *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2):141-148.
133. Greenwald et al (2013), Later-onset rheumatoid factor negative polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA): a unique patient group?, *Clin Exp Rheumatol.*;31(4):645-52.
134. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, (2014), Clinically Inactive Disease in a Cohort of Children with New-onset Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Treated with Early Aggressive Therapy: Time to Achievement, Total Duration, and Predictors, *J Rheumatol.*; 41(6):1163-70.
135. Remi Ozawa, Yutaka Inaba, Masaaki Mori et al, (2011), Definitive differences in laboratory and radiological characteristics between two subtypes of juvenile idiopathic arthritis: systemic arthritis and polyarthritis, *Modern Rheumatology*, pp. 1-7, doi:10.1007/s10165-011-0540-6 Key: citeulike:9896370.
136. Anne E Tebo, Troy Jaskowski¹, K Wayne Davis¹, et al, (2012), Profiling anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis, *Pediatric Rheumatology*, 10(29), pp 1 – 6
137. Kozo Yasu^{i*†}, Sonoko Sakat^{a†}, Hideaki Ochi, (2012), Onset of polyarticular juvenile idiopathic arthritis with both anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in a 3-year-old girl, *Pediatric Rheumatology*, 10 (41), 1 – 4.

MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

1. Họ và tên bệnh nhân
2. Tuổitháng.....năm
3. Giới: Nam Nữ.
4. Địa chỉ:
5. Số điện thoại liên lạc:
6. Tuổi khi bắt đầu bị bệnh.....□□,.....□□.Năm.
7. Thời gian từ khi mắc bệnh đến khi đến khám tháng , □□ năm.
8. Thời gian mắc bệnh trung bình..... tháng□□ năm.

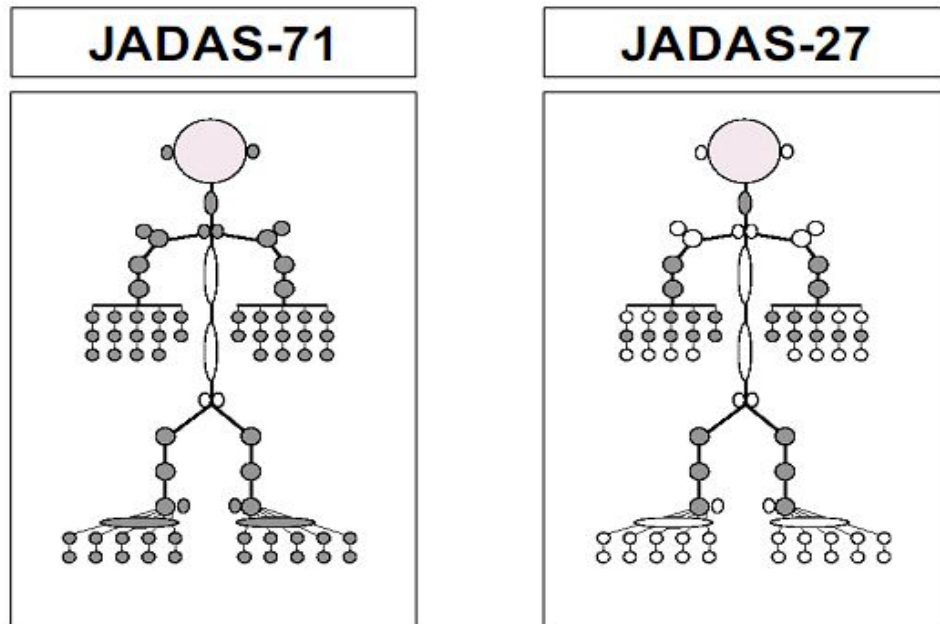
ĐÁNH GIÁ TẠI THỜI ĐIỂM T(0)

9.1. Triệu chứng toàn thân T(0):

- | | | |
|--------------|-----------------|-------------|
| - Sốt cơn □□ | sốt liên tục □□ | Phát ban □□ |
| - mệt mỏi □□ | Chán ăn □□ | Sút cân □□ |

10.1. Triệu chứng tại khớp T (0)

JADAS Joint Counts



13.1. Cận lâm sàng T(0)

- Hb g /dL MCV fl; BC G/L (% N); TC G/L

- CRP (mg/dl)

- MÁU LẮNG (mm/h) giờ 1 ; giờ 2

- C3 ; C4

- Ig G g/l

- Kháng thể kháng ANA (+) ; (-) ...

- RF (+) ; RF (-)

- Anti – CCP (+) ; Anti - CCP (-) .

- HLA – B27 (+), HLA B27 (-) .

- Cytokine:

IL6:; TNF α

- Đặc điểm X- quang:

Mất vôi nhẹ ; Loãng xương ; tổn thương xương dưới sụn

Mất vôi vừa ; Phá hủy đầu xương ; phá hủy khớp

Mất vôi nặng

Xương chậm cốt hóa ;

Dính khớp ; Hẹp khe khớp ; Bào mòn xương

- Đặc điểm siêu âm khớp

Tràn dịch khớpmm

Bao hoạt dịch dày (+):có ; không

- Chụp MRI :

II. Đánh giá sau điều trị 3 tháng T (3)

9.2. Triệu chứng toàn thân T(3):

- Sốt có không

10.2. Tổn thương tại khớp T(3)

- Tổn thương khớp – sơ đồ :

Số khớp viêm tăng lên ; Số khớp viêm giảm đi ;

Số khớp viêm không thay đổi

Số khớp hoạt động Active ; tràn dịch Effusion

Biến dạng khớp có ; không , vị trí

Teo cơ: có , không ; cứng khớp : có , không

- Đánh giá đau khớp theo VAS 1

- Chức năng vận động khớp theo Stein Brocker:

Giai đoạn 1

Giai đoạn 2

Giai đoạn 3

Giai đoạn 4

- Mức độ hoạt động bệnh ACR 2011

Nhẹ ; Vừa ; Nặng

- Đánh giá của thầy thuốc theo VAS 2

- Đánh giá của bệnh nhân/gia đình theo VAS 3.

11. 2. Triệu chứng ngoài khớp T(3)

- Phát banCó ; không

- Gan to ; Hạch to ; Lách to ;

- Viêm cơ tim ; Viêm màng ngoài tim ; Tràn dịch màng phổi

- Viêm mạch máu ; Đau bụng

- Tổn thương mắt viêm màng bồ đào uveitis

12.2. Chẩn đoán T(3)

- Thể bệnh

- Mức độ hoạt động bệnh theo ACR nhẹ , vừa , nặng

- Đặc điểm tiên lượng bệnh theo ACR

13.2. Cận lâm sàng T(3)

- Hb g/dL MCV fl; BC G/L (% N); TC G/L

- CRP (mg/dl)

- MÁU LẮNG (mm/h) giờ 1 ; giờ 2

- C3 ; C4

- Ig G g/l

- Kháng thể kháng ANA (+) ; (-) ...

- RF (+) ; RF (-)

- Anti - CCP (+) ; Anti - CCP (-) .

- Đặc điểm X- quang:

Mất vôi nhẹ ; Loãng xương ; tổn thương xương dưới sụn

Mất vôi vừa ; Phá hủy đầu xương ; phá hủy khớp

Mất vôi nặng

Xương chậm cốt hóa ;

Dính khớp ; Hẹp khe khớp ; Bào mòn xương

- Đặc điểm siêu âm khớp

Tràn dịch khớpmm

Bao hoạt dịch dày (+):có ; không

III. ĐÁNH GIÁ SAU 6 tháng T (6)

9.3. Triệu chứng toàn thân T(6):

- Sốt cơn

sốt liên tục

Phát ban

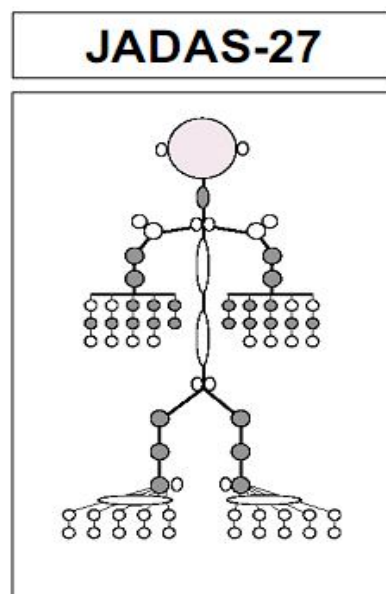
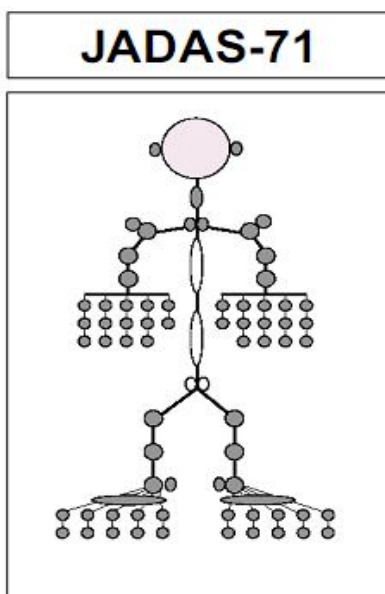
- mệt mỏi

Chán ăn

Sút cân

10.3 Triệu chứng tại khớp T (6)

JADAS Joint Counts



13.3. Cận lâm sàng T(6)

- Hb g/dL MCV fl; BC G/L (% N); TC G/L

- CRP (mg/dl)

- Máu lắng (mm/h) giờ 1 ; giờ 2

- C3 ; C4

- Ig G g/l

- Kháng thể kháng ANA (+) ; (-) ...

- RF (+) ; RF (-)

- Anti – CCP (+) ; Anti - CCP (-) .

- Đặc điểm X- quang:

Mất vôi nhẹ ; Loãng xương ; tổn thương xương dưới sụn

Mất vôi vừa ; Phá hủy đầu xương ; phá hủy khớp

Mất vôi nặng

Xương chậm cốt hóa ;

Dính khớp ; Hẹp khe khớp ; Bào mòn xương

- Đặc điểm siêu âm khớp

Tràn dịch khớpmm

Bao hoạt dịch dày (+):có ; không

- Chụp MRI :

IV. Đánh giá sau 12 tháng

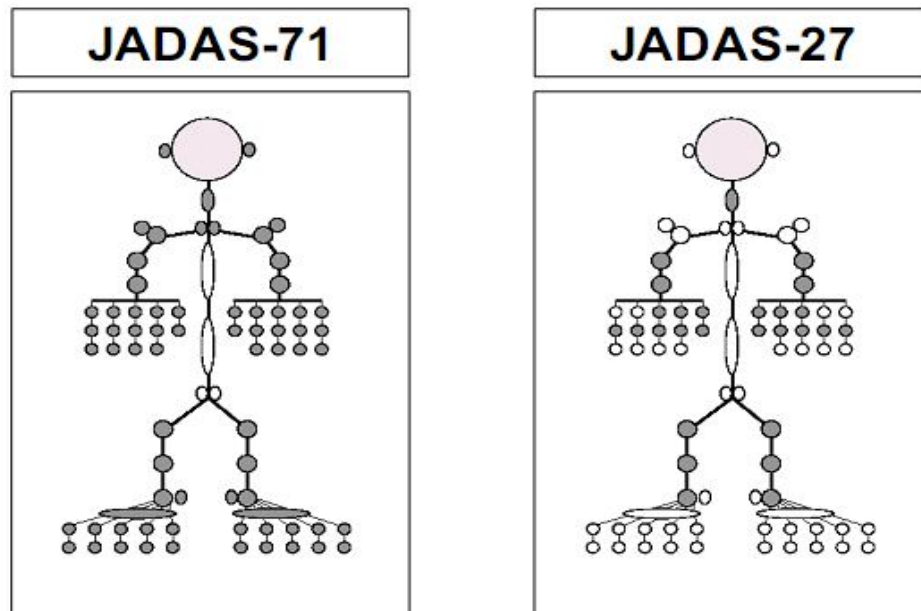
9.4. Triệu chứng toàn thân T(12):

- Sốt cơn sốt liên tục Phát ban

- mệt mỏi Chán ăn Sút cân

10.4. Triệu chứng tại khớp T(12)

JADAS Joint Counts



- Vị trí khớp bị tổn thương

Khớp gối P gối T , Háng P , Háng T ,
Cổ chân P ; Cổ chân T ; Bàn ngón chân P ; Bàn ngón chân T
Cổ tay P ; Cổ tay T ; Khuỷu tay P ; Khuỷu tay T
Vai P ; Vai T ; Cột sống cổ
Cột sống lưng - CS thắt lưng ; Khớp thái dương hàm ; k. cùng chậu
Khớp khác

- Số khớp bị tổn thương (≤ 4 khớp ; ≥ 5 khớp)

- Đánh giá mức đau khớp theo VAS 1

- Tình trạng khớp: A (Active) E (Effusion)

- Teo cơ , Cứng khớp , Biến dạng khớp

- Chức năng vận động khớp theo Steinbrocker :

Giai đoạn 1

Giai đoạn 3

Giai đoạn 2

Giai đoạn 4

- Mức độ hoạt động bệnh (MĐHD) theo ACR 2011

Nhẹ ; Vừa ; Nặng

- Đánh giá của thầy thuốc (dùng VAS 2)

- Đánh giá của bệnh nhân/gia đình (dùng VAS 3)

11.4. Triệu chứng ngoài khớp T(12)

- Phát banCó ; không
- Gan to ; Hạch to ; Lách to ;
- Viêm cơ tim ; Viêm màng ngoài tim ; Tràn dịch màng phổi
- Viêm mạch máu ; Đau bụng
- Tổn thương mắt viêm màng bồ đào uveitis

12.4. Chẩn đoán T(12)

- Thể bệnh
- Mức độ hoạt động bệnh theo ACR nhẹ , vừa , nặng
- Đặc điểm tiên lượng bệnh theo ACR

13.4. Cận lâm sàng T(12)

- Hb g/dL MCV fl; BC G/L (% N); TC G/L
- CRP (mg/dl)
- Máu lắng (mm/h) giờ 1 ; giờ 2
- C3 ; C4
- Ig G g/l
- Kháng thể kháng ANA (+) ; (-) ...
- RF (+) ; RF (-)
- Anti – CCP (+) ; Anti - CCP (-) .
- Cytokine:
IL6:; TNF α

- Đặc điểm X- quang:

Mất vôi nhẹ ; Loãng xương ; tổn thương xương dưới sụn

Mất vôi vừa ; Phá hủy đầu xương ; phá hủy khớp

Mất vôi nặng

Xương chậm cốt hóa ;

Dính khớp ; Hẹp khe khớp ; Bào mòn xương

- Đặc điểm siêu âm khớp

Tràn dịch khớpmm

Bao hoạt dịch dày (+):có ; không

Nguyên lý xét nghiệm về cytokine như sau:

Cytokine IL-6 và TNF α được định lượng bằng phương pháp hóa phát quang miễn dịch trên máy Immulite 1000, sử dụng bộ kit của hãng Siemen, được tiến hành tại Labo của khoa Miễn dịch, trung tâm xét nghiệm chất lượng cao của bệnh viện trung ương quân đội 108.

Cytokine được phát hiện dựa trên nguyên lý sandwich pha rắn. Các viên bi polystyren được phủ các kháng thể kháng các cytokine (anti- TNF α , anti – IL6, Anti – IL 8), sau khi ủ với huyết thanh sẽ tạo thành phức hợp kháng thể - cytokine. Phức hợp này sẽ gắn với kháng thể thứ 2 trong Reagent có gắn alkaline phosphatase tạo thành phức hợp KT – Cytokine- KT*. Sau khi loại bỏ phần không gắn bằng các chu kỳ rửa, phức hợp này được phát hiện bằng cơ chất dioxetane. Khi cơ chất dioxetane phản ứng với alkaline phosphatase sẽ tạo ra ánh sáng. Lượng ánh sáng tỷ lệ thuận với nồng độ các cytokine cần xác định. Các tia sáng sẽ được thu và khuếch đại nhờ các ống nhân quang. Sau khi đối chiếu với đường cong chuẩn (standard curve) sẽ tính ra nồng độ các cytokine cần xét nghiệm.

Nguyên lý xét nghiệm về cytokine như sau:

Cytokine IL-6 và TNF α được định lượng bằng phương pháp hóa phát quang miễn dịch trên máy Immulite 1000, sử dụng bộ kit của hãng Siemen, được tiến hành tại Labo của khoa Miễn dịch, trung tâm xét nghiệm chất lượng cao của bệnh viện trung ương quân đội 108.

Cytokine được phát hiện dựa trên nguyên lý sandwich pha rắn. Các viên bi polystyren được phủ các kháng thể kháng các cytokine (anti- TNF α , anti – IL6, Anti – IL 8), sau khi ủ với huyết thanh sẽ tạo thành phức hợp kháng thể - cytokine. Phức hợp này sẽ gắn với kháng thể thứ 2 trong Reagent có gắn alkaline phosphatase tạo thành phức hợp KT – Cytokine- KT*. Sau khi loại bỏ phần không gắn bằng các chu kỳ rửa, phức hợp này được phát hiện bằng cơ chất dioxetane. Khi cơ chất dioxetane phản ứng với alkaline phosphatase sẽ tạo ra ánh sáng. Lượng ánh sáng tỷ lệ thuận với nồng độ các cytokine cần xác định. Các tia sáng sẽ được thu và khuếch đại nhờ các ống nhân quang. Sau khi đối chiếu với đường cong chuẩn (standard curve) sẽ tính ra nồng độ các cytokine cần xét nghiệm.

Các máy móc và hóa chất cần thiết được sử dụng: Máy Immulite 1000 của hãng Siemen. Bộ kit xét nghiệm (anti – IL6, TNF α , IL -8) của hãng Siemen. Các dụng cụ khác: cơ chất, dung dịch rửa, sample cups, sample holder, cytokine control, các dụng cụ labo thông thường khác.

Quy trình kỹ thuật: Quy trình xét nghiệm hoàn toàn tự động do các kỹ thuật viên khoa Miễn dịch bệnh viện trung ương quân đội 108 thực hiện. Kết quả sẽ hiển thị trên màn hình và tự động in sau khi hoàn thành xét nghiệm. Thời gian tiến hành xét nghiệm khoảng 60 phút cho 1 lượt bệnh nhân.

Nhận định kết quả: Đây là giá trị tham chiếu trên người khỏe mạnh theo khuyến cáo của hãng Siemen

Anti –TNF α : 0 – 8,1 pg/ml

Anti – IL 6: 0 – 5,9 pg/ml