

**ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

TRẦN THỊ HẢI YẾN

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ KHÁNG THỂ
ANTI CCP HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN
VIÊM KHỚP DẠNG THẤP TẠI THÁI NGUYÊN**

Chuyên ngành: Nội khoa

Mã số: 60.72.01.40

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Hướng dẫn khoa học: TS. LƯU THỊ BÌNH

THÁI NGUYÊN - 2014

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu và kết quả trong luận văn là trung thực và chưa từng được công bố dưới bất kỳ hình thức nào.

Thái Nguyên, ngày 24 tháng 10 năm 2014

Tác giả

Trần Thị Hải Yến

LỜI CẢM ƠN

Với lòng biết ơn chân thành em xin gửi lời cảm ơn tới:

- Đảng ủy, Ban giám hiệu, Phòng Quản lý Đào tạo Sau đại học, Bộ môn Nội trường Đại học Y Dược Thái Nguyên.

- Đảng ủy, Ban giám đốc, Phòng kế hoạch tổng hợp, khoa Cơ Xương Khớp, khoa Nội - Khám bệnh, khoa Chẩn đoán hình ảnh, khoa Sinh hóa, khoa Vi sinh bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên, Bệnh viện trường Đại học Y Thái Nguyên, Bệnh viện A Thái Nguyên.

Với lòng biết ơn chân thành em xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới:

- Tiến sĩ Lưu Thị Bình - Giảng viên bộ môn Nội trường Đại học Y Dược Thái Nguyên đã trực tiếp hướng dẫn tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận văn tốt nghiệp.

- Tập thể cán bộ nhân viên khoa Cơ Xương Khớp Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên, Khoa Nội - Khám bệnh Bệnh viện trường Đại học Y Thái Nguyên, Khoa Nội tổng hợp - Bệnh viện A Thái Nguyên đã luôn giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện đề tài nghiên cứu.

Xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới: Gia đình, bạn bè và đồng nghiệp đã hết lòng giúp đỡ động viên tôi trong suốt quá trình học tập nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.

Xin chân thành cảm ơn!

Thái Nguyên, ngày 24 tháng 10 năm 2014

Tác giả

Trần Thị Hải Yến

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	i
LỜI CẢM ƠN	ii
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT	iii
DANH MỤC BẢNG	v
DANH MỤC SƠ ĐỒ BIỂU ĐỒ	vi
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Đại cương về bệnh viêm khớp dạng thấp.....	3
1.2. Xét nghiệm kháng thể anti CCP	14
1.3. Tình hình nghiên cứu kháng thể anti CCP trong bệnh viêm khớp dạng thấp ..	17
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	24
2.1. Đối tượng nghiên cứu	24
2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	26
2.3. Phương pháp nghiên cứu	26
2.4. Xử lý kết quả nghiên cứu	36
2.5. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu	36
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	37
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	37
3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. 39	
3.3. Xác định mối liên quan giữa kháng thể anti CCP huyết thanh với một số triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.....	44
Chương 4: BÀN LUẬN	49
4.1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu.....	49
4.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh viêm khớp dạng thấp.....	50
4.3. Mối liên quan của kháng thể anti CCP với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng	58
KẾT LUẬN	65
KHUYẾN NGHỊ	67
TÀI LIỆU THAM KHẢO	68
DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN VĂN	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ACR	Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ (American college of rheumatology)
Anti-CCP	Kháng thể Peptid hóa dạng vòng (Anti- cyclic citrullinated peptide)
CRP	Protein phản ứng C (C reactive protein)
CKBS	Cứng khớp buổi sáng
DAS	Thang điểm Hoạt động của bệnh (Disease activity score)
ELISA	Kỹ thuật miễn dịch hấp phụ enzym (Enzyme linked immunosorbent assay)
EULAR	Hội thấp khớp học Châu Âu (European League Against Rheumatism)
RF	Yếu tố dạng thấp (Rheumatoid factor)
VAS	Thang điểm đánh giá mức độ đau (Visual analogue scale)
VKDT	Viêm khớp dạng thấp
Vss	Tốc độ máu lắng

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1. Phân bố tuổi của các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp	37
Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp.....	38
Bảng 3.3. Phân bố bệnh nhân theo địa dư	38
Bảng 3.4. Đặc điểm giai đoạn bệnh trên lâm sàng	39
Bảng 3.5. Một số triệu chứng lâm sàng khác.....	40
Bảng 3.6. Đánh giá mức độ đau (theo VAS) và tiến triển của bệnh (theo chỉ số Ritchie).....	41
Bảng 3.7. Giai đoạn tổn thương khớp trên X-quang theo Stein Brocker u.....	42
Bảng 3.8. Kết quả một số xét nghiệm máu.....	42
Bảng 3.9. Kết quả xét nghiệm miễn dịch trong huyết thanh (yếu tố dạng thấp RF và kháng thể anti CCP)	43
Bảng 3.10. Nồng độ của kháng thể anti CCP (+) trong huyết thanh.....	43
Bảng 3.11. Liên quan giữa xét nghiệm kháng thể anti CCP huyết thanh với giới tính.....	44
Bảng 3.12. Liên quan giữa xét nghiệm kháng thể anti CCP huyết thanh với giai đoạn bệnh trên lâm sàng	44
Bảng 3.13. Liên quan giữa xét nghiệm kháng thể anti CCP huyết thanh với mức độ đau khớp trên lâm sàng (theo VAS)	45
Bảng 3.14. Liên quan giữa xét nghiệm kháng thể anti CCP huyết thanh với thời gian cứng khớp buổi sáng.....	45
Bảng 3.15. Liên quan giữa xét nghiệm kháng thể anti CCP huyết thanh với số lượng khớp viêm.....	46
Bảng 3.16. Liên quan giữa xét nghiệm kháng thể anti CCP huyết thanh với tốc độ máu lắng giờ đầu.....	46
Bảng 3.17. Liên quan giữa xét nghiệm kháng thể anti CCP huyết thanh với giai đoạn tổn thương trên Xquang.....	47
Bảng 3.18. Liên quan giữa xét nghiệm kháng thể anti CCP với tiêu chuẩn chẩn đoán ACR và EULAR.....	47
Bảng 3.19. Kết quả xét nghiệm Anti CCP kết hợp với RF huyết thanh.....	48

DANH MỤC SƠ ĐỒ BIỂU ĐỒ

Sơ đồ 1.1: Cơ chế bệnh sinh của viêm khớp dạng thấp	7
Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới	37
Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân viêm khớp dạng thấp chẩn đoán theo tiêu chuẩn EULAR 2010 và ACR 1987	38
Bảng 3.4. Đặc điểm giai đoạn bệnh trên lâm sàng	39
Biểu đồ 3.4. Đặc điểm vị trí khớp khởi phát viêm đầu tiên.....	40
Biểu đồ 3.5. Đánh giá mức độ hoạt động bệnh của các.....	41
bệnh nhân theo chỉ số DAS 28.....	41
Biểu đồ 3.6. So sánh độ nhạy của xét nghiệm anti CCP và RF huyết thanh theo các giai đoạn bệnh.....	45

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là một bệnh viêm khớp mạn tính thường gặp nhất trong nhóm bệnh khớp viêm. Bệnh được xếp vào nhóm bệnh tự miễn. Cho đến nay vẫn chưa rõ nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh. Trên thế giới tỉ lệ VKDT vào khoảng 1% dân số [51]. Bệnh thường gặp ở nữ giới tuổi trung niên. Tổn thương cơ bản của bệnh là tình trạng viêm màng hoạt dịch của nhiều khớp dẫn đến tổn thương sụn khớp và xương dưới sụn không hồi phục. Sự phá hủy sụn khớp và xương dưới sụn dẫn đến hậu quả dính, biến dạng khớp và dẫn đến tàn phế cho người bệnh. Việc chẩn đoán và điều trị bệnh VKDT trong giai đoạn sớm là rất có giá trị để ngăn chặn sự phá hủy khớp, nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Chẩn đoán bệnh VKDT nếu chỉ dựa vào triệu chứng lâm sàng và chụp Xquang thường chỉ được phát hiện được bệnh ở giai đoạn muộn. Để chẩn đoán sớm nhiều trường hợp phải dựa vào xét nghiệm miễn dịch [4], [34].

Hiện nay chẩn đoán VKDT thường được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của hội thấp khớp Hoa Kỳ năm 1987 (ACR) và Hội thấp khớp châu Âu 2010 (EULAR) bao gồm các tiêu chuẩn về lâm sàng, tiêu chuẩn Xquang, tiêu chuẩn miễn dịch; trong đó xét nghiệm yếu tố dạng thấp RF (Rheumatoid factor) là tiêu chuẩn miễn dịch duy nhất trong tiêu chuẩn chẩn đoán của ACR 1987 [12], [47]. Tuy nhiên ở giai đoạn đầu của bệnh các dấu hiệu lâm sàng thường không điển hình, yếu tố dạng thấp có thể xuất hiện muộn thường sau 2 năm. Yếu tố dạng thấp là một yếu tố miễn dịch được biết từ rất sớm, xét nghiệm RF được áp dụng trong lâm sàng nhằm mục đích chẩn đoán từ hơn 50 năm nay, xét nghiệm này có độ nhạy tương đối cao nhưng độ đặc hiệu không cao. Bởi có thể tìm thấy yếu tố dạng thấp trong một số bệnh tự miễn khác, ở người già... [1].

Năm 1998, Shellerkens và cộng sự đã tìm thấy sự xuất hiện của một tự kháng thể kháng peptide citrullin dạng vòng là anti cyclic citrullinated peptide antibodies (anti CCP) đã được tìm thấy trong huyết thanh bệnh nhân VKDT, tự kháng thể này được phát hiện bằng xét nghiệm ELISA. Các nghiên cứu cho thấy xét nghiệm tìm kháng thể anti CCP được Shellerkens và cộng sự tìm ra (1998) với độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán bệnh viêm khớp dạng thấp. Vì vậy mà xét nghiệm anti CCP đã được hội thảo khớp Châu Âu (EULAR) 2010 đưa vào là một tiêu chuẩn chẩn đoán của bệnh [47].

Hiện nay trên thế giới đã có nhiều công trình nghiên cứu đánh giá giá trị của xét nghiệm kháng thể anti CCP trong chẩn đoán VKDT, các nghiên cứu cho thấy sự có mặt của kháng thể anti CCP có vai trò quan trọng trong việc chẩn đoán xác định bệnh đặc biệt là ở những bệnh nhân có xét nghiệm yếu tố dạng thấp (RF) âm tính trong huyết thanh [41].

Cho đến nay ở Việt Nam bệnh viêm khớp dạng thấp đã được quan tâm nghiên cứu nhưng các nghiên cứu chủ yếu tập trung tại các trung tâm và các bệnh viện lớn ở Hà Nội và thành phố Hồ Chí Minh, đồng thời xét nghiệm tìm kháng thể anti CCP mới chỉ được sử dụng thường quy ở một số bệnh viện lớn như: Bạch Mai, Chợ Rẫy... Ở khu vực miền núi phía Bắc nói chung và Thái Nguyên nói riêng xét nghiệm này mới được đưa vào áp dụng trong chẩn bệnh VKDT. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài: **“Nghiên cứu nồng độ kháng thể anti CCP huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tại Thái Nguyên”** nhằm hai mục tiêu sau:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh viêm khớp dạng thấp.

2. Xác định mối liên quan giữa nồng độ kháng thể anti CCP huyết thanh với một số triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Đại cương về bệnh viêm khớp dạng thấp

1.1.1. Khái niệm bệnh viêm khớp dạng thấp

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là bệnh có biểu hiện viêm mạn tính màng hoạt dịch của khớp mà nguyên nhân cho đến nay vẫn chưa được biết rõ. Đặc điểm ở giai đoạn sớm của bệnh thường tổn thương các khớp nhỏ và nhỏ ở ngoại biên ít khi tổn thương các khớp lớn, có tính chất đối xứng, có cứng khớp buổi sáng. Sự huỷ hoại màng hoạt dịch của khớp mạn tính cuối cùng sẽ dẫn đến tàn phế [1], [42].

Bệnh VKDT gặp ở mọi nơi trên thế giới chiếm khoảng 1% dân số [51]. Theo nghiên cứu của tổ chức kiểm tra sức khỏe quốc gia Mỹ (1960-1962) tỷ lệ mắc VKDT là 0,3% ở người lớn dưới 35 tuổi và hơn 10% ở người lớn trên 65 tuổi. Viêm khớp dạng thấp là bệnh của phụ nữ tuổi trung niên và 70-80% là nữ và 60-70% trên 30 tuổi. Bệnh có tính chất gia đình trong một số trường hợp. Tại Việt Nam tỷ lệ mắc bệnh VKDT là 0,5% dân số và 20% bệnh nhân mắc bệnh khớp điều trị tại bệnh viện. Trong một nghiên cứu về tình hình bệnh tật tại khoa Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai từ 1991-2000, bệnh VKDT chiếm tỷ lệ 21,9% trong các bệnh khớp, trong đó chủ yếu là nữ giới (92,3%) và lứa tuổi chiếm đa số là từ 36- 65(72,6%) [4].

Năm 1896, Bannatyne lần đầu tiên mô tả đặc điểm hình ảnh X quang các khớp trong VKDT. Năm 1912, Billings có giả thiết về yếu tố dạng thấp bắt đầu từ việc coi bệnh VKDT là do đáp ứng của cơ thể với những tình trạng nhiễm trùng tại chỗ mạn tính. Năm 1940, Waaler và sau đó là năm 1947 Rose đã chứng minh giả thiết này khi phát hiện ra yếu tố dạng thấp bằng phản ứng ngưng kết hồng cầu cừu. Steinbrocker mô tả chi tiết và đưa