

Công trình được hoàn thành tại:
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

Người hướng dẫn khoa học:

1. TS. Trần Ngọc Ánh
2. TS. Bùi Thị Vân

Phản biện:

- 1.
- 2.
- 3.

L luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Viện họp tại:
Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược Lâm sàng 108.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 2018

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia Việt Nam
2. Thư viện Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp vẩy nến (VKVN) là một thể lâm sàng nặng của bệnh vẩy nến, chiếm tỷ lệ từ 6 – 42% bệnh vẩy nến (VN), và từ 0,1 – 0,25% dân số chung.

Lâm sàng VKVN là sưng đau, cứng khớp, viêm điểm bám gân, bệnh kéo dài tăng dần và có gây biến dạng khớp (BDK) 40 – 60%, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Sinh bệnh học còn chưa biết rõ hoàn toàn, tuy nhiên đa số tác giả xác định bệnh vẩy nến có yếu tố di truyền và cơ chế tự miễn. Bệnh liên quan đến HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7.

Đến nay, vẩy nến chưa được điều trị khỏi hoàn toàn. Trong các thuốc toàn thân thì đến nay methotrexat (MTX) vẫn được xác định là tiêu chuẩn vàng trong điều trị bệnh vẩy nến nói chung và VKVN nói riêng.

Tại Việt Nam, nghiên cứu về VKVN chưa nhiều, hoặc chưa được tổng kết công bố. Chính vì những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: ***“Nghiên cứu một số kháng nguyên phù hợp tổ chức (HLA) và hiệu quả điều trị viêm khớp vẩy nến bằng methotrexat tại Bệnh viện Da liễu thành phố Hồ Chí Minh”*** nhằm mục tiêu sau:

- 1. Khảo sát một số yếu tố liên quan, đặc điểm lâm sàng của viêm khớp vẩy nến tại bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 1/2016 đến 3/2017.***
- 2. Xác định tỷ lệ HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7 và mối liên quan với lâm sàng viêm khớp vẩy nến.***
- 3. Đánh giá hiệu quả điều trị viêm khớp vẩy nến bằng methotrexat.***

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 139 trang: đặt vấn đề 2 trang, tổng quan 44 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 20 trang, kết quả 30 trang, bàn luận 40 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang, 3 công trình nghiên cứu, 51 bảng, 3 sơ đồ, 7 biểu đồ, 21 hình ảnh, 135 tài liệu tham khảo, trong đó 8 tài liệu tiếng Việt, 127 tài liệu tiếng nước ngoài.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các yếu tố liên quan

1.1.1. Biểu hiện của VKVN

Rất đa dạng, từ viêm khớp trực đến viêm khớp ngoại vi, viêm bao hoạt dịch khớp và các mô xung quanh, viêm điểm bám gân, viêm xương, hình thành xương mới và phá hủy xương nghiêm trọng, các tổn thương này có thể xảy ra đồng thời với nhau.

Bảng 1.1. Tần suất các khớp bị tổn thương

Khớp bị tổn thương	Tần suất
Viêm khớp liên đốt ngón xa (LĐNX)	10%
Viêm đa khớp đối xứng	5 – 20%
Viêm 1 khớp hoặc viêm ít khớp (dưới 5 khớp)	70 – 80%
Viêm khớp trực (viêm cột sống, khớp cùng – chậu)	5 – 20%
Viêm khớp biến dạng	Rất hiếm

Nguồn: M. Elaine Husni, MD. Psoriatic arthritis (2016)

1.1.2. Cận lâm sàng

1.1.2.1. Hình ảnh X quang

Hình ảnh tổn thương khớp có thể chia thành hình ảnh hủy xương, tạo xương. Mòn xương là một đặc trưng của tình trạng hủy xương, thường bắt đầu ở rìa và tiến vào trung tâm. Hình ảnh mòn

xương lan rộng có thể tạo thành hình ảnh đặc trưng là “bút chì cắm trong chiếc tách”.

1.1.2.2. Yếu tố thấp RF (Rheumatoid factor)

Bệnh nhân viêm khớp LĐNX và viêm khớp biến dạng, VKVN có dạng viêm khớp dạng thấp (VKDT) có khoảng $\frac{1}{4}$ RF (+) hay dao động giữa (-) và (+), một vài bệnh nhân này có sự kết hợp giữa VKVN và VKDT. Khoảng 5% dân số bình thường có RF (+).

1.1.3. Chẩn đoán

Tiêu chuẩn của Moll và Wright năm 1973 thường được áp dụng trước đây, nhưng có sự trùng lặp đáng kể giữa các nhóm với nhau, mới đây có tiêu chuẩn của CASPAR cải tiến 2006 được áp dụng rộng rãi với chẩn đoán VKVN tối thiểu phải được 3 điểm, tiêu chuẩn này có độ đặc hiệu 98,7% và độ nhạy 91,4%.

1.1.4. Tổn thương cơ quan khác ngoài tổn thương ở da và khớp

Viêm kết mạc thường gặp và xuất hiện ở 2,3% bệnh nhân. Tổn thương niêm mạc như tình trạng loét miệng hay viêm niệu đạo. Bệnh lý viêm ruột ở bệnh nhân VKVN có thể biểu hiện tương tự bệnh Crohn hay bệnh viêm loét đại tràng, gây đau bụng, phân đàm máu.

2.1. Sinh bệnh học của VKVN và vai trò của kháng nguyên

HLA-Cw06, HLA-B27 và HLA-DR7 trong VKVN

2.1.1. Yếu tố miễn dịch

Gelfand và cộng sự (cs) thì bạch cầu đơn nhân biệt hóa thành đại thực bào, hủy cốt bào, tế bào Langerhans và tế bào tua (dendritic) để đáp ứng với các tín hiệu vi môi trường. Trong mô của viêm điểm bám gân, các bạch cầu đơn nhân là các tế bào chính xâm nhập vào sụn sợi. Bạch cầu đơn nhân cũng hiện diện trong các sợi bao khớp. Có sự tăng tiền thân của hủy cốt bào trong tuần hoàn và trong mô bao khớp. Những tiền hủy cốt bào này xuất thân từ bạch cầu CD14+,

biệt hóa thành hủy cốt bào sau khi tiếp xúc với yếu tố tổng hợp dòng bạch cầu đơn nhân (M-CSF) và yếu tố kích hoạt thụ thể của yếu tố nhân kB (RANKL). Các tiền hủy cốt bào sau khi tiếp xúc với M-CSF và RANKL thành hủy cốt bào dẫn đến ăn mòn xương.

2.1.2. Kháng nguyên phù hợp tổ chức (HLA)

Chandran nhận thấy rằng HLA-B27 có liên quan VKVN ở bệnh nhân VN loại II (bệnh vảy nến bắt đầu từ > 40 tuổi), làm tăng nguy cơ VKVN so với VN da với OR = 2,9.

Yếu tố di truyền có tác động đến sự tiến triển VKVN. Gladman và cs cho thấy HLA-B27 khi có HLA-DR7, HLA-B39 và HLA-DQw3, và khi không có HLA-DR7 liên quan đến sự tiến triển nặng lên tình trạng viêm khớp, vì vậy HLA-DR7 là yếu tố "bảo vệ".

Eder và cs phát hiện ra HLA-Cw06 có liên quan đến thời gian chuyển từ VN da đến VKVN, HLA-Cw06 làm tăng gấp đôi khoảng thời gian chuyển từ VN da đến VKVN. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu trước đây của Queiro và cs, tác giả đã báo cáo rằng các bệnh nhân VKVN có HLA-Cw06 (+) thì kéo dài thời gian chuyển từ VN da đến VKVN 9 năm so với 5 năm với $p = 0,03$.

1.3. Methotrexat trong điều trị VKVN

1.3.1. Điều trị VKVN mức độ nhẹ

Theo Gladman, VKVN mức độ nhẹ thì được điều trị bằng tâm lý liệu pháp, giáo dục sức khỏe cho BN và sử dụng thuốc. Khoảng ½ trường hợp VKVN có diễn tiến đến nặng, còn phần lớn thì ở mức độ nhẹ chỉ cần điều trị bằng các thuốc kháng viêm không steroids.

1.3.2. Điều trị VKVN mức độ trung bình và nặng

Methotrexat

MTX là loại thuốc thường được sử dụng nhất trong VKVN, theo Willkens và cs, mặc dù có ít các thử nghiệm lâm sàng ngẫu

nhiên và dữ liệu có sẵn nhưng MTX đã được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị VKVN.

Dữ liệu từ 2 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm soát so với giả dược đã chứng minh rằng MTX có hiệu quả điều trị VKVN. Nghiên cứu đầu tiên được thực hiện trên 21 bệnh nhân VKVN tiêm bắp MTX 3 liều liên tục cách nhau 10 ngày, nghiên cứu này cho kết quả là MTX làm giảm mức độ đau, sưng của khớp và tốc độ máu lắng. Nghiên cứu thứ 2 cho bệnh nhân uống MTX 7,5 – 15 mg mỗi tuần và so sánh với giả dược, sau 12 tuần bệnh nhân được các bác sĩ đánh giá đáp ứng dựa trên mức độ hoạt động của viêm khớp, ở nhóm điều trị với MTX có hiệu quả cao hơn so với nhóm giả dược. Mặc dù hiệu quả điều trị lâm sàng chưa cao, nhưng MTX thường được sử dụng nhiều hơn các thuốc điều trị viêm khớp chuyển đổi khác vì MTX có đáp ứng điều trị trên cả viêm khớp và tổn thương vẩy nến ở da, hơn nữa giá thành thấp.

Một số thuốc khác

Ustekinumab là kháng thể người đơn dòng ức chế các thụ thể gắn với IL-12 và IL-23. Nghiên cứu ở phase 2 trong điều trị VKVN, có hiệu quả điều trị cao và dung nạp tốt.

Secukinumab là kháng thể người đơn dòng ức chế thụ thể gắn với IL-17. Nghiên cứu phase 3 trong điều trị VKVN, có hiệu quả điều trị cao và dung nạp tốt.

Apremilast là thuốc ức chế phosphodiesterase-4, thuốc sinh học dạng uống đầu tiên được FDA và EMA chấp thuận trong điều trị VKVN. Hiệu quả điều trị cao đối với viêm khớp, vẩy nến ở da và viêm điểm bám gân.

Alefacept ức chế chức năng của lympho bào người. Nghiên cứu phase 3 [Alefacept +MTX] đạt ACR20, cũng như PASI 50 cao hơn so với [giả dược +MTX] ở tuần 24.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và chất liệu nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Mục tiêu 1: Khảo sát yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng của bệnh VKVN:

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: 42 bệnh nhân VKVN được chẩn đoán VKVN theo tiêu chuẩn CASPAR sửa đổi 2006 tại BV Da liễu.

Tiêu chuẩn CASPAR sửa đổi (2006): Chẩn đoán VKVN khi có bệnh lý viêm khớp rõ ràng kèm theo ít nhất 3 điểm trong các đặc điểm sau:

- Tiêu chuẩn 1: Hiện tại có bệnh vẩy nến (được tính 2 điểm, các đặc trưng khác được tính 1 điểm).
 - o Tiền sử bệnh vẩy nến (không tính nếu hiện tại có vẩy nến).
 - o Tiền sử gia đình bị vẩy nến (không tính nếu bệnh nhân hiện tại hoặc tiền sử có vẩy nến).
- Tiêu chuẩn 2: Hiện tại hoặc tiền sử ngón chân hình khúc dòi.
- Tiêu chuẩn 3: Hình ảnh tạo xương mới cạnh khớp.
- Tiêu chuẩn 4: Yếu tố dạng thấp âm tính.
- Tổn thương loạn dưỡng móng điển hình của bệnh vẩy nến: lõm móng, tăng sừng hóa, bong móng.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Viêm khớp dạng thấp, viêm khớp gút, viêm cột sống dính khớp, viêm khớp phản ứng.
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Mục tiêu 2: Xác định tỷ lệ HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7 và mối liên quan đến lâm sàng bệnh VKVN:

Nhóm bệnh gồm 40 bệnh nhân VKVN có kết quả xét nghiệm kháng nguyên HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7

Nhóm chứng 1: 37 bệnh nhân vẩy nến thể mảng (VNM).

Nhóm chứng 2: 33 người đến khám tại BV Da liễu, không bị bệnh về khớp và vẩy nến, tương đồng về tuổi và giới (người khỏe).

Mục tiêu 3: Đánh giá hiệu quả điều trị của MTX trong VKVN:

Gồm 37 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh nhân và tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ từ 42 bệnh nhân VKVN
Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: Bệnh nhân được chẩn đoán VKVN theo tiêu chuẩn CASPAR sửa đổi (2006)

- Viêm khớp mức độ trung bình, nặng, hoặc viêm khớp mức độ nhẹ kèm theo yếu tố tiên lượng xấu (Yếu tố tiên lượng xấu: > 5 khớp bị tổn thương, tổn thương trên X quang, phản ứng viêm nặng, tổn thương ngoài khớp, đặc biệt là viêm ngón).
- Ngưng thuốc kháng viêm không steroid trước đó 2 tuần.
- Ngưng thuốc chống thấp khớp làm chuyển đổi bệnh DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drug) trước đó 1 tháng.
- Bệnh nhân đồng ý hợp tác nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Điều trị corticoid đường uống trong vòng 3 tháng qua.
- Mắc các bệnh nội khoa khác về gan, thận, bệnh tim, lao phổi...
- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.
- Phụ nữ và nam giới có ý định sinh con trong 1 - 3 tháng tới.
- Xét nghiệm công thức máu hoặc chức năng gan bất thường.
- Các chống chỉ định khác của điều trị MTX.

2.1.2. Vật liệu nghiên cứu

Thuốc

- MTX: tên biệt dược Unitrexate[®] hàm lượng 2,5 mg/viên.

Sinh phẩm xét nghiệm HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7

- Tách chiết DNA toàn phần bằng bộ thuốc thử QIAamp DNA Mini Kit®.
- Tinh sạch sản phẩm PCR bằng Illustra ExoProStar kit của hãng GE healthcare Lifescience có xuất xứ từ nước Anh.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- *Mục tiêu 1: Khảo sát yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng của bệnh VKVN:* Tiến cứu, mô tả cắt ngang.
- *Mục tiêu 2: Xác định tỷ lệ HLA-B27, Cw06, DR7 và mối liên quan đến lâm sàng bệnh VKVN:* Tiến cứu, phân tích cắt ngang.
- *Mục tiêu 3: Đánh giá hiệu quả điều trị của MTX trong vẩy nến thể khớp:* Tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng tự so sánh trước sau.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

- *Mục tiêu 1: Khảo sát yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng của bệnh VKVN:* 42 bệnh nhân VKVN
- *Mục tiêu 2: Xác định tỷ lệ HLA-B27, Cw06, DR7 và mối liên quan đến lâm sàng bệnh VKVN:* Mẫu thuận tiện
 - o Nhóm bệnh: 40 bệnh nhân VKVN
 - o Nhóm chứng 1: 37 bệnh nhân VNM
 - o Nhóm chứng 2: 33 người không mắc bệnh vẩy nến, các bệnh về khớp và các bệnh tự miễn khác (người khỏe)
- *Mục tiêu 3: Đánh giá hiệu quả điều trị của MTX trong VKVN:* 37 bệnh nhân VKVN

2.3. Các kỹ thuật và tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

2.3.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán vẩy nến thể khớp

Tiêu chuẩn CASPAR sửa đổi (2006)

2.3.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán mức độ nặng của vẩy nến da

Dựa vào thang điểm PASI (Psoriasis Area & Severity Index)

2.3.3. Tiêu chuẩn DAS28

Đánh giá mức độ hoạt động của VK theo chỉ số DAS28 (Disease Activity Score), công thức tính DAS28 như sau:

$$\text{DAS 28} = 0,56 \cdot (\sqrt{\text{số khớp căng}}) + 0,28 \cdot (\sqrt{\text{số khớp sưng}}) + 0,70 \cdot (\text{LnESR}) + 0,014 \cdot \text{VASI100}$$

VASI100 (Visual Analog Scale) thang điểm nhận biết đau của bệnh nhân. Thang này được đánh giá từ ‘không đau’ tương ứng với 0 mm đến đau “không chịu nổi” tương ứng 100 mm.

Bảng 2.1. Thang điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh theo EULAR

Viêm khớp	DAS28
- Nặng	- > 5,1
- Trung bình	- 3,2 – 5,1
- Nhẹ	- 2,6 < 3,2
- Lui bệnh	- < 2,6

2.3.4. Kỹ thuật xét nghiệm

Mẫu nghiên cứu sau khi thu nhận được thực hiện phân tích tại phòng xét nghiệm công ty Nam Khoa Biotek, TP. Hồ Chí Minh.

2.3.4.1. Phát hiện kháng nguyên HLA bằng kỹ thuật Sequence Specific Primer-Polymerase Chain Reaction (SSP-PCR)

Quy trình được thực hiện trong buồng hút vô trùng, tránh tạp nhiễm.

- Tách chiết DNA
- Kiểm tra nồng độ DNA ly trích: dịch DNA thu thập được thực hiện kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch bằng thiết bị Eppendorf BioPhotometer ở bước sóng 260nm/280nm
- Thực hiện SSP-PCR phát hiện HLA-B27, HLA-Cw06 và HLA-DR7

- Kiểm tra HLA DNA trong sản phẩm phản ứng PCR bằng điện di trên thạch agarose.

2.3.4.2. Quy trình kỹ thuật xác định serotype HLA-B và HLA-C bằng kỹ thuật giải trình tự

Thực hành trên mẫu thử dương tính với HLA-B27 và HLA-Cw06 (đã xác định bằng kỹ thuật SSP-PCR) cũng như một số mẫu âm tính nhằm kiểm tra tính chính xác của thí nghiệm.

- Tách chiết DNA: Thực hành theo hướng dẫn của nhà sản xuất tương ứng với bộ QIAamp Mini Kit
- Kiểm tra nồng độ DNA ly trích: dịch DNA thu được thực hiện kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch bằng thiết bị Eppendorf BioPhotometer ở bước sóng 260nm/280nm
- Thực hiện PCR khuếch đại đặc hiệu gen HLA-B và HLA-C
- Kiểm tra HLA DNA trong sản phẩm phản ứng PCR bằng điện di trên thạch agarose
- Điện di trên máy 3130xl: Ghi nhận tín hiệu trình tự mẫu thử thông qua phần mềm chuyên dụng kết nối với thiết bị
- Xác định serotype HLA-B và HLA-C: Trình tự ghi nhận từ phần mềm được đối chiếu với cơ sở dữ liệu trên ngân hàng gen để xác định chính xác serotype của mẫu.

2.4. Các bước tiến hành

Mục tiêu 1: Khảo sát yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng của bệnh VKVN:

- Bệnh nhân được hỏi kỹ về bệnh sử, khám lâm sàng, ghi nhận tất cả các yếu tố liên quan vào bảng thu thập thông tin.
- Bệnh nhân được lấy máu làm các xét nghiệm: Công thức máu, CRP, SGOT, SGPT, RF, axit Uric.
- Chụp phim X - quang.

Mục tiêu 2: Xác định tỷ lệ HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7 và mối liên quan đến lâm sàng bệnh VKVN:

- Xét nghiệm HLA-B27, Cw06, DR7: Lấy 2 ml máu ngoại vi cho vào ống vô trùng có chất chống đông EDTA và chuyển về phòng xét nghiệm trong vòng 48 giờ ở nhiệt độ phòng

Mục tiêu 3: Đánh giá hiệu quả điều trị của MTX trong VKVN:

- Cách dùng thuốc: Thuốc được dùng hàng tuần, chia ra làm 2 liều uống cách nhau 12 giờ đồng hồ
- Liều lượng: bắt đầu 10 mg/1tuần, tuần thứ 2 là 15 mg, và duy trì 3 tháng (12 tuần)
- Đánh giá lúc bắt đầu điều trị, sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần:
 - Mức độ hoạt động của bệnh DAS28
 - Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng
 - Δ DAS28 = DAS28 tuần 12 – DAS28 tuần 0

2.5. Xử lý số liệu

Nhập và phân tích dữ liệu bằng phần mềm Epi InfoTM7. Dữ liệu được trình bày bằng tần số, tỷ lệ phần trăm, trị trung bình, độ lệch chuẩn, trung vị.

Sử dụng phép kiểm χ^2 để tìm ra mối liên quan cho các biến định tính hoặc phép kiểm chính xác Fisher (Fisher's exact test) khi có > 20% tần số mong đợi trong bảng < 5, tính OR với khoảng tin cậy 95% và phân tích phương sai bằng phép kiểm ANOVA.

So sánh các trị số trung bình đối với các biến số định lượng có phân phối chuẩn dùng phép kiểm T Test đối để kiểm định 2 trị số trung bình và phân tích phương sai ANOVA để so sánh nhiều trị số trung bình. Đối với các biến số có phân phối không chuẩn dùng phép kiểm *Wilcoxon Two-Sample Test*.

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số yếu tố tương quan và đặc điểm lâm sàng của VKVN

3.1.1. Một số yếu tố tương quan

Bảng 3.1. Phân bố theo giới (n = 42)

Giới	n	%
Nam	15	35,7
Nữ	27	64,3

Nhận xét: Đa số là nữ, chiếm 64,3% tổng số các trường hợp.

Bảng 3.4. Phân bố trị trung bình của tuổi, thời gian VKVN (n = 42)

Yếu tố tương quan đến thời gian (năm)	Trung bình (X±SD)
Tuổi hiện tại	49,0 ± 12,0
Tuổi khởi phát VN da	37,1 ± 14,4
Tuổi khởi phát VKVN	45,8 ± 12,8
Thời khoảng từ VN da đến VKVN	8,6 ± 8,9

Nhận xét: Tuổi trung bình khởi phát VKVN là 45,8 tuổi.

3.1.2. Một số đặc điểm lâm sàng của VKVN

Bảng 3.7. Phân bố dấu hiệu khởi phát của VKVN (n = 42)

Dấu hiệu khởi phát	n	%
Vảy nến da	32	76,2
Viêm khớp	9	21,4
VN da và VK xảy ra đồng thời	1	2,4

Nhận xét: Biểu hiện đầu tiên là vảy nến ở da chiếm 76,2%.

3.1.2.1. Vị trí khớp viêm

Bảng 3.8. Phân bố vị trí các khớp bị viêm (n = 42)

Vị trí viêm khớp	Phân bố	
	n	%
Viêm khớp ngoại vi	34	81,0
Viêm đa khớp	7	16,7
Viêm khớp cùng chậu	2	4,8

Viêm khớp đốt sống	6	14,3
Viêm khớp LĐNX	1	35,7
Ngón tay hình khúc dôi	5	11,9

Nhận xét: Viêm khớp ngoại vi chiếm tỷ lệ cao (81%), viêm khớp LĐNX chiếm 35,7%.

3.1.3. Mối tương quan giữa Biến dạng khớp (BDK) với một số yếu tố nguy cơ

Bảng 3.16. Mối tương quan giữa BDK với giới, dấu hiệu khởi phát

Yếu tố nguy cơ		BDK		OR	95% CI	p
		Có	Không			
Giới tính	Nam	9	6	4,2	1,1 – 16,4	0,03
	Nữ	7	20			
Khởi phát là VK	Có	7	2	9,3	1,6 – 53,6	0,01
	Không	9	24			

Nhận xét: Nam giới có nguy cơ BDK cao với OR = 4,2.

Bảng 3.17. Mối tương quan giữa BDK với thời gian VK (n = 42)

Yếu tố thời gian	BDK		p
	Có	Không	
Thời khoảng bị VKVN (năm)	4,9 ± 4,9	1,8 ± 2,3	0,01*

Nhận xét: Khoảng thời gian bị viêm khớp kéo dài thì bệnh nhân có nguy cơ bị BDK, với OR = 1,8.

3.2. Tỷ lệ HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7 và mối tương quan đến lâm sàng của VKVN

3.2.1. Kết quả tỷ lệ dương tính kháng nguyên HLA ở 3 nhóm

Bảng 3.21. Tỷ lệ dương tính HLA-B27 ở 3 nhóm

HLA-B27	VKVN (n = 40) (1)		p (1) (3) RR	VNM (n = 37) (2)		p (1) (2) RR	Ng. khỏe (n = 33) (3)		p (2) (3) RR
	n	%		n	%				
	Dương tính	13	32,5	0,01	7	18,9	0,17	3	9,1
Âm tính	27	67,5	1,6	30	81,1	NS	30	90,9	NS

Nhận xét Sự khác biệt HLA-B27 (+) giữa VKVN so với người khỏe có ý nghĩa thống kê với $p = 0,01$ ($< 0,05$) và $RR = 1,6$.

Bảng 3.22. Tỷ lệ dương tính HLA-Cw06 ở 3 nhóm

HLA-Cw06	VKVN (n = 40) (1)		p (1) (3) RR	VNM (n = 37) (2)		p (1) (2) RR	Ng. khỏe (n = 33) (3)		p (2) (3) RR
	n	%		n	%				
Dương tính	3	7,5	0,4	7	18,9	0,13	1	3,0	0,04
Âm tính	37	92,5	NS	30	81,1	NS	32	97,0	1,8

Nhận xét: Sự khác biệt HLA-Cw06 (+) giữa VNM so với người khỏe thì có ý nghĩa thống kê với $p = 0,04$ ($< 0,05$) và $RR = 1,8$.

Bảng 3.23. Tỷ lệ dương tính HLA-DR7 ở 3 nhóm

HLA-DR7	VKVN (n = 40) (1)		p (1) (3) RR	VNM (n = 37) (2)		p (1) (2) RR	Ng. khỏe (n = 33) (3)		p (2) (3) RR
	n	%		n	%				
Dương tính	13	32,5	0,43	10	27,0	0,60	8	24,2	0,79
Âm tính	27	67,5	NS	27	73,0	NS	25	75,8	NS

Nhận xét: HLA-DR7 (+) chiếm tỷ lệ cao trong VKVN (32,5%).

3.2.2. Mối tương quan giữa kháng nguyên HLA với lâm sàng

Bảng 3.29. Mối tương quan giữa HLA-B27 với DAS28 (n = 40)

(X±SD)	HLA-B27		p
	+	-	
DAS28 (đơn vị)	4,9±1,0	4,1±1,1	0,04
Tuổi khởi phát VKVN	41,7±13,6	48,1±11,7	0,12

Nhận xét: BN có HLA-B27 (+) có chỉ số DAS28 cao hơn so với BN HLA-B27 (-), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.31. Mối tương quan giữa HLA-DR7 với thời gian mắc bệnh

Yếu tố tương quan	HLA-DR7 (n=40)		p
	-	+	
Thời gian từ VN đến VKVN (năm)	14,0±9,8	6,0±7,5	0,01

Nhận xét: BN có HLA-DR7 (-) thì thời gian chuyển từ VN ở da sang VKVN chậm hơn so với bệnh nhân HLA-DR7 (+).

3.2.3. Hiệu quả điều trị VKVN bằng MTX

3.2.3.1. Hiệu quả điều trị VKVN bằng MTX trên tổn thương da

Bảng 3.37. Đáp ứng của tổn thương da theo chỉ số PASI (n=37)

Đáp ứng PASI	4 tuần		8 tuần		12 tuần	
	n	%	n	%	n	%
PASI 50	4	10,8	10	27,0	15	40,5
PASI 75	1	2,7	5	13,5	9	24,3
PASI 90	0	0	4	10,8	6	16,2

Nhận xét: Tỷ lệ BN đạt được PASI 75 là 24,3%.

3.2.3.2. Hiệu quả đáp ứng điều trị VK

Bảng 3.40. Cải thiện mức độ hoạt động của bệnh DAS28 (n = 37)

DAS28	Trung bình (X±SD)	Điểm giảm	%
Trước điều trị	4,4 ± 1,1	-	
12 tuần	3,0 ± 1,0	1,4	32,4
Δ DAS28 sau 12 tuần	-1,4 ± 0,8		

Nhận xét: sau 12 tuần điều trị trung bình Δ DAS28 là -1,4 ± 0,8.

Bảng 3.41. Đáp ứng theo EULAR dựa trên DAS28 (n = 37)

Đáp ứng theo EULAR	Trước điều trị		Sau 4 tuần		Sau 8 tuần		Sau 12 tuần	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nặng (DAS28 > 5,1)	11	29,7	6	16,2	0			
T. bình (3,2 < DAS28 ≤ 5,1)	20	54,1	20	54,1	21	56,8	16	43,2
Nhẹ (2,6 < DAS28 ≤ 3,2)	6	16,2	4	10,8	6	16,2	7	18,9
Lui bệnh (DAS28 < 2,6)	0	0	7	18,9	10	27,0	14	37,8

Nhận xét: Sau 12 tuần điều trị VKVN bằng MTX thì 37,8% bệnh nhân lui bệnh hoàn toàn.

3.2.4. Mối tương quan giữa DAS28 với một số yếu tố nguy cơ

Bảng 3.42. Mối tương giữa DAS28 với kháng nguyên HLA (n = 37)

Kháng nguyên HLA		Δ DAS28 sau 12 tuần		
		Trung bình	Trung vị	p
HLA-B27	Dương	- 1,78 \pm 0,74	-1,93 (-0,26-2,96)	0,04
	Âm	- 1,27 \pm 0,77	-1,18 (-0,15-3,24)	

Nhận xét: BN có HLA-B27 (+) đáp ứng điều trị bằng MTX cao hơn so với BN có HLA-B27 (-), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.2.5. Tính dung nạp và độ an toàn của MTX

Bảng 3.43. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng (n = 37)

	Mức độ						Xử trí điều trị MTX					
	Nhẹ		T. bình		Nặng		Tiếp tục		Ngưng		N.viện	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mệt mỏi	1	2,7	0	0	0	0	37	100	0	0	0	0
Nôn/buồn nôn	2	5,4	1	2,7	0	0	37	100	0	0	0	0
Rụng tóc	1	2,7	0	0	0	0	37	100	0	0	0	0

Nhận xét: Hầu hết tác dụng không mong muốn nhẹ, thoáng qua.

Bảng 3.45. Tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng (n = 37)

Các xét nghiệm	Trước ĐT n (%)	4 tuần n (%)	8 tuần, n (%)	12 tuần, n (%)
SGPT (7 – 40 U/L) *				
- Từ 60 - 80 U/L	0	0	1 (2,7%)	1 (2,7%)
- Từ 81 – 120 U/L	0	0	0	1 (2,7%)
Hemoglobin (12–16g/dL) *				
- Nhỏ hơn 2g/dL	0	0	1 (2,7%)	1 (2,7%)
BC (5,0-10x10 ⁹ /L) *				
- Nhỏ hơn 5 x10 ⁹ /L	0	0	1 (2,7%)	1 (2,7%)
- Nhỏ hơn 3 x10 ⁹ /L	0	0	0	0

(*) Trị số bình thường

Nhận xét: Ở tuần thứ 12, có 1 trường hợp (2,7%) tăng men gan trên 2 lần giá trị bình thường.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng của VKVN

4.1.1. Một số yếu tố liên quan đến bệnh vẩy nến

Nữ chiếm tỷ lệ là 64,3% (bảng 3.1), tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Reich, nữ chiếm 42%, tác giả Fitzpatrick thì tỷ lệ giữa nam và nữ tương đương nhau, theo Gisoni thì VKVN xảy ra ở nữ thường ở mức độ nặng và trầm trọng hơn so với nam, và nghiên cứu này được thực hiện ở nội viện vì lẽ đó tỷ lệ nữ nhiều hơn nam.

Tuổi khởi phát bệnh VN da trung bình là $37,1 \pm 14,4$ tuổi (bảng 3.4), tương đương với nghiên cứu của Reich có tuổi trung bình khởi phát VN là 35 tuổi, và của Ruiz là 36,2 tuổi. Như vậy, phần lớn các trường hợp tuổi khởi phát vẩy nến ở da thường trước 40 tuổi.

Tuổi khởi phát VKVN trung bình $45,8 \pm 12,8$ tuổi (bảng 3.4), tương đương với nghiên cứu của Franova là 48 tuổi, của Laura là 44,5 tuổi, và Ruiz là 43,4 tuổi. Phù hợp với báo cáo của Reich tuổi khởi phát của VKVN thường trẻ hơn so với vẩy nến thông thường.

Thời khoảng chuyển từ VN da sang VKVN là $8,6 \pm 8,9$ năm (bảng 3.4), phù hợp với nghiên cứu của Querio thì đối với nam là $5,5 \pm 7,1$ năm và nữ là $9,3 \pm 6,6$ năm, theo FitzGerald là 6 năm.

4.1.2. Đặc điểm về lâm sàng của VKVN

Đa số VKVN xuất hiện sau tổn thương VN da chiếm 76,2% (bảng 3.7), tỷ lệ này phù hợp với nghiên cứu của Bio-Oriente là 68%, trong một nghiên cứu mới đây trên 1000 bệnh nhân VKVN người ta thấy rằng có trên 84% trường hợp biểu hiện tổn thương da trung bình 12 năm trước. Như vậy, nhiều nghiên cứu đều chỉ ra rằng hầu hết các VKVN xảy ra sau tổn thương vẩy nến ở da.

Viêm khớp LĐX chiếm 35,7% thường kết hợp với tổn thương móng. Viêm khớp trục bao gồm viêm khớp cột sống và viêm khớp cùng chậu chiếm 19,1% tổng số các trường hợp. Viêm đa khớp đối xứng giống VKDT (chiếm 27,5%) thường nhẹ hơn VKDT, phân biệt với viêm đa khớp dạng thấp là có tổn thương khớp LĐNX, ngón tay khúc đỗi cũng là dấu hiệu điển hình của bệnh, xuất hiện trong 16 - 48%, trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ 11,9% (bảng 3.8), theo Đặng Văn Emtỷ lệ này là 25%.

4.1.3. Mối tương quan giữa BDK với một số yếu tố nguy cơ

Nam có nguy cơ biến dạng khớp cao hơn so với nữ với $p = 0,03$ ($< 0,05$) và $OR = 4,2$ (bảng 3.16), phù hợp với Queiro là viêm khớp trục, viêm màng bồ đào tổn thương cấu trúc khớp thường xảy ra ở nam và tiên lượng xấu. Biểu hiện ban đầu là viêm khớp thì nguy cơ gây biến dạng khớp cao hơn so với nhóm khởi phát bệnh ở da với $p = 0,01$ ($< 0,05$) và $OR = 9,3$ (bảng 3.16), bệnh nhân có thời gian VKVN kéo dài thì có nguy cơ bị biến dạng khớp cao với $p = 0,01$ ($< 0,05$) (bảng 3.17), Haroon thấy rằng thời gian tổn thương khớp có tương quan đến viêm khớp trầm trọng, thoái hóa khớp gây biến dạng.

4.2. Tỷ lệ HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7 và mối tương quan đến lâm sàng của VKVN

4.2.1. Kết quả tỷ lệ dương tính HLA-B27 ở 3 nhóm

HLA-B27 (+) ở VKVN chiếm tỷ lệ cao 32,5%, cao hơn so với nhóm bệnh nhân VNM chiếm 18,9% và cao hơn so với nhóm người khỏe là 9,1% (bảng 3.21), tỷ lệ này cũng phù hợp với y văn.

VKVN có HLA-B27 (+) chiếm tỷ lệ 32,5%, chiếm tỷ lệ cao hơn so với nghiên cứu của Alenius 25,7%, nghiên cứu của Danafa 15,8% bệnh nhân VKVN có HLA-B27 (+). Vì vậy, đây có thể xem

là khảo sát bước đầu về tỷ lệ của HLA-B27 trên bệnh nhân VKVN, mà tại Việt nam chưa có nghiên cứu nào.

Người có HLA-B27 (+) có nguy cơ VKVN cao hơn so với người khỏe với $p = 0,01$ và $RR = 1,6$, phù hợp với nghiên cứu của tác giả Alenius là người khỏe có HLA-B27 (+) thì có nguy cơ bị VKVN với $p = 0,017$.

4.2.2. Kết quả tỷ lệ dương tính HLA-Cw06 ở 3 nhóm

HLA-Cw06 (+) ở VNM chiếm tỷ lệ cao 18,9%, cao hơn so với VKVN là 7,5% và ở nhóm người khỏe chiếm 3,0% (bảng 3.22). Phù hợp với y văn.

Tỷ lệ HLA-Cw06 (+) nhóm VKVN 7,5%, thấp hơn Danafa là HLA-Cw06 (+) chiếm 32,6% và nghiên cứu của Woodrow là 23,4%. Theo Chen tỷ lệ HLA-Cw06 (+) trên vậy nên thay đổi từ 10,5% - 77,2%, tỷ lệ này phụ thuộc vào yếu tố chủng tộc, có lẽ vậy nên nghiên cứu của chúng tôi khác với các kết quả của các tác giả khác.

Người có HLA-Cw06 (+) có nguy cơ VNM hơn so với nhóm người khỏe với $p = 0,04$, và $OR = 1,8$ phù hợp với hầu hết các nghiên cứu khác. Như vậy, hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy rằng HLA-Cw06 làm tăng nguy cơ bệnh nhân mắc bệnh VKVN.

4.2.3. Kết quả tỷ lệ dương tính HLA-DR7 ở 3 nhóm

VKVN có HLA-DR7 (+) chiếm tỷ lệ 32,5%, cao hơn so với nhóm bệnh nhân VNM 27,0%, và nhóm chúng 24,2% (bảng 3.23), tỷ lệ trong nhóm VNK và người khỏe của chúng tôi gần tương đương với các tác giả khác. Tuy nhiên, nhóm VNM thì tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Danafa và cs chiếm 48,51%, hoặc của Woodrow và cs chiếm 63%, có lẽ sự khác biệt này phụ thuộc vào từng quần thể người khác nhau.

4.2.4. Mối tương quan giữa HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7 với giới, đặc điểm lâm sàng, và một số yếu tố liên quan

Người có HLA-B27 (+) có tuổi khởi phát VKVN ($41,7 \pm 13,6$ tuổi) sớm hơn so với người có HLA-B27 (-) là ($48,1 \pm 11,7$) (bảng 3.29), phù hợp với nghiên cứu Querio. Ở người có HLA-B27 (+) thì có nguy cơ viêm khớp mức độ nặng, phù hợp với Querio bệnh nhân VNK có HLA-B27 (+) có nguy cơ mắc bệnh viêm đa khớp hơn.

Người có HLA-DR7 (+) thì thời khoảng chuyển từ VN da sang VKVN sau một khoảng thời gian trễ hơn so với nhóm âm tính (bảng 3.31), như vậy có thể xem HLA-DR7 là yếu tố bảo vệ làm chậm tiến triển biến chứng ở khớp, phù hợp với Danafa là HLA-B7, HLA-B13 và HLA-DR7 có tương quan đến mức độ nhẹ của bệnh.

4.3. Hiệu quả của MTX trong điều trị VKVN

4.3.1. Hiệu quả điều trị của MTX trên VN da

Sau 12 tuần điều trị bằng MTX có đến 40,5% đạt được PASI 50, và 24,3% đạt được PASI 75 (bảng 3.37), so với nghiên cứu của Laura thì sau 12 tuần điều trị MTX 15 mg/tuần là 27,2% đạt được chỉ số PASI 75. Theo Mease và cs thì MTX có hiệu quả cải thiện các biểu hiện ngoài da trong điều trị VKVN.

4.3.2. Hiệu quả đáp ứng điều trị VK

Trị số trung bình của Δ DAS28 là $-1,43 \pm 0,79$ (bảng 3.40), phù hợp với nghiên cứu Laura là trung bình Δ DAS28 = $-1,11$, cải thiện rõ ràng các biểu hiện lâm sàng của tổn thương khớp, tốc độ lắng của hồng cầu, Fagerli và cs thì sau 12 tuần điều trị thì Δ DAS28 = $-1,8$.

Đáp ứng điều trị theo EULAR sau 12 tuần điều trị thì 37,8% bệnh nhân đã lui bệnh (bảng 3.41), phù hợp với nghiên cứu của Laura và cs điều trị VKVN với MTX 15 mg/tuần, sau 12 tuần đạt được kết quả 22,4% bệnh nhân lui bệnh hoàn toàn.

4.3.3. Mối tương quan giữa đáp ứng điều trị theo thang điểm DAS28 với một số yếu nguy cơ

HLA-B27 (+) thì tình trạng đáp ứng với điều trị tốt hơn với nhóm bệnh nhân HLA-B27 (-) (bảng 3.42). Theo Chandran thì xác định kháng nguyên HLA nhằm góp phần tiên đoán thời gian khởi phát bệnh, diễn tiến bệnh, cũng như mức độ nặng của bệnh.

4.3.4. Tính an toàn và khả năng dung nạp của MTX

4.3.4.1. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Nôn và buồn nôn chiếm 8,1%, mệt mỏi và rụng tóc đều chiếm tỷ lệ 2,7%, và bệnh nhân vẫn tiếp tục điều trị (bảng 3.43). Theo nghiên cứu của Laura và cs trên 188 VKVN điều trị với MTX liều 15 mg/mỗi tuần, sau 12 tuần thì có khoảng 2,6% bệnh nhân không có dung nạp với MTX phải ngưng điều trị.

4.3.4.2. Biểu hiện tác dụng không mong muốn của thuốc trên cận lâm sàng

Ở tuần thứ 12, SGPT của 1 bệnh nhân (2,7%) này tăng lên mức 2 – 3 lần trị số trên của ngưỡng (bảng 3.45), nhưng bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng suy chức năng tế gan. Nghiên cứu của Laura 188 bệnh nhân điều trị MTX với liều 15 mg mỗi tuần sau 3 tháng, có 10,6% bệnh nhân có bất thường ở gan và có 2,1% bệnh nhân phải ngưng điều trị với MTX.

Có 2,7% bệnh nhân có nồng độ Hemoglobin giảm trên 2g/dL (bảng 3.45), nhưng giá trị vẫn còn trên ngưỡng giới hạn dưới, vì vậy, chúng tôi vẫn tiếp tục điều trị.

Số lượng bạch cầu xuống thấp hơn ngưỡng dưới của giá trị bình thường chiếm 2,7% (bảng 3.45), nhưng số lượng bạch cầu vẫn $> 3,0 \times 10^9/L$ nên chúng tôi vẫn tiếp tục điều trị và theo dõi.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 42 bệnh nhân VKVN, nhóm chúng 1: 37 bệnh nhân VNM và nhóm chúng 2: 33 người khỏe, chúng tôi rút ra được một số kết luận sau:

1. Một số yếu tố liên quan, đặc điểm của VKVN

1.1. Một số đặc điểm của VKVN

- Nữ chiếm đa số (64,3%), tuổi trung bình khởi phát VN da $37,1 \pm 14,4$ tuổi, khởi phát VKVN $45,8 \pm 12,8$ tuổi, thời khoảng chuyển từ VNM đến VKVN có trung bình là $8,6 \pm 8,9$ năm.
- Khởi phát vẩy nến da chiếm 76,2%, ngón tay khúc dòi 11,9%.
- Viêm liên đốt ngón xa chiếm 35,7%, viêm khớp trực 19,1%.

1.2. Một số yếu tố liên quan đến VKVN

- Nam giới và viêm khớp là dấu hiệu đầu tiên của bệnh có nguy cơ biến dạng khớp với OR lần lượt là 4,3 và 9,3.
- Thời gian viêm khớp kéo dài làm tăng nguy cơ biến dạng khớp.

2. Tỷ lệ một số KNPHTC (HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7) và mối tương quan đến lâm sàng của VKVN

2.1. Tỷ lệ kháng nguyên HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7, và mối tương quan với VKVN, VNM

- VKVN có HLA-B27 (+) chiếm tỷ lệ cao là 32,5%, HLA-Cw06 (+) chiếm tỷ lệ 18,9%, HLA-DR7 (+) chiếm tỷ lệ 32,5%.
- Người có HLA-B27 (+) nguy cơ mắc VKVN với RR = 1,6 so với người khỏe.

- Người có HLA-Cw06 (+) nguy cơ VNM với RR = 1,8 so với người khỏe.

2.2. Mối tương quan giữa HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7 với lâm sàng

- Trung bình tuổi khởi phát VKVN ở người có HLA-B27 (+) là $41,7 \pm 13,6$, sớm hơn so với người có HLA-B27 (-) $48,1 \pm 11,7$.
- VKVN có HLA-B27 (+) có liên quan đến mức độ bệnh nặng.
- VKVN có HLA-DR7 (+) kéo dài thời gian chuyển từ VNM sang VKVN.

3. Hiệu quả điều trị VKVN bằng MTX

3.1. Hiệu quả điều trị

3.1.1. Đáp ứng điều trị

- Đáp ứng sang thương da sau 12 tuần: PASI 50: 40,5%, PASI 75: 24,3%.
- Mức độ hoạt động của bệnh giảm sau 12 tuần với Δ DAS28 = $-1,43 \pm 0,79$, có 37,8% VKVN lui bệnh hoàn toàn.

3.1.2. Liên quan đến một số yếu tố nguy cơ

- VKVN có HLA-B27 (+) đáp ứng điều trị tốt hơn so với người có HLA-B27 (-).

3.2. Tính dung nạp và độ an toàn của MTX trong điều trị VKVN

3.2.1. Tác động bất lợi trên lâm sàng

- Nôn, buồn nôn chiếm tỷ lệ lần lượt là 8,1%, có biểu hiện nhẹ, thoáng qua và vẫn tiếp tục điều trị MTX.

3.2.2. Tác dụng bất lợi trên cận lâm sàng

- Tăng men SGOT ở mức 2 - < 3 trên ngưỡng bình thường chiếm 2,7%.

KIẾN NGHỊ

- Tầm soát HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7 trên tất cả bệnh nhân vảy nến thể thông thường nhằm để theo dõi biến chứng khớp, quản lý và tiên lượng bệnh.
- Khuyến cáo sử dụng MTX cho điều trị VKVN vì có hiệu quả điều trị cao, dung nạp tốt và ít có tác dụng phụ.

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ**

1. Ngô Minh Vinh (2016). Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trên bệnh nhân vẩy nến khớp tại Bệnh viện Da liễu thành phố Hồ Chí Minh. *Tạp chí Y dược Lâm sàng* 108, 11(11), 300-306.
2. Ngô Minh Vinh, Bùi Thị Vân (2018). Nghiên cứu hiệu quả điều trị, tính an toàn và khả năng dung nạp của methotrexate trong điều trị viêm khớp vẩy nến. *Tạp chí Y dược Lâm sàng* 108, 13(1), 47-54.
3. Ngô Minh Vinh, Bùi Thị Vân, Trần Ngọc Ánh (2018). Mối liên quan giữa một số kháng nguyên phù hợp tổ chức (HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7) và viêm khớp vẩy nến. *Tạp chí Y dược Lâm sàng* 108, 13(2), 46-52.