

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

BỘ Y TẾ



BÙI SONG HƯƠNG

**NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA
KHÁNG THỂ KHÁNG NUCLEOSOME VÀ C1q
VỚI MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG CỦA BỆNH VÀ
TÔN THƯƠNG THẬN TRONG LUPUS BAN ĐỎ
HỆ THỐNG TRẺ EM**

Chuyên ngành : Nhi khoa
Mã số : 62720135

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2019

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Lê Thị Minh Hương

TS. Trần Thị Chi Mai

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án Tiến sỹ cấp Trường họp tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi giờ phút ngày tháng năm 2019.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội
- Thư viện bệnh viện Nhi Trung ương

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

1. Áp dụng tiêu chuẩn phân loại SLICC 2012 trong Lupus ban đỏ hệ thống ở trẻ em, 2017. *Tạp chí Nhi Khoa*, 10(6), 60-64.
2. Liên quan giữa kháng thể kháng nucleosome với mức độ hoạt động bệnh trong Lupus ban đỏ hệ thống ở trẻ em, 2017. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Phụ bản Tập 21, 6, 263-266.
3. Liên quan giữa các kháng thể kháng dsDNA, nucleosome và C1q với mức độ hoạt động bệnh Lupus ban đỏ hệ thống trẻ em, 2019. *Tạp chí nghiên cứu và thực hành nhi khoa*, số 1, 9-15.

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AC1qAb	Kháng thể kháng C1q – anti-C1q antibodies
Anti-dsDNA	Kháng thể kháng chuỗi kép DNA
AnuAb	Kháng thể kháng nucleosome - Anti-nucleosome antibodies
AUC	Area under the ROC curve (Diện tích dưới đường cong ROC)
GFR	Mức lọc cầu thận (Glomerular filtration rate)
LBDHT	Lupus ban đỏ hệ thống
MĐHĐ	Mức độ hoạt động bệnh
Pos	Dương tính (Positive)
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
VT	Viêm thận
VTL	Viêm thận Lupus

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của đề tài

Lupus ban đỏ hệ thống (LBDHT) là bệnh tự miễn hệ thống thường gặp hơn ở nữ. Bệnh đặc trưng bởi sự xuất hiện một loạt các tự kháng thể bệnh lý chống lại các kháng nguyên là thành phần của mô trong cơ thể, trong đó một số tự kháng thể có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh bệnh, có giá trị trong chẩn đoán, đánh giá mức độ hoạt động bệnh (MĐHĐ), đánh giá tổn thương tạng nhất là thận và tiên lượng đối với LBDHT. Kháng thể kháng chuỗi kép dsDNA (Anti-dsDNA) là một tự kháng thể đã được sử dụng trong đánh giá MĐHĐ và tổn thương thận nhưng đến nay đã bộc lộ những mặt hạn chế nên cần tìm kiếm những tự kháng thể khác thay thế. Đánh giá

MĐHD hiện nay được tính dựa trên các thang điểm, tuy nhiên cũng phức tạp, mất thời gian, nhiều khi gặp khó khăn nhất là ở trẻ em. Sinh thiết thận là tiêu chuẩn vàng để đánh giá chính xác tổn thương mô học thận tuy nhiên có những chống chỉ định và hạn chế.

Tim được một tự kháng thể thể hiện được MĐHD và tổn thương thận là vô cùng có ý nghĩa vì giá trị thực tiễn, tiện lợi và an toàn. Kháng thể kháng nucleosome (AnuAb) và kháng thể kháng C1q (AC1qAb) hiện đang được các nhà nghiên cứu tập trung tìm hiểu vì có nhiều triển vọng trong đánh giá MĐHD và tổn thương thận, có thể vượt trội Anti-dsDNA. Tuy nhiên, giá trị của hai tự kháng thể này hiện chưa được khẳng định và cần nghiên cứu thêm trên các đối tượng khác nhau, các vùng địa lý khác nhau. Hơn nữa, nghiên cứu về hai tự kháng thể này trong LBDHT trẻ em còn hạn chế, nhất là ở Việt Nam, do đó vấn đề này rất cần được tìm hiểu sâu hơn, nhằm nâng cao hiệu quả điều trị bệnh.

Để tìm hiểu giá trị của AnuAb và AC1qAb trong việc đánh giá MĐHD và tổn thương thận ở bệnh nhi LBDHT, chúng tôi thực hiện đề tài: *“Nghiên cứu mối liên quan giữa kháng thể kháng nucleosome và C1q với mức độ hoạt động của bệnh và tổn thương thận trong Lupus ban đỏ hệ thống trẻ em”* với mục tiêu:

1. *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của bệnh Lupus ban đỏ hệ thống ở trẻ em.*
2. *Phân tích mối liên quan giữa kháng thể kháng nucleosome và C1q với mức độ hoạt động của bệnh Lupus ban đỏ hệ thống trẻ em theo thang điểm SLEDAI.*
3. *Đánh giá mối liên quan giữa kháng thể kháng nucleosome và C1q với tổn thương thận trong Lupus ban đỏ hệ thống trẻ em.*

2. Những đóng góp mới của luận án

Lần đầu tiên nghiên cứu và định lượng được nồng độ AnuAb và AC1qAb trong Lupus ban đỏ hệ thống ở trẻ em Việt Nam. Nghiên cứu này có thể được sử dụng để so sánh với các nghiên cứu trong khu vực và trên thế giới.

AnuAb và AC1qAb được xác định có liên quan với MĐHD của LBDHT vì vậy có thể sử dụng để theo dõi tình trạng bệnh. AC1qAb còn có giá trị gợi ý chẩn đoán viêm thận (VT) trong LBDHT ở trẻ em. Điều này giúp các nhà lâm sàng sớm chỉ định sinh thiết thận, lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp, nâng cao hiệu quả điều trị bệnh và giảm nguy cơ tử vong.

3. Bộ cục của luận án

Luận án gồm 103 trang trong đó: đặt vấn đề (2 trang), tổng quan tài liệu (33 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (16 trang), kết quả nghiên cứu (19 trang), bàn luận (29 trang), kết luận (2 trang) và kiến nghị (1 trang).

Luận án có 25 bảng, 4 hình và 10 biểu đồ.

Tài liệu tham khảo gồm 167 tài liệu (13 tiếng Việt, 154 tiếng Anh).

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. Cơ chế bệnh sinh

Căn nguyên LBDHT chưa rõ ràng nhưng chịu ảnh hưởng phức tạp của các yếu tố di truyền, miễn dịch, hormon giới tính và môi trường, gây tổn thương hệ miễn dịch, từ đó sinh ra đáp ứng miễn dịch hình thành các tự kháng thể chống lại các kháng nguyên nội sinh. Ba con đường miễn dịch chính trong Lupus là rối loạn quá trình chết tế

bào theo chương trình, giảm khả năng dọn dẹp tế bào chết và hoạt hóa bất thường tế bào lympho T, B từ đó sinh ra các tự kháng thể. Bệnh sinh LBDHT liên quan đến nhiều tế bào và phân tử cũng như đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và mắc phải. Tự kháng thể có thể xuất hiện nhiều năm trước khi khởi phát lâm sàng LBDHT liên quan đến phát triển các tế bào B tự phản ứng do được kích hoạt bởi các tự kháng nguyên, sản xuất ra một loạt các tự kháng thể. Các nhà nghiên cứu gần đây nhận thấy một số tự kháng thể có vai trò chính trong sinh lý bệnh LBDHT.

Nucleosome là đơn vị cơ bản của nhiễm sắc thể, được coi là kháng nguyên chính, đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh LBDHT. Nucleosome bị biến đổi đóng vai trò chính trong sự phá vỡ cân bằng giữa chấp nhận và tự miễn dịch, làm hoạt hóa tế bào T tự phản ứng đặc hiệu nucleosome, kích thích tế bào B phản ứng và sinh ra AnuAb. Phức hợp miễn dịch nucleosome-AnuAb hình thành, được mang đến gắn với các phân tử ở màng đáy của da và thận như heparin sulphate, lamin, collagen 4 hay AnuAb được mang trực tiếp tới phân tử phản ứng chéo ở màng đáy như anpha-actinin gây tổn thương bệnh lý tổ chức.

C1q là thành phần đầu tiên trong chuỗi hoạt hóa bổ thể có vai trò bảo vệ, ức chế cơ bản trong đáp ứng miễn dịch chống lại Lupus vì kích thích thực bào dọn dẹp các tế bào chết, ngăn chặn tăng sinh tế bào T, ức chế hoạt hóa tế bào tua, ngăn sản xuất IFN và các cytokine viêm. AC1qAb được sinh ra có thể làm thay đổi vai trò sinh lý của C1q bằng cách chiếm các vị trí liên kết quan trọng với các receptor của C1q, cản trở quá trình dọn dẹp các tế bào chết theo chương trình và phức hợp miễn dịch. Quá trình làm sạch phức hợp miễn dịch bị

suy giảm dẫn đến nó tồn tại dai dẳng, cố định ở tổ chức và gây tổn thương cơ quan. Tổn thương tích lũy trên các cơ quan qua trung gian miễn dịch, dẫn đến các biểu hiện lâm sàng phong phú của bệnh. Bệnh LBDHT thường bắt đầu liên quan đến một vài cơ quan và dần dần ảnh hưởng đến nhiều cơ quan trong đó hay gặp nhất là tổn thương thận.

1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn phân loại của Hiệp hội lâm sàng quốc tế Lupus-SLICC 2012 (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics) bao gồm tất cả các lĩnh vực khớp học, da liễu, thần kinh, thận học và miễn dịch học, được đánh giá đơn giản, dễ sử dụng. Chỉ cần có 4 trong 17 tiêu chuẩn là chẩn đoán dương tính bệnh LBDHT.

1.3. Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh Lupus

Chúng tôi sử dụng thang điểm SLEDAI của Bombardier và cộng sự, 1992. Chỉ số SLEDAI là chỉ số toàn bộ đánh giá hoạt động bệnh trong 10 ngày trước đó, gồm 24 chỉ số lâm sàng và xét nghiệm của 9 hệ cơ quan, điểm của mỗi chỉ số từ 1-8 điểm, tổng điểm 105 điểm.

Nhược điểm của SLEDAI là không bắt được đợt tiến triển, thời điểm bệnh cải thiện hay xấu đi, ít nhạy cảm khi thay đổi so với các công cụ khác và không bao gồm mức độ nặng trong một hệ cơ quan. SLEDAI có ưu điểm dễ sử dụng, được xác nhận dùng được trong LBDHT trẻ em. Chúng tôi sử dụng thang điểm SLEDAI vì có độ tin cậy, tính điểm tương đối đơn giản và nhanh. Sự nhạy cảm với thay đổi kết quả đánh giá được ước tính là nhỏ nhất cho SLEDAI so với các thang điểm khác, chứng tỏ đây là chỉ số khá ổn định, ít giao

động giữa những người đánh giá. Hầu hết các nghiên cứu trên trẻ em sử dụng SLEDAI để đánh giá MĐHĐ.

Đánh giá MĐHĐ của LBDHT bằng thang điểm cho chúng ta một cái nhìn bằng con số cụ thể, nhưng để đánh giá được hết các chỉ số nhiều khi khó khăn và mất thời gian. Chính vì thế, các nhà khoa học hiện nay vẫn đang nghiên cứu, cố gắng tìm ra các dấu ấn miễn dịch mới có liên quan với MĐHĐ, qua đó có thể nhận định chính xác hơn, nhạy hơn và nhanh chóng hơn về MĐHĐ.

1.4. Viêm thận Lupus

Trong LBDHT, thận là cơ quan thường bị tổn thương sớm nhất, hay gặp và nặng, đặc biệt ở trẻ em chiếm 37-82%. Biểu hiện bệnh thận có thể xuất hiện ngay năm đầu nhưng thường xảy ra trong 5 năm đầu tiên sau khi chẩn đoán bệnh LBDHT. Viêm thận Lupus (VTL) là một trong những biến chứng nặng, nguy cơ suy giảm chức năng thận, tiến triển tới bệnh thận giai đoạn cuối, làm tiên lượng bệnh xấu đi, là nguyên nhân tử vong hàng đầu và là yếu tố quan trọng quyết định phác đồ điều trị bệnh. Tiêu chuẩn vàng chẩn đoán VTL là có sinh thiết thận chỉ ra viêm thận cầu thận qua trung gian phức hợp miễn dịch tương ứng VTL. Chẩn đoán và điều trị sớm VTL là rất quan trọng để cải thiện sự sống còn ở bệnh nhân Lupus do vậy cần xác định các dấu ấn sinh học có thể dự đoán sớm được sự phát triển VT trong LBDHT.

1.5. Vai trò của kháng thể kháng nucleosome và C1q trong Lupus

Rất nhiều TKT đã được tìm thấy ở bệnh nhân LBDHT nhưng chỉ một số TKT có ý nghĩa lâm sàng. Chưa có một dấu ấn sinh học nào đo được chính xác MĐHĐ của LBDHT. Anti-dsDNA đã được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán, theo dõi MĐHĐ và đánh giá tổn

thương thận trong LBDHT suốt thời gian qua nhưng cũng bộc lộ những hạn chế.

Mặc dù có nhiều báo cáo về AnuAb và aCqA thời gian qua, phần lớn nghiên cứu ở người lớn, trên một số ít bệnh nhân, hơn nữa do tính chất lâm sàng không đồng nhất của bệnh Lupus nên kết quả khác nhau giữa các nghiên cứu. Nhiều nghiên cứu cho thấy AnuAb có giá trị trong chẩn đoán LBDHT và liên quan đến MĐHĐ, thậm chí có tác giả còn thấy giá trị cao hơn Anti-dsDNA nên còn được đề xuất sử dụng AnuA thay thế trong trường hợp Anti-dsDNA âm tính. Để tránh phải sinh thiết thận nhiều lần, người ta sử dụng các dấu ấn sinh học để đánh giá tổn thương thận. AC1qAb được nhận thấy có vai trò quan trọng trong sinh bệnh VTL và có liên quan chặt chẽ với MĐHĐ cũng như sự xuất hiện và mức độ viêm thận. Kết luận cuối cùng về giá trị của AnuAb và AC1qAb trong LBDHT vẫn cần thời gian để chứng minh, cần được xác nhận trong quần thể lớn hơn và ở các chủng tộc khác nhau. Với những vấn đề còn tồn tại này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá về giá trị của AnuAb và AC1qAb với MĐHĐ trong LBDHT trẻ em nói chung và trong một thể bệnh đặc biệt VTL nói riêng.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 125 trẻ em được chẩn đoán LBDHT vào khám và điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian từ tháng 1 năm 2015 đến tháng 12 năm 2017.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán LBDHT theo tiêu chuẩn phân loại SLICC 2012.
- Trẻ em trong độ tuổi: trên 1 tháng, dưới 16 tuổi.
- Gia đình bệnh nhân và trẻ đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân LBDHT thể phối hợp với các bệnh tự miễn khác (như viêm khớp dạng thấp, viêm đa cơ, hội chứng Sharp, xơ cứng bì, hội chứng kháng Phospholipid), Lupus do thuốc.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu một loạt ca bệnh.

2.3. Quy trình nghiên cứu

- Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đều được mời tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân được hỏi bệnh, khám lâm sàng, đánh giá MDHD theo thang điểm SLEDAI lần đầu tiên (T0) khi vào viện, được chẩn đoán bệnh LBDHT và lấy vào nghiên cứu, lần thứ hai (T3) khoảng 3 tháng và lần thứ ba (T6) khoảng 6 tháng sau lần đầu tiên.
- Xét nghiệm máu 3 lần, mỗi lần làm các xét nghiệm huyết học, sinh hóa, định lượng các tự kháng thể AnuAb, AC1qAb, Anti-dsDNA cùng chung với mẫu máu làm xét nghiệm sinh hóa định kỳ của bệnh nhân tại ba thời điểm T0, T3, T6 và cùng thời điểm tính điểm SLEDAI.
- Thu thập số liệu theo mẫu, thảo luận, đánh giá triệu chứng cùng các chuyên gia thận và miễn dịch.

2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Bệnh nhân LBDHT vào khám và điều trị tại khoa Thận-Lọc máu và Khoa Miễn dịch-Dị ứng-Khớp, Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2017.

- Xét nghiệm nghiên cứu: các xét nghiệm công thức máu, xét nghiệm sinh hóa, xét nghiệm định lượng kháng thể AnuA, AC1qAb và Anti-dsDNA được làm tại phòng xét nghiệm Huyết học và Sinh hóa của Bệnh viện Nhi Trung ương. Các phòng xét nghiệm này đã được công nhận tiêu chuẩn ISO.

2.5. Phân tích và xử lý số liệu

- Phân tích bằng phần mềm STATA 14.

2.6. Vấn đề y đức

Đây là nghiên cứu mô tả, không can thiệp, các đối tượng nghiên cứu tự nguyện tham gia. Số liệu chỉ phục vụ cho công tác nghiên cứu, chăm sóc sức khỏe người bệnh.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 1-2015 đến tháng 12-2017, chúng tôi đã thu thập được 125 bệnh nhân LBDHT có đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Tuổi trung bình khởi phát LBDHT là $10,52 \pm 2,91$ tuổi (N=125). Bệnh hay gặp hơn ở trẻ nữ. Tỷ lệ nữ / nam = 7,9/1.

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi (năm)	>10	5 – 10	< 5	Tổng số
n	79	41	5	125
%	63,2%	32,8%	4%	100%

Bệnh LBDHT hay gặp nhất ở nhóm trẻ trên 10 tuổi (63,2%).

Bảng 3.2: Đặc điểm lâm sàng theo nhóm VTL và không VT

Đặc điểm lâm sàng	VTL n = 99 (100%)	Không VT n = 26 (100%)	p
Ban cánh bướm	57 (57,6)	13 (50)	0,49
Ban đĩa	3 (3)	3 (11,5)	0,2
Nhạy cảm ánh sáng	27 (27,3)	6 (23,1)	0,67
Loét miệng	20 (20,2)	7 (26,9)	0,46
Rụng tóc	18 (18,2)	9 (34,6)	0,07
Viêm khớp	47 (47,5)	12 (46,2)	0,90
Sốt	40 (40,4)	17 (65,4)	0,03
Viêm thanh mạc	21 (21,2)	2 (7,7)	0,16
Biểu hiện thần kinh	7 (7)	4 (15,4)	0,24

Tỷ lệ viêm thận trong LBĐHT ở trẻ em là 99/125 chiếm 79,2%. Triệu chứng lâm sàng chung hay gặp của hai nhóm VTL và không VT tương tự nhau. Nhóm không VT có tỷ lệ sốt cao hơn nhóm VTL, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.3: Đặc điểm lâm sàng của nhóm viêm thận Lupus

Đặc điểm lâm sàng	Số lượng (n = 99)	Tỷ lệ (100 %)
Phù	58	58,6
Cao huyết áp	37	37,4
Thiểu niệu	32	32,3
Đái máu đại thể	18	18,2

Trong nhóm VTL, phù là triệu chứng lâm sàng tổn thương thận hay gặp nhất chiếm 58,6%.

Bảng 3.4: Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm viêm thận Lupus

Đặc điểm	Số lượng (n=99)	Tỷ lệ (100%)
Creatinin máu tăng	60	60,6
Ure máu tăng	34	34,3
Protid máu giảm	43	43,4
Albumin máu giảm	48	48,5
Hồng cầu niệu	60	60,6
Bạch cầu niệu	68	68,7
Trụ niệu	18	18,2
PCU > 200	72	72,7
Hội chứng thận hư	44	44,4
GFR < 90	40	40,4

Các rối loạn xét nghiệm về chức năng thận và nước tiểu đều hay gặp.

Ghi chú: Tỷ lệ protein/creatinin niệu (PCU), Mức lọc cầu thận (GFR)

3.2. Liên quan giữa các kháng thể với mức độ hoạt động bệnh

Bảng 3.5: Liên quan giữa tỷ lệ dương tính kháng thể với mức độ điểm SLEDAI

Kháng thể T0, T3, T6	SLEDAI								
	T0			T3			T6		
	≤ 10	>10	P1	≤ 10	>10	P2	≤ 10	>10	P3
AnuAb Pos	16	98	0,008	44	12	0,032	39	16	0,016
AC1qA Pos	6	78	0,0000	28	8	0,216	14	10	0,005
Anti-dsDNA Pos	15	88	0,148	40	10	0,315	39	15	0,056

Tỷ lệ AnuAb và AC1qA dương tính liên quan có ý nghĩa với mức độ điểm SLEDAI. Tỷ lệ Anti-dsDNA dương tính không liên quan với mức độ điểm SLEDAI.

Liên quan giữa nồng độ các kháng thể với mức độ điểm SLEDAI

Bảng 3.6: Liên quan giữa nồng độ kháng thể với mức độ điểm SLEDAI ở T0

Kháng thể T0	SLEDAI T0 (n=125)		p
	SLEDAI ≤ 10	SLEDAI > 10	
AnuAb	60,3 (7,5-6888,1)	334,1 (5,7-8200)	0,014
AC1qAb	5,3 (1,7-19)	16,6 (0,2-992,2)	<0,01
Anti-dsDNA	70,1 (5,3-1200)	189,45 (0,1-9143,4)	0,034

Trung vị nồng độ các tự kháng thể ở thời điểm T0 trong nhóm bệnh nhân có SLEDAI >10 (MĐHĐ mạnh và rất mạnh) đều cao hơn so với nhóm bệnh nhân có SLEDAI ≤ 10 (MĐHĐ nhẹ, trung bình hay không hoạt động), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.7: Liên quan giữa nồng độ kháng thể với mức độ điểm SLEDAI ở T3

Kháng thể T3	SLEDAI T3 (n=75)		p
	SLEDAI ≤ 10	SLEDAI > 10	
AnuAb	59 0,6 - 4200	159,8 30,9 - 1689,2	0,023
AC1qAb	8,4 0,8 - 85,2	15,35 1,1 - 83,2	0,155
Anti-dsDNA	33,25 0,1 - 4200,2	113,55 12,5 - 799,5	0,053

Ở thời điểm T3, chỉ có nồng độ AnuAb ở nhóm bệnh nhân có SLEDAI > 10 cao hơn so với nhóm bệnh nhân có SLEDAI ≤ 10, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.8: Liên quan giữa nồng độ kháng thể với mức độ điểm SLEDAI ở T6

Kháng thể T6	SLEDAI T6 (n=72)		p
	SLEDAI ≤ 10	SLEDAI > 10	
AnuAb	35,5 2,6 - 4391,4	333,95 32,4 - 5494,4	0,000
AC1qAb	5,6 0,8 - 233,7	25,25 3,6 - 138,6	0,000
Anti-dsDNA	43,15 2,1 - 2012,4	326,15 21,1 - 4762,2	0,000

Trung vị nồng độ của tất cả các tự kháng thể ở thời điểm T6 trong nhóm SLEDAI > 10 đều cao hơn so với nhóm SLEDAI ≤ 10, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001.

Tương quan giữa nồng độ kháng thể với điểm SLEDAI

Bảng 3.9: Tương quan giữa nồng độ các tự kháng thể với điểm SLEDAI ở các lần xét nghiệm.

Nồng độ kháng thể T0, T3, T6	SLEDAI					
	T0		T3		T6	
	r	p	r	p	r	p
AnuAb	0,281	0,002	0,328	0,004	0,372	0,001
AC1qA	0,417	0,000	0,262	0,023	0,429	0,000
Anti-dsDNA	0,289	0,001	0,31	0,007	0,507	0,000

Nồng độ các kháng thể ở các lần xét nghiệm đều tương quan thuận với điểm SLEDAI ở các mức độ khác nhau.

3.3. Liên quan giữa kháng thể với tổn thương thận

Bảng 3.10: Liên quan giữa tỷ lệ thay đổi dấu ấn miễn dịch với viêm thận

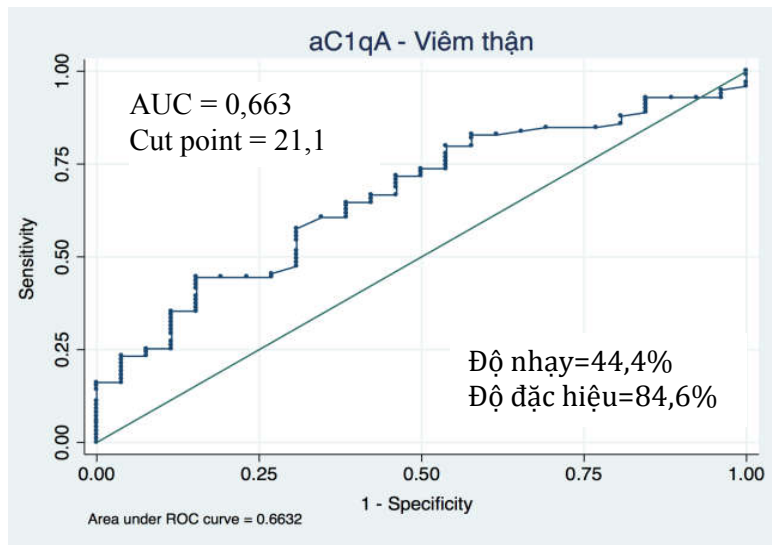
Dấu ấn miễn dịch	VTL n=99 (%)	Không VT n=26 (%)	P
AnuAb Pos	90 (90,91)	24 (92,31)	0,59
AC1qAb Pos	71 (71,72)	13 (50)	0,001
Anti-dsDNA Pos	83(83,84)	20(76,92)	0,41
C3 giảm	94 (94,95)	19 (73,08)	0,0008
C4 giảm	92 (92,93)	21 (80,77)	0,061

Tỷ lệ AC1qAb dương tính và tỷ lệ C3 giảm có liên quan với viêm thận Lupus có ý nghĩa thống kê lần lượt p=0,001 và p<0,001.

Bảng 3.11: Liên quan giữa nồng độ các dấu ấn miễn dịch với viêm thận

Nồng độ dấu ấn miễn dịch	Nhóm VTL (n=99)	Nhóm không VT (n=26)	P
AnuAb	75,3 (4-5494,4)	52,9 (2,6-4391,4)	0,652
AC1qAb	7,4 (0,8-233,7)	5 (1,9-12,4)	0,011
Anti-dsDNA	54,2 (2,1-4762,2)	89,8 (3,8-422,3)	0,113
C3	0,92 (0,14-1,82)	1 (0,563-1,66)	0,000
C4	0,15 (0,003-0,772)	0,213 (0,03-0,57)	0,014

Nồng độ của AC1qAb, C3 và C4 liên quan với viêm thận có ý nghĩa thống kê lần lượt với p<0,05; p<0,001 và 0,05.



Biểu đồ 3.1: Diện tích dưới đường cong ROC của AC1qAb

Diện tích dưới đường cong của AC1qAb là 0,663, do vậy có giá trị chẩn đoán viêm thận với độ nhạy là 44,4% và độ đặc hiệu là 84,6%.

Bảng 3.12: Biểu hiện cận lâm sàng của tổn thương thận nhóm III và IV

Biểu hiện	Nhóm III n=22(100%)	Nhóm IV n=28(100%)	P
Creatinine tăng	5(22,7)	18(64,3)	0,003
GFR giảm< 90	6(27,3)	19(69,7)	0,004
PCU >200	16(72,7)	27(96,4)	0,023
Hồng cầu niệu	10(45,5)	25(89,3)	0,001
Bạch cầu niệu	11(50)	24(85,7)	0,007

Tỷ lệ các rối loạn xét nghiệm của tổn thương thận ở nhóm IV cao hơn nhóm III có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (riêng PCU $p < 0,05$).

Bảng 3.13: Liên quan giữa nồng độ kháng thể với tổn thương thận nhóm III và IV

Nồng độ kháng thể	Nhóm III (n=22)	Nhóm IV (n=28)	p
AnuAb	200 (19,3-8200)	184 (5,7-1200)	0,092
AC1qAb	18,9 (2,4-992,2)	14 (0,2-600)	0,39
Anti-dsDNA	157,35 (0,1-4200)	150,5 (0,4-5153,7)	0,784

Trung vị nồng độ các kháng thể của tổn thương giải phẫu bệnh nhóm III và IV không khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.14: Tương quan giữa nồng độ kháng thể với điểm hoạt động và mạn tính của tổn thương thận

Kháng thể	A		C	
	r	p	r	p
AnuAb	-0,02	0,89	-0,11	0,46
AC1qAb	0,07	0,63	-0,25	0,09
Anti-dsDNA	0,09	0,56	-0,01	0,94

Nồng độ các kháng thể không tương quan với điểm hoạt động và mạn tính của tổn thương thận.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh Lupus

Tuổi khởi phát bệnh trung bình là: $10,52 \pm 2,91$ tuổi. Bệnh gặp ưu thế hơn ở trẻ nữ với tỷ lệ nữ/nam = 7,9/1. Hay gặp nhất là nhóm trẻ trên 10 tuổi chiếm 63,2% (Bảng 3.1). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy bệnh hay gặp ở trẻ nữ tuổi dậy thì.

LBDHT là một bệnh tự miễn mạn tính có kiểu hình lâm sàng rất đa dạng, khác nhau giữa các cá thể, thay đổi theo thời gian diễn biến bệnh. Các triệu chứng lâm sàng chung của bệnh LBDHT hay gặp trong nghiên cứu này là ban cánh bướm, viêm khớp, sốt. Đánh giá sự khác biệt lâm sàng chung giữa nhóm VTL và nhóm không VT thấy tỷ lệ sốt trong nhóm không VT cao hơn nhóm VTL, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 3.2). Triệu chứng sốt hay gặp hơn ở nhóm không VT có thể do đây cũng là lý do phải nhập viện điều trị của bệnh nhân nhóm này trong nghiên cứu của chúng tôi nên tỷ lệ dường như cao hơn. Bệnh nhân không VT có triệu chứng lâm sàng nhẹ nhàng hơn và thường điều trị ngoại trú. Chúng tôi gặp 99 bệnh nhân (79,2%) là VTL, trong đó triệu chứng phù chiếm 58,6%, cao huyết áp 37,4%, thiếu niệu 32,3%, đại máu đại thể 18,2% (Bảng 3.3). Tỷ lệ creatinin máu tăng 60,6%, Albumin máu giảm ở ngưỡng thận hư 48,5%, hồng cầu niệu 60,6%, bạch cầu niệu không có nhiễm trùng 68,7%, trụ niệu 18,2%, hội chứng thận hư 44,4, GFR giảm 40,4%, protein niệu tăng ngưỡng thận hư 72,7% (Bảng 3.4).

Các nghiên cứu của các tác giả khác nhau cho các tỷ lệ khác nhau có thể do các nhóm bệnh nhân khác nhau, giai đoạn bệnh khác nhau khi chọn mẫu nghiên cứu, cũng do tính chất lâm sàng đa dạng, phức tạp của LBDHT.

4.2. Liên quan giữa kháng thể với mức độ hoạt động bệnh Lupus

Hoạt động bệnh LBDHT được thể hiện qua các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm biến đổi rõ trong giai đoạn bệnh hoạt động hay bệnh tiến triển.

Liên quan giữa tỷ lệ dương tính kháng thể với mức độ điểm SLEDAI

Tỷ lệ AnuAb dương tính luôn liên quan có ý nghĩa với mức độ điểm SLEDAI (≤ 10 hay > 10) ở cả 3 lần xét nghiệm với $p < 0,05$. Tỷ lệ AC1qAb dương tính liên quan với mức độ điểm SLEDAI ở xét nghiệm lần 1 và lần 3 với $p < 0,01$ trong khi tỷ lệ Anti-dsDNA dương tính không liên quan với mức độ điểm SLEDAI ở cả 3 lần xét nghiệm (Bảng 3.5).

Liên quan giữa nồng độ kháng thể với mức độ điểm SLEDAI

Ở lần xét nghiệm đầu tiên (T0), trung vị nồng độ của tất cả các kháng thể trong nhóm bệnh nhân có MĐHD mạnh và rất mạnh (SLEDAI > 10) đều cao hơn so với nhóm bệnh nhân có MĐHD nhẹ và trung bình (SLEDAI ≤ 10), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 3.6). Ở lần xét nghiệm thứ 2 (T3), chỉ có trung vị nồng độ AnuAb ở nhóm bệnh nhân có SLEDAI > 10 cao hơn so với nhóm bệnh nhân có SLEDAI ≤ 10 , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. AC1qAb và Anti-dsDNA không có sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân (Bảng 3.7). Ở lần xét nghiệm thứ 3 (T6), trung vị nồng độ của tất cả các kháng thể trong nhóm bệnh nhân có SLEDAI > 10 đều cao hơn so với nhóm bệnh nhân có SLEDAI ≤ 10 , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (Bảng 3.8).

Tương quan giữa nồng độ các kháng thể với điểm SLEDAI

Nồng độ tất cả các kháng thể ở các lần xét nghiệm đều tương quan với điểm SLEDAI ở các mức độ khác nhau. Mức độ tương quan

có ý nghĩa thống kê với AnuAb ở lần 2 ($r=0,328$, $p<0,01$) và lần 3 ($r=0,372$, $p=0,001$), AC1qAb ở lần 1 ($r=0,417$, $p<0,001$) và lần 3 ($r=0,429$, $p<0,001$), Anti-dsDNA ở lần 2 ($r=0,31$, $p<0,01$) và lần 3 ($r=0,507$, $p<0,001$) (Bảng 3.9). Như vậy, theo nghiên cứu của chúng tôi, các kháng thể đều có liên quan với MĐHĐ ở các mức độ khác nhau. AnuAb và AC1qAb đều có liên quan với MĐHĐ ở cả tỷ lệ dương tính kháng thể, khác biệt nồng độ kháng thể giữa các mức độ điểm SLEDAI cũng như tương quan giữa nồng độ KT với điểm SLEDAI. Anti-dsDNA liên quan với MĐHĐ ở nồng độ KT này cao hơn trong nhóm bệnh nhân SLEDAI > 10 so với nhóm SLEDAI ≤ 10 và nồng độ Anti-dsDNA có tương quan với điểm SLEDAI, trong khi tỷ lệ Anti-dsDNA dương tính không liên quan với mức độ điểm SLEDAI. Chúng tôi chia làm 2 nhóm bệnh nhân theo điểm SLEDAI > 10 và ≤ 10 thể hiện 2 nhóm bệnh nhân có bệnh hoạt động mạnh và bệnh hoạt động yếu hay không hoạt động. Các dấu ấn miễn dịch thể hiện bệnh Lupus hoạt động có liên quan với điểm SLEDAI ở các mức độ khác nhau tương tự các nghiên cứu trên thế giới. Mức độ liên quan phụ thuộc vào loại KT, thời điểm lấy xét nghiệm, đặc điểm diễn biến lâm sàng của nhóm nghiên cứu. Theo dõi các dấu ấn miễn dịch này cho phép đánh giá MĐHĐ và đáp ứng điều trị bệnh.

4.3. Liên quan giữa kháng thể với tổn thương thận

VTL là một biến chứng nghiêm trọng của bệnh LBDHT. Chẩn đoán VTL ở tuổi nhỏ hơn liên quan đến tiên lượng kém, ảnh hưởng đến tuổi thọ nhiều hơn bất kỳ sự tham gia của hệ thống cơ quan nào khác.

4.3.1. Liên quan giữa các dấu ấn miễn dịch với viêm thận

Rất ít kháng thể được chỉ ra trong sinh bệnh học của LBDHT có liên quan đồng thời đến MĐHĐ cũng như phối hợp với sự phát

triển VTL. Nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ AC1qAb dương tính và C3 giảm ở nhóm VTL cao hơn nhóm không VT với $p\leq 0,001$ (Bảng 3.10). Trung vị nồng độ AC1qAb của nhóm VTL cao hơn nhóm không VT có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Trung vị nồng độ của C3, C4 ở nhóm VTL thấp hơn nhóm không VT có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$ và $p<0,05$ lần lượt (Bảng 3.11). Như vậy, tỷ lệ dương tính cũng như nồng độ AC1qAb và bổ thể giảm đều có liên quan với VT. Kết quả này thống nhất với các nghiên cứu khác trên thế giới.

Giá trị chẩn đoán viêm thận của các kháng thể

Chúng tôi tìm khả năng dự đoán VTL của các kháng thể AnuAb, AC1qAb và Anti-dsDNA bằng phân tích đường cong ROC. Phân tích ROC cho thấy diện tích dưới đường biểu diễn ROC (AUC-area under the curve) cho AC1qAb là 0,663 (Biểu đồ 3.1). Chỉ số AC1qAb có giá trị gợi ý chẩn đoán VT trong LBDHT. Giá trị ngưỡng tối ưu cho AC1qAb để dự báo VTL là 21,1 U/ml với độ nhạy 44,4% và độ đặc hiệu 84,6%. Đa số tác giả cho rằng aC1q là dấu ấn sinh học không xâm lấn hữu ích và nhạy cảm với độ đặc hiệu cao, kết hợp với Anti-dsDNA để chẩn đoán bệnh thận. Các nghiên cứu có các giá trị chẩn đoán khác nhau có thể do mẫu khác nhau, do xét nghiệm dấu ấn miễn dịch trong huyết thanh của các hãng sản xuất khác nhau. Giá trị chẩn đoán VT của AC1qAb của chúng tôi chưa cao có thể do mẫu nghiên cứu còn nhỏ, cần có một thiết kế nghiên cứu phù hợp hơn với mục tiêu này.

4.3.2. Liên quan giữa kháng thể với tổn thương giải phẫu bệnh thận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giữa tổn thương thận nhóm III và nhóm IV có khác biệt về triệu chứng cận lâm sàng của tổn thương thận. Các nhóm tổn thương thận khác không có khác biệt có thể do số lượng bệnh nhân còn ít. Tỷ lệ tăng creatinin máu,

giảm mức lọc cầu thận (GFR), protein niệu (PCU) ngưỡng thận hư, hồng cầu niệu, bạch cầu niệu ở tổn thương thận nhóm IV cao hơn nhóm III, khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$, (riêng PCU $p < 0,05$) (Bảng 3.12). Chúng tôi thấy các biểu hiện tổn thương thận được tìm thấy liên quan với phân loại nhóm tổn thương thận, biểu hiện lâm sàng nặng và khác biệt rõ nhất ở nhóm IV. Tỷ lệ tăng creatinin máu, giảm GFR, protein niệu ngưỡng thận hư, hồng cầu niệu, bạch cầu niệu ở tổn thương thận nhóm IV có giá trị cao nhất. Hầu hết trẻ em bị VT đều có chức năng thận bình thường mặc dù có sự hiện diện của hoạt động VT, ngay cả khi có tổn thương thận. Sinh thiết thận cung cấp thông tin chính xác về mức độ viêm và tổn thương tích lũy với VT. Các tác giả khác cũng tìm thấy mối liên quan của biểu hiện tổn thương thận với tổn thương mô bệnh học hay gặp nhất là nhóm IV tương tự kết quả của chúng tôi.

Liên quan kháng thể với tổn thương thận

Chúng tôi thấy nồng độ các kháng thể giữa hai nhóm tổn thương giải phẫu bệnh thận nhóm III và IV không có khác biệt có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.13). Nồng độ các kháng thể cũng không có tương quan với số điểm chỉ số hoạt động (A) và chỉ số mạn tính (C) của tổn thương giải phẫu bệnh thận (Bảng 3.14). Nhược điểm của chúng tôi là thời điểm xét nghiệm các kháng thể không cùng thời điểm sinh thiết thận ở tất cả bệnh nhân. Đây có thể là một phần lý do chúng tôi chưa thấy mối liên quan giữa kháng thể với mô bệnh học thận. Nhiều tác giả cũng chưa tìm thấy mối liên quan giữa các kháng thể với tổn thương mô bệnh học thận trong LBDHT.

AC1qAb có thể là một dấu ấn huyết thanh tốt dự báo sự phát triển viêm thận ở bệnh nhân LBDHT do đó cần theo dõi chặt chẽ biểu hiện tổn thương thận xuất hiện trên những bệnh nhân có

AC1qAb. Nồng độ các kháng thể là các dấu ấn miễn dịch tiềm năng giúp đánh giá hoạt động bệnh và gợi ý sớm liên quan đến viêm thận. Sinh thiết thận vẫn không thể thiếu trong việc quản lý VTL để đánh giá cụ thể, chính xác tình trạng tổn thương thận.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 125 bệnh nhi LBDHT tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2017, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của bệnh Lupus

Bệnh hay gặp ở nữ trên 10 tuổi (63,2%). Các triệu chứng lâm sàng chung thường gặp là ban cánh bướm, đau khớp và sốt. Trong viêm thận Lupus (79,2%), triệu chứng hay gặp nhất là phù 58,6%, cao huyết áp 37,4%. Biểu hiện cận lâm sàng hay gặp của VTL là creatinin máu tăng 60,6%, Albumin máu giảm 48,5%, hồng cầu niệu dương tính 60,6%, bạch cầu niệu dương tính 68,7%, PCU cao ngưỡng thận hư 72,7%, hội chứng thận hư 44,4%.

2. Liên quan giữa kháng thể với mức độ hoạt động bệnh

Tỷ lệ dương tính cũng như nồng độ các kháng thể và điểm SLEDAI có xu hướng giảm dần sau điều trị. Nồng độ các kháng thể AnuAb, AC1qAb và Anti-dsDNA liên quan có ý nghĩa thống kê với mức độ điểm SLEDAI và tương quan thuận với điểm SLEDAI.

3. Liên quan giữa kháng thể với tổn thương thận

AC1qAb có giá trị gợi ý chẩn đoán VT trong LBDHT với AUC là 0,663 tại giá trị ngưỡng ở 21,1 U/ml. Nồng độ AnuAb và AC1qAb không liên quan với tổn thương mô bệnh học thận.

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu mối liên quan giữa AnuAb và AC1qAb với mức độ hoạt động bệnh và tổn thương thận trong LBDHT trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương, chúng tôi có một số kiến nghị sau:

AnuAb và AC1qAb liên quan đến MĐHD, có thể sử dụng để đánh giá tình trạng bệnh, theo dõi hoạt động bệnh, xem xét hiệu quả điều trị trong LBDHT trẻ em, giúp nhà lâm sàng có quyết định sớm và thái độ điều trị hợp lý cho từng bệnh nhân.

AC1qAb có giá trị gợi ý chẩn đoán viêm thận, có thể sử dụng để xác định sớm khả năng xuất hiện viêm thận trên bệnh nhi LBDHT, từ đó lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp.

MINISTRY OF EDUCATION & TRAINING

MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



BUI SONG HUONG

**STUDY ON THE RELATIONSHIP BETWEEN
ANTINUCLEOSOME AND ANTI-C1Q ANTIBODIES WITH
DISEASE ACTIVITY AND RENAL DAMAGE IN SYSTEMIC
LUPUS ERYTHEMATOSUS IN CHILDREN**

Specialized : Pediatrics

Code : 62720135

SUMMARY OF DOCTORAL THESIS

HANOI - 2019

Research completed in

HANOI MEDICAL UNIVERSITY

Scientific supervisors

Assoc. Prof. Ph.D Le Thi Minh Huong

Ph.D Tran Thi Chi Mai

Scientific reviewer 1:

Scientific reviewer 2:

Scientific reviewer 3:

The thesis will be defended in front of The
Council for Philosophy Doctor in Medicine at
Hanoi Medical University
At.....2019.

The thesis can be found at:

- The National Library
- Hanoi Medical University Library
- National Children's Hospital Library

**LIST OF PUBLISHED PAPERS RELATIVE
TO THIS DISSERTATION**

1. Apply SLICC 2012 classification criteria in systemic lupus erythematosus in children, 2017. Pediatric Journal, 10 (6), 60-64.
2. Relation between anti-nucleosome antibodies and the level of disease activity in systemic lupus erythematosus in children, 2017. Medicine Ho Chi Minh city, Appendix 21, 6, 263-266.
3. Correlations between anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-C1q antibodies with the disease activity in pediatric systematic lupus erythematosus, 2019. Journal of Pediatric Research and Practice, 1, 9-15.

ABBREVIATIONS

AC1qAb	Anti-C1q antibody
Anti-dsDNA	Anti-double stranded DNA antibody
AnuAb	Anti-nucleosome antibodies
AUC	Area under the ROC curve
GFR	Glomerular filtration rate
LN	Lupus nephritis
PCU	Protein/creatinin urinary ratio
Pos	Positive
SLE	Systemic Lupus Erythematosus
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics

INTRODUCTION

1. Urgency of topics

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a common systemic autoimmune disease and more frequent in women. The appearance of a series of pathological autoantibodies against the antigens that are part of the body's tissues is a speciality of SLE. Some autoantibodies have an important role in pathogenesis, diagnosis, assessment of disease activity level, damage organs especially kidneys and prognosis for SLE. Anti-double stranded DNA antibody (Anti-dsDNA) has been a high worth in assessment of disease activity level, renal damage but revealed limitations actually, so it is necessary to seek alternative immunological markers. Assessing the disease activity level by scales is also complicated, time consuming and sometimes difficult especially in children. Renal biopsy is the

gold standard for accurately assessing renal histological lesions however there are contraindications and limitations.

Finding an autoantibody that can show disease activity and kidney damage is extremely significant by practical value, convenience and safe. The anti-nucleosome antibody (AnuAb) and anti-C1q antibody (AC1qAb) are currently focused on by researchers about the value in assessing disease activity and renal damage, which may be superior to anti-dsDNA. However, the values of these two autoantibodies are not yet confirmed and need further study on different subjects, different geographical regions. Research on the SLE in children is limited, especially in Vietnam, so this issue needs to be further explored to improve the assessment and monitoring of SLE activity even so effectiveness of treatment.

To having a better understanding of the characteristics of AnuAb and AC1qAb in assessing disease activity and kidney damage in SLE, we decide to reseach the topic: “*Study on the relationship between antinucleosome and C1q antibodies with disease activity and kidney damage in pediatric systemic lupus erythematosus*” for the following purposes:

1. Describe some clinical and laboratory characteristics of systemic Lupus erythematosus in children.
2. Analysis the association between antinucleosome and anti-C1q antibodies with disease activity of systemic lupus erythematosus according to SLEDAI score.
3. Evaluate the association between antinucleosome and anti-C1q antibodies with kidney damage in systemic lupus erythematosus.

2. New contributions of the thesis

AnuAb and AC1qAb concentrations were studied and quantified at the first time in systemic Lupus erythematosus in Vietnamese children. This study can be used to compare with regional and world studies.

AnuAb and AC1qAb have been recorded having correlation with disease activity level so they can be used to monitor SLE in children. AC1qAb suggests diagnosis of lupus nephritis in SLE. This helps clinicians to early perform a kidney biopsy, choose appropriate treatment regimens, improve treatment effectiveness and reduce the risk of death.

3. Layout of the thesis

The thesis consists of 104 pages including: Introduction (2 pages), Chapter 1- Overview (35 pages), Chapter 2- Objects and Methods (16 pages), Chapter 3- Results (20 pages), Chapter 4- Discussion (28 pages), Conclusions (2 pages) and Recommendations (1 page).

The thesis has 25 tables, 4 pictures, 10 charts and 165 references (including 13 Vietnamese documents, 152 English documents).

Chapter 1. OVERVIEW

1.1. Pathogenesis mechanism

The cause of SLE is unclear but is complicated by genetic factors, immune, sex hormones and environment, causing damage immune system, thereby producing immune response to form autoantibodies against endogenous antigens. There are three main

immune pathways in Lupus which are disorders of programmed cell death, reducing ability to clean up dead cells and activated T and B lymphocyte abnormalities, thereby producing autoantibodies. Lupus pathogenesis is related to many cells and molecules as well as congenital and acquired immune responses. Autoantibodies may appear for many years before the onset of clinics. Recently, some autoantibodies have found that play a major role in SLE pathophysiology.

Nucleosomes are the basic units of chromosomes playing an important role in SLE. Programmed cell death releases nuclear fragments that increase circulating nucleosomes which are altered and escaped from the normal cleaning process, so leading to increase expression of nucleosomes to the immune system. Modified nucleosomes activate nucleosome-specific self-reactive T cells then stimulate B cells produce AnuAb. The immune complex nucleosome-AnuAb attaches to molecules in the basal membrane of the skin and kidneys such as heparin sulphate, lamin, collagen 4 or AnuAb is carried directly to the cross-reactive molecule in the basement membrane as the alkaline-actinin to organize pathological injury.

C1q is the first component in the complementary activating chain, stimulates phagocytosis cleaning dead cells, prevents T cell proliferation, inhibits activation of plasmacytoid dendritic cells, prevents the production of IFN and inflammatory cytokines. That plays protecting and inhibiting the immune response against Lupus. AC1qAb can alter the physiological role of C1q by occupying important positions associated with C1q receptors, prevent the

cleaning process of programmed cells and immun complex leading to exis immun complex, fixe in the organization and cause organ damage leading to extensive clinical manifestations of the disease. SLE usually begins involving several organs and gradually affects many organs, most commonly kidney damage.

1.2. Diagnostic criteria

We use the classification criteria of the International Clinical Association Lupus-SLICC 2012 (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics) covering all areas of articulation, dermatology, neurology, nephrology and immunology which is simple to assess and easy to use. Patients who have 4 of 17 criterias are diagnosis of SLE.

1.3. Assess the disease activity of SLE

We use the SLEDAI index of Bombardier, 1992. The SLEDAI is an overall index of disease activity in the previous 10 days. It consists of 24 weighted clinical and laboratory variables of nine organ systems. The scores of the descriptors range from 1 to 8, and the total possible score for all 24 descriptors is 105.

SLEDAI has disadvantage is that it does not catch the progression, is less sensitive to change than other tools and does not include the severity of an organ system. SLEDAI has advantage which is an easy-to-use and validated for use in children. We use the SLEDAI scale because its sensitivity to changes in assessment results is estimated to be the smallest compared to other scales, less fluctuating indicator among reviewers. Most studies on children use SLEDAI to assess disease activity.

Evaluating disease activity by scales give us a specific number, but sometimes is difficult and time-consuming. Therefore, scientists still try to find new immunological markers related to the disease activity to identify more accurately, more sensitive and quickly.

1.4. Lupus nephritis

In SLE, kidneys are the most common, early and severe organ, especially in children accounting for 37-82%. Lupus nephritis (LN) may appear in the first year but usually occur in the first 5 years after diagnosis of SLE. The gold standard is kidney biopsy that indicates glomerulonephritis mediating by immune complex. Early diagnosis and treatment of LN is very important to improve survival in LN patients so it is necessary to identify biomarkers that can predict the development of LN in SLE.

1.5. Role of anti-nucleosome and anti-C1q antibodies in Lupus

Many autoantibodies have been found in SLE patients but only some of them have clinical significance. No biological marker accurately measures the SLE disease activity. Anti-dsDNA has been widely used in diagnosis, monitoring of disease activity and assessment of kidney damage during the past time but also revealed limitations.

Although there have been many reports of AnuAb and aCqA over the past time, most studies in adults, moreover results are conflict due to heterogeneous clinical characteristics of SLE. Many studies have shown that AnuAb is valuable in SLE diagnosis and related to disease activity level, even the author has suggested using AnuA instead in case of negative Anti-dsDNA. To avoid repeated kidney biopsies, biomarkers are used to assess kidney damages.

AC1qAb has been shown to play an important role in LN pathogenesis and is closely related to disease activity as well as the appearance of nephritis. The final conclusion about the values of AnuAb and AC1qAb in SLE still needs time to prove. So we perform this research to evaluate the values of AnuAb and AC1qAb in disease activity for pediatric SLE and particularly in LN.

CHAPTER 2. SUBJECTS AND METHODS

2.1. Study subjects

Subjects of the study included 125 children who were diagnosed with SLE were examined and treated at National Children's Hospital in Vietnam from January 2015 to December 2017.

Criteria to select patients:

- Patients are eligible for diagnosis of SLE according to SLICC 2012 classification standards.
- Children aged over 1 month and under 16 years old.
- Family of patients and children agree to participate in the study.

Exclusion criteria

SLE Patients coordinate with other autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, polyarthritis, Sharp Syndrome, scleroderma, antiphospholipid syndrome) and drug-induced Lupus.

2.2. Research Methods

Case series descriptive study.

2.3. Research process

- Eligible patients are invited to participate in the study.
- The patient was evaluated for disease history, clinical

manifestations, assessment of disease activity on the SLEDAI scale for the first time (T0) admission to hospital and was diagnosed SLE and taken to study, the second time (T3) about 3 months and the third time (T6) about 6 months after the first time.

- Laboratory was evaluated 3 times at T0, T3, T6 and at the same time SLEDAI score for hematological tests (full blood count, urinary sediment), biochemical tests (urea, creatinine, AST, ALT, protein, albumin, C3, C4 serum concentrations, urine protein and creatinine levels), quantification of antinuclear antibody, Anti-dsDNA, AnuAb, AC1qAb.

- Collect data, assess and discuss symptoms with renal and immuno experts.

2.4. Location and time of study

- SLE patients were examined and treated at the Kidney-Dialysis Department and Immunology-Allergy-Arthritis Department, National Children's Hospital from January 2015 to December 2017.

- Research tests: blood formula tests, biochemical tests, quantitative antibody tests (AnuAb and AC1qAb) are made in Hematology and Biochemistry Department in Vietnam National Children's Hospital. These laboratories have been accredited with ISO standards.

2.5. Data processing

The data were processed by STATA 14 software.

2.6. Ethics Research

This is a descriptive, non-intervention study. The research subjects voluntarily participate. Collected data are only for research and patient care, not for other purposes.

CHAPTER 3. RESULTS

During the period from January 2015 to December 2016, we collected 125 SLE patients who met the research criterias.

3.1. Clinical and subclinical characteristics

Mean age of SLE onset is $10,52 \pm 2,91$ age (N=125).

Femal/male ratio=7,9/1.

Bảng 3.1. Distribution of patients according to age group

Age group (year)	>10	5 – 10	< 5	Total
n	79	41	5	125
%	63,2%	32,8%	4%	100%

The most common are children over 10 years old (63,2%), children under 5 years of age are rare (4%).

Table 3.2: Clinical characteristics according to LN and non-LN groups

Clinical characteristics	LN n = 99 (100%)	Non-LN n = 26 (100%)	P
Butterfly rash	57 (57,6)	13 (50)	0,49
Discoid	3 (3)	3 (11,5)	0,2
Photosensitivity	27 (27,3)	6 (23,1)	0,67
Oral ulcer	20 (20,2)	7 (26,9)	0,46
Alopecia	18 (18,2)	9 (34,6)	0,07
Arthritis	47 (47,5)	12 (46,2)	0,90
Fever	40 (40,4)	17 (65,4)	0,03
Serositis	21 (21,2)	2 (7,7)	0,16
Neurologic disorder	7 (7)	4 (15,4)	0,24

Common clinical symptoms in both LN and non-LN groups are butterfly rash, arthritis and fever. The rate of LN in SLE is 99/125, accounting for 79,2%. The non-LN group had a higher rate of fever than LN group, the difference was statistically significant with $p < 0,05$.

Table 3.3: Clinical characteristics of Lupus nephritis group

Clinical characteristics	N (n = 99)	% (100 %)
Edema	58	58,6
Hypertention	37	37,4
Oliguria	32	32,3
Macroscopic hematuria	18	18,2

In LN group, edema is the most common clinical symptom, accounting for 58,6%, followed by hypertension 37,4% and oliguria 32,3%.

Table 3.4: Paraclinical characteristics of Lupus nephritis group

Characteristics	N (n=99)	% (100%)
Increased serum creatinine	60	60,6
Increased serum ure	34	34,3
Decreased serum protein	43	43,4
Decreased serum Albumin	48	48,5
Urinary red blood cells	60	60,6
Urinary white blood cells	68	68,7
Urinary casts	18	18,2
PCU > 200 mg/mmol	72	72,7
Nephrotic syndrom	44	44,4
GFR < 90	40	40,4

The common paraclinical disorders are increased serum creatinine 60,6%, urinary red blood cell 60,6%, white blood cell 68,7%, PCU (protein/creatinine ratio) > 200 mg/mmol 72,7%, nephrotic syndrome 44,4%, decreased GFR (glomerular filtration rate) < 90 ml/min/1,73m² 40,4%.

3.2. Relationship between antibodies and disease activity

Table 3.5: Relationship between the positive antibodies and SLEDAI level

Antibody T0, T3, T6	SLEDAI								
	T0			T3			T6		
	≤ 10	>10	P1	≤ 10	>10	P2	≤ 10	>10	P3
AnuAb Pos	16	98	0,008	44	12	0,032	39	16	0,016
AC1qA Pos	6	78	0,0000	28	8	0,216	14	10	0,005
Anti- dsDNA Pos	15	88	0,148	40	10	0,315	39	15	0,056

Positive AnuAb and AC1qA rate are related significantly to SLEDAI level. The positive anti-dsDNA rate was not associated with SLEDAI level.

Relation between antibody concentrations and SLEDAI level

Table 3.6: Relationship between antibody concentrations and SLEDAI level at T0 (n = 125)

Antibody T0	SLEDAI T0		p
	SLEDAI ≤ 10	SLEDAI > 10	
AnuAb	60,3 (7,5-6888,1)	334,1 (5,7-8200)	0,014
AC1qAb	5,3 (1,7-19)	16,6 (0,2-992,2)	<0,01
Anti-dsDNA	70,1 (5,3-1200)	189,45 (0,1-9143,4)	0,034

The median concentration of all antibodies at the time of T0 in the group of patients with SLEDAI > 10 (strong and very strong SLE) was higher than that of patients with SLEDAI ≤ 10 (mild, moderate or no activity SLE), p < 0.05.

Table 3.7: Relationship between the antibody concentration and SLEDAI level at T3 (n = 75)

Antibody T3	SLEDAI T3		p
	SLEDAI ≤ 10	SLEDAI > 10	
AnuAb	59 0,6 - 4200	159,8 30,9 - 1689,2	0,023
AC1qAb	8,4 0,8 - 85,2	15,35 1,1 - 83,2	0,155
Anti-dsDNA	33,25 0,1 - 4200,2	113,55 12,5 - 799,5	0,053

At the time of T3, only median concentrations of AnuAb in patients with SLEDAI > 10 were higher than those with SLEDAI ≤ 10, the difference was statistically significant with p < 0,05. .

Table 3.8: Relationship between the concentration of antibodies and SLEDAI level at T6 (n = 72)

Kháng thể T6	SLEDAI T6		p
	SLEDAI ≤ 10	SLEDAI > 10	
AnuAb	35,5 2,6 – 4391,4	333,95 32,4 – 5494,4	0,000
AC1qAb	5,6 0,8 – 233,7	25,25 3,6 – 138,6	0,000
Anti-dsDNA	43,15 2,1 – 2012,4	326,15 21,1 – 4762,2	0,000

The median concentration of all autoantibodies at the time of T6 in the group of patients with SLEDAI>10 was higher than the group with SLEDAI≤10, p <0.001.

Correlation between antibody concentration and SLEDAI score

Table 3.9: Correlation between antibody concentration and SLEDAI score

Antibody concentration T0, T3, T6	SLEDAI					
	T0		T3		T6	
	r	p	r	p	r	p
AnuAb	0,281	0,002	0,328	0,004	0,372	0,001
AC1qA	0,417	0,000	0,262	0,023	0,429	0,000
Anti-dsDNA	0,289	0,001	0,31	0,007	0,507	0,000

The concentration of all antibodies correlated positively with SLEDAI score at different levels.

3.3. Relationship between antibody and kidney damage

Table 3.10: Relationship between the changes antibodies rate and nephritis

Immunology marker	LN n=99 (%)	Non-LN n=26 (%)	P
AnuAb Pos	90 (90,91)	24 (92,31)	0,59
AC1qAb Pos	71 (71,72)	13 (50)	0,001
Anti-dsDNA Pos	83(83,84)	20(76,92)	0,41
Decreased C3	94 (94,95)	19 (73,08)	0,0008
Decreased C4	92 (92,93)	21 (80,77)	0,061

The positive rate of AC1qAb and the decreased rate of C3 were associated with lupus nephritis, p = 0,001 and p <0,001, respectively.

Table 3.11: Relationship between antibody concentration and nephritis

Immunology marker	LN (n=99)	Non-LN (n=26)	p
AnuAb	75,3 (4-5494,4)	52,9 (2,6-4391,4)	0,652
AC1qAb	7,4 (0,8-233,7)	5 (1,9-12,4)	0,011
Anti-dsDNA	54,2 (2,1-4762,2)	89,8 (3,8-422,3)	0,113
C3	0,92 (0,14-1,82)	1 (0,563-1,66)	0,000
C4	0,15 (0,003-0,772)	0,213 (0,03-0,57)	0,014

Median concentration of AC1qAb, C3 and C4 was associated with nephritis with $p < 0,05$; $p < 0,001$ and $0,05$ respectively.

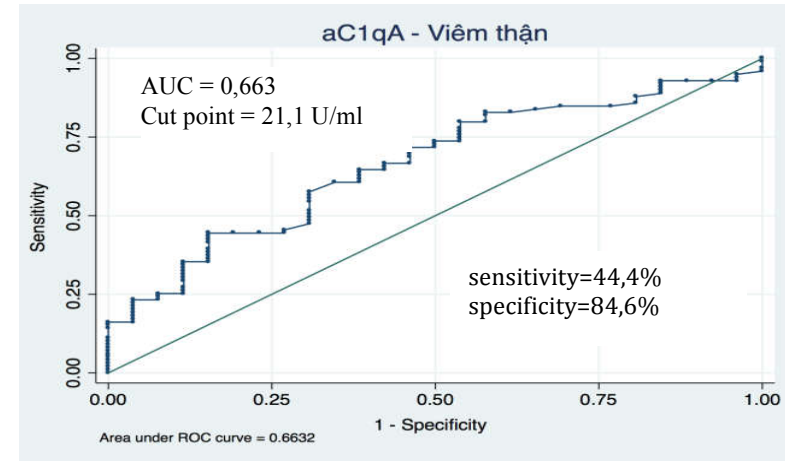


Figure 3.1: Area under the ROC curve of AC1qAb

The area under the curve (AUC) of AC1qAb is 0,663, so there is a value to diagnosis of nephritis with the cut point =21,1 U/ml, sensitivity of 44,4% and a specificity of 84,6%.

Table 3.12: Subclinical manifestations of kidney damage group III and IV

Manifestation	Group III n=22 (100%)	Group IV n=28 (100%)	p
Increased serum creatinine	5(22,7)	18(64,3)	0,003
GFR < 90	6(27,3)	19(69,7)	0,004
PCU >200 mg/mmol	16(72,7)	27(96,4)	0,023
Urinary red blood cells	10(45,5)	25(89,3)	0,001
Urinary red blood cells	11(50)	24(85,7)	0,007

The rate of subclinical disorders of kidney damage in group IV was higher than that of group III, $p < 0,01$ (except PCU $p < 0,05$).

Table 3.13: Relationship between antibody concentration and kidney damage Group III and IV

Antibody	Group III (n=22)	Group IV (n=28)	p
AnuAb	200 (19,3-8200)	184 (5,7-1200)	0,092
AC1qAb	18,9 (2,4-992,2)	14 (0,2-600)	0,39
Anti-dsDNA	157,35 (0,1-4200)	150,5 (0,4-5153,7)	0,784

Median concentrations of antibodies of LN group III and IV do not differ significantly.

Table 3.14: Correlation between antibody concentrations and chronic and active points of kidney damage

Antibody	A		C	
	r	p	r	p
AnuAb	-0,02	0,89	-0,11	0,46
AC1qAb	0,07	0,63	-0,25	0,09
Anti-dsDNA	0,09	0,56	-0,01	0,94

Antibody concentrations are not correlated with the chronic and active points of kidney damage.

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. Clinical and subclinical characteristics of children SLE

The mean age of disease onset is: $10,52 \pm 2,91$ years, the most common group is over 10 years old (63,2%) (Bảng 3.1). The disease is predominant in female accounting for 88,8% with female / male ratio = 7,9/1. This result is appropriate with many domestic and foreign researches. It shows common disease in puberty girls.

SLE is a chronic autoimmune disease with a diverse clinical phenotype, varying among individuals, also stage of disease. The common clinical symptoms of SLE in this study were butterfly rash, arthritis and fever. Assessing general clinical difference between LN and non-LN group shows a higher rate of fever in the non-LN group than in LN group, the difference was statistically significant with $p < 0,05$ (Table 3.2). The non-LN group has higher rate of fever which is also the reason for hospitalization of this group in our study, so the rate seems to be higher. Non-LN patients have milder clinical symptoms and often outpatient treatment. We encountered 99 patients (79,2%) of LN, in which edema accounted for 58,6%, hypertension 37,4%, oliguria 32,3%, macroscopic hematuria 18,2% (Table 3.3). The paraclinical characteristics of LN group are increased serum creatinine 60,6%, decreased serum albumin at the nephrotic syndrome threshold 48,5%, urinary red blood cells 60,6%, urinary white blood cells without infection 68,7%, nephrotic syndrome 44,4%, decreased GFR 40,4%, PCU of nephrotic syndrome >200 mg/mmol 72,7% (Table 3.4).

Each author has different rates may be due to not only different groups of patients, different disease stages when selecting the study sample, but also the complex clinical properties of SLE.

4.2. Relationship between antibody and disease activity

Lupus disease activity is expressed through clinical and paraclinical symptoms that change clearly during the period of active disease or flare.

Relation between positive antibody rate and SLEDAI level

Positive AnuAb rate is always related to the SLEDAI level (≤ 10 or > 10) in all 3 times with $p < 0.05$. The positive AC1qAb rate is associated with the SLEDAI level at the first and third time with $p < 0.01$ while the positive Anti-dsDNA ratio was not associated with the SLEDAI level at all three times (Table 3.5).

Relation between antibody concentration and SLEDAI level

At the first time (T0), the median concentration of all antibodies in the group of patients with strong and very strong disease activity (SLEDAI > 10) was higher than the group of patients with mild and moderate disease activity (SLEDAI ≤ 10), the difference was statistically significant with $p < 0.05$ (Table 3.6). At the second time (T3), only median concentration of AnuAb in patients with SLEDAI > 10 was higher than that of patients with SLEDAI ≤ 10 , the difference was statistically significant with $p < 0, 05$. AC1qAb and Anti-dsDNA did not differ between these two groups of patients (Table 3.7). At the third time (T6), the median concentration of all antibodies in the group of patients with SLEDAI > 10 was higher than that of patients with SLEDAI ≤ 10 , the difference was statistically significant with $p < 0.001$ (Table 3.8).

Correlation between antibody concentrations and SLEDAI score

The concentration of all antibodies at the test times correlated with SLEDAI at different levels. The correlation level was

statistically significant with AnuAb at the second time ($r = 0.328$, $p < 0.01$) and the third time ($r = 0.372$, $p = 0.001$), AC1qAb at the first time ($r = 0.417$, $p < 0.001$) and the third time ($r = 0.429$, $p < 0.001$), Anti-dsDNA was the second time ($r = 0.31$, $p < 0.01$) and the third time ($r = 0.507$, $p < 0.001$) (Table 3.9). Thus, according to our research, antibodies are associated with different levels of disease activity. AnuAb and AC1qAb are both associated with disease activity at both positive antibody rates and differences in antibody concentrations between SLEDAI levels and correlations between antibody concentrations and SLEDAI scores. We only found that Anti-dsDNA median concentration was higher in group of patients with SLEDAI > 10 than groupe with SLEDAI ≤ 10 and the Anti-dsDNA concentration correlated with SLEDAI score. Meanwhile, the positive Anti-dsDNA rate is not related to the SLEDAI level. Immunologic markers showing the activity of SLE are associated with SLEDAI scores at different levels similar to researches in the world. Monitoring of these immunologic markers allows assessment of the SLE and response to treatment.

4.3. Relationship between antibody and kidney damage

LN is a serious complication of SLE. The SLE diagnosis at younger ages is related to poor prognosis, affecting life more than any other organ system involvement.

4.3.1. Relationship between immunology markers and nephritis

Very few antibodies shown in the pathogenesis of SLE have been associated simultaneously with disease activity as well as with nephritis development. This study showed that the positive rate of AC1qAb and C3 in the LN group was higher than the non-LN group

with $p \leq 0.001$ (Table 3.10). Median concentration of AC1qAb in LN group was higher than non-LN group with $p < 0.05$. The median concentration of C3 and C4 in the LN group was lower than the non-LN group with statistical significance with $p < 0.001$ and $p < 0.05$ respectively (Table 3.11). Thus, the positive rate as well as the reduction of AC1qAb concentration complementary levels are related to LN. This result is similar to many studies in the world.

Nephritis diagnostic value of antibodies

We found the ability to predict LN of AnuAb, AC1qAb and Anti-dsDNA antibodies by ROC curve analysis. The ROC analysis showed that the area under the curve (AUC) for AnuAb was 0.471, the AUC for Anti-dsDNA was 0.60, the AUC for AC1qAb was 0.663 (Figure 3.1). Thus, only AC1qAb has value to suggest diagnosis of LN in SLE. The optimal threshold value for AC1qAb to predict LN is 21.1 U / ml with 44.4% sensitivity and 84.6% specificity. The majority of authors suggest that aC1q is a useful marker, highly specific, non-invasive biomarker to diagnose nephritis. Studies with different results may be due to different samples, serum tests of different manufacturers. Our diagnostic value of AC1qAb is not high may be due to the research sample. It is necessary to have a research design that is more suitable for this purpose.

4.3.2. Relationship between antibody and kidney lesion

In our study, group III and group IV of kidney lesions were differed in subclinical symptoms of kidney damage. The rate of increased serum creatinine, decreased GFR, PCU > 200 mg/mmol, Urinary red blood cells, urinary white blood cells in group IV was higher than that of group III, the difference was statistically

significant $p < 0.01$, (PCU $p < 0.05$ except) (Table 3.12). We found that kidney lesions associated with classification of renal lesions. The rate of increased serum creatinine, decreased GFR, PCU > 200 mg/mmol, urinary red blood cells, urinary white blood cells in kidney damage group IV was highest. Most children with LN have normal renal function despite the presence of active LN, even if there is kidney damage. Renal biopsy provides information about the level of inflammation and injury accumulated in LN. Other studies also found different associations of histopathology with the most common manifestations of kidney damage in group IV, similar to our results.

Relationship between antibodies and kidney damage

The concentration of antibodies (AnuAb, AC1qAb, Anti-dsDNA) between the two groups of lesions of group III and IV kidney disease surgery was not statistically significant (Table 3.13). The concentration of antibodies was not correlated with the activity and chronic index scores of lesions of kidney disease surgery (Table 3.14). Many authors also suggest that antibodies are not relevant or predictive values of kidney damage in SLE. AC1qAb may be a good serum marker predicting the development of nephritis in SLE patients, thus closely monitoring kidney disease activity. Antibodies levels are potential markers to assess disease activity and early suggestions related to nephritis. Renal biopsy is indispensable in LN management to specifically assess kidney damage.

CONCLUSION

Through the study of 125 children SLE at the National Children's Hospital from January 2015 to December 2017, we have some conclusions as follows:

1. Some clinical and para clinical characteristics of Lupus

The disease is common in female over 10 years old (63,2%). Common clinical symptoms are butterfly rash, arthritis and fever. In lupus nephritis (79,2%), the most common clinical symptoms is edema 58,6%, hypertension 37,4%. Paraclinical manifestations of LN are increased serum creatinine 60,6%, decreased serum albumin 48,5%, urinary red blood cells 60,6%, urinary white blood cells 68,7%, PCU >200 mg/mmol 72,7%, nephrotic syndrome 44,4%.

2. Relationship between antibody and disease activity

Positive rate and concentration of AnuAb, AC1qAb, Anti-dsDNA and SLEDAI score tend to reduce after treatment. Concentrations of AnuAb and AC1qAb and Anti-dsDNA are associated significantly with SLEDAI level and correlated positively with SLEDAI score.

3. Relationship between antibody and kidney damage

AC1qAb had value to suggest LN diagnosis in SLE with AUC 0.663 at the threshold value at 21.1 U / ml. Concentrations of AnuAb and AC1qAb were not associated with renal histopathology.

RECOMMENDATIONS

Through the study of the relationship between AnuAb and AC1qAb with the disease activity and kidney damage in SLE in Vietnam National Children's Hospital, we have the following recommendations:

AnuAb and AC1qAb related to the level of activity of SLE, so it should be periodically monitored, assessed disease status also treatment effect to early detect and manage SLE flares that help clinicians have early decisions and appropriate treatment attitudes.

AC1qAb is worth suggesting diagnosis of LN, so it should be tested to determine early the possibility of nephritis in pediatric SLE. This antibody should also be periodically monitored during lupus nephritis treatment.