

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGHIÊM TRUNG DŨNG

**NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG,
TỶ LỆ TỒN THƯƠNG MÔ BỆNH HỌC VÀ
TÍNH ĐA HÌNH THÁI GEN *STAT4*, *IRF5*, *CDKN1A*
TRONG VIÊM THẬN LUPUS**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2018

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGHIÊM TRUNG DŨNG

**NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG,
TỔN THƯƠNG MÔ BỆNH HỌC VÀ
TÍNH ĐA HÌNH THÁI GEN *STAT4*, *IRF5*, *CDKN1A*
TRONG VIÊM THẬN LUPUS**

Chuyên ngành: Nội Thận - Tiết niệu

Mã số: 62720146

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS. TS. Đỗ Gia Tuyển

HÀ NỘI - 2018

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám Đốc Bệnh viện Bạch Mai, Phòng Đào Tạo Sau Đại Học Trường Đại Học Y Hà Nội, Khoa Thận-Tiết niệu Bệnh viện Bạch Mai đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Xin chân thành cảm ơn các Giáo sư trong hội đồng đã có những ý kiến quý báu cho bản luận án và có những đánh giá xác đáng về công trình nghiên cứu này.

Xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đối với PGS.TS Đỗ Gia Tuyền – Trưởng Khoa Thận-Tiết niệu Bệnh viện Bạch Mai; PGS.TS Đinh Thị Kim Dung, nguyên Trưởng Khoa Thận-Tiết niệu Bệnh viện Bạch Mai là những người thầy đặt nền móng, đào tạo và trực tiếp hướng dẫn tôi tận tình trong thời gian tôi thực hiện luận án.

Xin chân thành cảm ơn các thầy cô trong Trung Tâm Gen-Protein Trường Đại Học Y Hà Nội đã tận tình giúp đỡ và hướng dẫn tôi trong một lĩnh vực hoàn toàn mới mẻ về sinh học phân tử.

Xin chân thành cảm ơn PGS.TS Nguyễn Văn Hưng và tập thể bác sỹ, kỹ thuật viên Trung Tâm Giải Phẫu Bệnh viện Bạch Mai đã tạo điều kiện và hết sức giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu.

Đặc biệt xin chân thành cảm ơn sâu sắc đến tập thể nhân viên khoa Thận-Tiết niệu Bệnh viện Bạch Mai đã ủng hộ và hết lòng giúp đỡ tôi về mọi mặt để tôi có thể hoàn thành luận án này.

Có được kết quả này, bên cạnh sự cố gắng của bản thân, tôi vô cùng biết ơn sự động viên, chia sẻ và khích lệ của gia đình, bạn bè và đồng nghiệp.

Tác giả

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nghiêm Trung Dũng, nghiên cứu sinh khóa 32 trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội Thận tiết niệu, xin cam đoan:

Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS Đỗ Gia Tuyên.

1. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt nam
2. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày 10 tháng 10 năm 2017

Người viết cam đoan

Nghiêm Trung Dũng

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ANA	Antinuclear antibody (Kháng thể kháng nhân)
ACR	American College of Rheumatology (Hội thấp khớp Mỹ)
BC	Bạch cầu
BCR	B-cell receptor (Thụ thể tế bào B)
DsDNA	Double stranded DNA (Chuỗi kép DNA)
HC	Hồng cầu
HCTH	Hội chứng thận hư
HE	Hematoxyline Eosin
HVĐT	Hiển vi điện tử
HVHQ	Hiển vi huỳnh quang
HVQH	Hiển vi quang học
IL	Interleukin
INF	Interferon
ISN	International Society of Nephrology (Hội thận học quốc tế)
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KTKN	Kháng thể kháng nhân
LBDHT	Lupus ban đỏ hệ thống
MDHQ	Miễn dịch huỳnh quang
MLCT	Mức lọc cầu thận
NIH	National Institute of Health (Viện Y tế quốc gia – Hoa Kỳ)
PAS	Periodic acid–Schiff's
PCR	Polemerase Chain Reaction (phản ứng khuếch đại gen)
PHMD	Phức hợp miễn dịch
PL	Phân loại
RPS	Renal Pathology Society (Hội mô bệnh học thận)

SELENA	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
TB	Tế bào
TC	Tiểu cầu
TNF	Tumor necrosis factors (Yếu tố hoại tử khối u)
TLR	Toll_like Receptor
VTL	Viêm thận lupus
WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế thế giới)

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN	i
LỜI CAM ĐOAN	ii
DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT	iii
MỤC LỤC	v
DANH MỤC BẢNG	ix
DANH MỤC HÌNH	xi
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Lupus ban đỏ hệ thống và viêm thận lupus	3
1.1.1. Lịch sử bệnh.....	3
1.1.2. Dịch tễ học	4
1.1.3. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.....	4
1.1.4. Chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống và viêm thận lupus	10
1.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của lupus ban đỏ hệ thống và viêm thận lupus.....	12
1.2.1. Nguyên nhân gây bệnh	12
1.2.2. Sinh bệnh học và cơ chế bệnh sinh của viêm thận lupus.....	15
1.2.3. Yếu tố di truyền trong cơ chế bệnh sinh của viêm thận lupus.....	17
1.2.4. Vai trò của gen STAT4, IRF5 và CDKN1A trong cơ chế bệnh sinh của lupus ban đỏ hệ thống và viêm thận lupus.....	25
1.3. Phân loại tổn thương mô bệnh học viêm thận lupus	27
1.3.1. Lịch sử phân loại tổn thương mô bệnh học viêm thận lupus.....	27
1.3.2. Phân loại tổn thương mô bệnh học viêm thận lupus của WHO.....	29
1.3.3. Phân loại tổn thương mô bệnh học viêm thận lupus theo ISN/RPS 2003 và bảng tính điểm hoạt động/mạn tính theo NIH.....	30
1.4. Đợt kịch phát của lupus ban đỏ hệ thống	33
1.4.1. Khái niệm đợt kịch phát của lupus ban đỏ hệ thống.....	33

1.4.2. Thang điểm SLEDAI trong đánh giá đợt kịch phát của lupus ban đỏ hệ thống.....	34
1.4.3. So sánh các thang điểm trong đánh giá độ hoạt động của lupus ban đỏ hệ thống.....	36
1.5. Điều trị lupus ban đỏ hệ thống và viêm thận lupus	38
1.5.1. Dự phòng.....	38
1.5.2. Điều trị cơ bản.....	38
1.5.3. Điều trị tấn công.....	39
1.5.4. Điều trị duy trì.....	41
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	42
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	42
2.1.1. Nhóm bệnh	42
2.1.2. Nhóm chứng.....	43
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	43
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	43
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu	43
2.2.3. Các tiêu chuẩn chẩn đoán áp dụng trong nghiên cứu	44
2.2.4. Xử lý số liệu	55
2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	56
2.4. Đạo đức trong nghiên cứu của đề tài.....	56
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ.....	58
3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu.....	58
3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới	58
3.1.2. Thời gian mắc bệnh và yếu tố gia đình.....	59
3.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu... 	60
3.2.1. Đặc điểm lâm sàng	60
3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng	61

3.3. Đánh giá mức độ hoạt động của viêm thận lupus bằng thang điểm SLEDAI	64
3.3.1. Đặc điểm chung kết quả SLEDAI.....	64
3.3.2. Mối liên quan giữa điểm SLEDAI với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.....	65
3.4. Đặc điểm tổn thương mô bệnh học thận của nhóm bệnh nhân nghiên cứu và phân loại theo ISN/RPS 2003.....	71
3.4.1. Đặc điểm chung tổn thương mô bệnh học thận	71
3.4.2. Phân loại tổn thương mô bệnh học theo ISN/RPS 2003.....	74
3.4.3. Đối chiếu tổn thương mô bệnh học với các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.....	76
3.4.4. Đặc điểm tổn thương dạng hoạt động và mạn tính ở các nhóm bệnh nhân theo phân loại ISN/RPS 2003.....	79
3.4.5. Mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với mức độ hoạt động qua thang điểm SLEDAI.....	82
3.5. Đa hình kiểu gen <i>STAT4</i>, <i>CDKN1A</i> và <i>IRF5</i> ở nhóm nghiên cứu và mối liên quan kiểu gen với biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng	86
3.5.1. Đa hình kiểu gen <i>STAT4</i>	86
3.5.2. Đa hình kiểu gen <i>CDKN1A</i>	90
3.5.3. Đa hình kiểu gen <i>IRF5</i>	92
3.6. Mối liên quan giữa kiểu gen với tổn thương mô bệnh học và mức độ hoạt động bệnh qua thang điểm SLEDAI.....	94
3.6.1. Mối liên quan giữa kiểu gen với thang điểm SLEDAI.....	94
3.6.2. Mối liên quan giữa kiểu gen với tổn thương mô bệnh học.....	95
3.6.3. Mối liên quan giữa kiểu gen và thời gian mắc bệnh.....	95
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	96
4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	96
4.1.1. Đặc điểm tuổi	96
4.1.2. Đặc điểm về giới	97

4.1.3. Thời gian mắc bệnh và yếu tố gia đình.....	97
4.1.4. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng theo thang điểm SLEDAI.....	98
4.2. Đánh giá mức độ hoạt động viêm thận lupus bằng thang điểm SLEDAI	105
4.2.1. Đánh giá mức độ hoạt động theo thang điểm SLEDAI	105
4.2.2. Mối liên quan giữa điểm SLEDAI với đặc điểm lâm sàng.....	107
4.2.3. Mối tương quan giữa điểm SLEDAI với cận lâm sàng	108
4.3. Đặc điểm tổn thương mô bệnh học viêm thận lupus và phân loại theo ISN/RPS 2003.....	112
4.3.1. Đặc điểm tổn thương chung trên mô bệnh học nhóm bệnh nhân nghiên cứu	112
4.3.2. Đặc điểm lắng đọng miễn dịch trên miễn dịch huỳnh quang	114
4.3.3. Phân loại tổn thương mô bệnh học theo ISN/RPS 2003.....	115
4.3.4. Chỉ số hoạt động và mạn tính.....	118
4.3.5. Mối liên quan giữa tổn thương trên mô bệnh học với các biểu hiện lâm sàng.....	119
4.3.6. Mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với một số xét nghiệm cận lâm sàng.....	121
4.3.7. Mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với điểm SLEDAI	123
4.4. Đa hình thái gen <i>STAT4</i>, <i>CDKN1A</i> và <i>IRF5</i> của nhóm bệnh nhân viêm thận lupus và nhóm chứng.....	125
4.4.1. Đa hình kiểu gen <i>STAT4</i>	125
4.4.2. Đa hình kiểu gen <i>CDKN1A</i>	128
4.4.3. Đa hình kiểu gen <i>IRF5</i>	130
KẾT LUẬN	131
KHUYẾN NGHỊ.....	133
CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ	
DANH MỤC TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Tỷ lệ xuất hiện các triệu chứng lâm sàng trong LBDHT	9
Bảng 1.2. Bảng phân loại mô bệnh học viêm thận lupus theo WHO 1982	29
Bảng 1.3. So sánh các thang điểm đánh giá độ hoạt động của LBDHT	37
Bảng 2.1. Giá trị các xét nghiệm Ig	46
Bảng 2.2. Bảng phân loại tổn thương mô bệnh học viêm thận lupus theo ISN/RPS 2003	49
Bảng 2.3. Loại tổn thương cầu thận hoạt động và mạn tính theo ISN/RPS	52
Bảng 2.4. Tính điểm chỉ số hoạt động (AI) và mạn tính (CI) theo NIH	53
Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi và giới của nhóm nghiên cứu.....	58
Bảng 3.2. Thời gian mắc bệnh và yếu tố gia đình	59
Bảng 3.3. Tình trạng thiếu máu của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	62
Bảng 3.4. Đặc điểm xét nghiệm sinh hóa, phân tích nước tiểu và miễn dịch của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	62
Bảng 3.5. Các tham số của chỉ số SLEDAI ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu ..	64
Bảng 3.6. Phân loại mức độ hoạt động theo điểm SLEDAI	64
Bảng 3.7. Phân bố điểm SLEDAI theo hệ cơ quan.....	65
Bảng 3.8. Phân bố điểm SLEDAI theo giới.....	65
Bảng 3.9. Mối liên quan giữa điểm SLEDAI với các triệu chứng lâm sàng.....	66
Bảng 3.10. Mối liên quan giữa điểm SLEDAI với các đặc điểm cận lâm sàng ..	67
Bảng 3.11. Các loại tổn thương dạng hoạt động thường gặp	71
Bảng 3.12. Đặc điểm tổn thương cầu thận, ống thận, mô kẽ và mạch máu ...	72
Bảng 3.13. Phân loại chi tiết dưới class của class III và IV.....	74
Bảng 3.14. Phân loại chỉ số hoạt động (AI) dựa trên mô bệnh học	75
Bảng 3.15. Phân loại chỉ số mạn tính (CI) dựa trên mô bệnh học.....	75
Bảng 3.16. Mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với lâm sàng.....	76

Bảng 3.17. Mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với cận lâm sàng ...	77
Bảng 3.18. Mối liên quan tổn thương mô bệnh học với xét nghiệm miễn dịch	78
Bảng 3.19. Tỷ lệ xuất hiện tổn thương hoạt động ở các class	79
Bảng 3.20. Tỷ lệ gặp tổn thương dạng mạn tính ở các class	80
Bảng 3.21. So sánh giá trị trung bình chỉ số hoạt động (AI) ở các nhóm tổn thương thận theo ISN/RPS 2003	81
Bảng 3.22. So sánh giá trị trung bình chỉ số mạn tính (CI) ở các nhóm tổn thương thận theo ISN/RPS 2003	81
Bảng 3.23. So sánh điểm SLEDAI với tổn thương từng nhóm theo phân loại của ISN/RPS 2003	82
Bảng 3.24. Điểm AI và CI theo phân loại SLEDAI	82
Bảng 3.25. Liên quan điểm SLEDAI với một số tổn thương	83
Bảng 3.26. Liên quan điểm SLEDAI với một số tổn thương mô kẽ	84
Bảng 3.27. Liên quan điểm SLEDAI miễn dịch huỳnh quang	85
Bảng 3.28. Tỷ lệ kiểu gen <i>STAT4</i> vị trí rs 7582694 nhóm nghiên cứu	88
Bảng 3.29. Phân bố tính đa hình gen <i>STAT4</i> rs7582694 với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng	88
Bảng 3.30. Tỷ lệ kiểu gen <i>CDKN1A</i> vị trí rs762624 nhóm nghiên cứu	92
Bảng 3.31. Tỷ lệ kiểu gen <i>IRF5</i> nhóm nghiên cứu	93
Bảng 3.32. Mối liên quan giữa phân bố kiểu gen <i>STAT4</i> và điểm SLEDAI ..	94
Bảng 3.33. Mối liên quan giữa tỷ lệ phân bố kiểu gen <i>STAT4</i> và phân loại mô bệnh học theo ISN/RPS 2003	95
Bảng 3.34. Mối liên quan giữa kiểu gen <i>STAT4</i> với thời gian mắc bệnh	95
Bảng 4.1. Tổng hợp phân loại mô bệnh học VTL trong và ngoài nước	115

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Diễn biến tự nhiên của bệnh LBDHT	12
Hình 1.2. Mô tả cơ chế bệnh sinh trong viêm thận lupus	17
Hình 1.3. Gen liên quan đến LBDHT tác động đến miễn dịch thích ứng	19
Hình 1.4. Gen liên quan LBDHT tác động đến miễn dịch bẩm sinh.....	22
Hình 1.5. Gen liên quan đến viêm thận lupus	25
Hình 1.6. Mô tả hoạt động của <i>IRF5</i> trong LBDHT	26
Hình 2.1. Súng sinh thiết và đầu dò sinh thiết thận dưới siêu âm	49
Hình 2.2. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu.....	57
Hình 3.1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	60
Hình 3.2. Đặc điểm về xét nghiệm huyết học của nhóm bệnh nhân nghiên cứu....	61
Hình 3.3. Mối tương quan giữa SLEDAI với thiếu máu	68
Hình 3.4. Mối tương quan giữa SLEDAI với nồng độ bổ thể C3;C4.....	68
Hình 3.5. Mối tương quan giữa SLEDAI với nồng độ creatinin máu và mức lọc cầu thận	69
Hình 3.6. Mối tương quan giữa SLEDAI với nồng độ DsDNA.....	69
Hình 3.7. Mối tương quan giữa SLEDAI với nồng độ kháng thể kháng ANA và kháng thể kháng DsDNA	70
Hình 3.8. Phân bố lắng đọng miễn dịch trên hiển vi huỳnh quang.....	73
Hình 3.9. Phân loại mô bệnh học viêm thận lupus theo ISN/RPS 2003.....	74
Hình 3.10. Mối tương quan chỉ số hoạt động (AI) với điểm SLEDAI.....	83
Hình 3.11. Sản phẩm khuếch đại đoạn vùng rs7582694 của gen <i>STAT4</i>	86
Hình 3.12. Sản phẩm cắt enzym tại vị trí rs7582694 của gen <i>STAT4</i> bằng enzym HpyCH4III.	86
Hình 3.13. Kết quả giải trình tự sản phẩm PCR vùng rs7582694 của gen <i>STAT4</i> tương ứng với kiểu gen GG; CG; CC	87

Hình 3.14. Sản phẩm khuếch đại đoạn vùng rs762624 của gen <i>CDKN1A</i>	90
Hình 3.15. Sản phẩm cắt enzym tại vị trí đa hình rs762624 của gen <i>CDKN1A</i> bằng enzym BmrI.....	90
Hình 3.16. Kết quả giải trình tự sản phẩm PCR vùng rs762624 của gen <i>CDKN1A</i> tương ứng với kiểu gen CC; AC; AA.....	91
Hình 3.17. Sản phẩm khuếch đại đoạn vùng intron 1 của gen <i>IRF5</i>	92
Hình 3.18. Kết quả giải trình tự gen <i>IRF5</i> vị trí rs6953165; rs2004640 và rs41298401.....	93

ĐẶT VẤN ĐỀ

Lupus ban đỏ hệ thống (Systemic Lupus Erythematosus - LBDHT) là một bệnh tự miễn điển hình của tổ chức liên kết mà nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh vẫn chưa thực sự được rõ ràng. Nguyên nhân của bệnh được biết đến là đa yếu tố, liên quan nhiều đến gen, hormon giới tính và các yếu tố môi trường. Tổn thương thận trong LBDHT hay viêm thận lupus (VTL) là một trong những tổn thương quan trọng và thường gặp, tỷ lệ bệnh nhân LBDHT có tổn thương thận giao động từ 40-70%, trong đó khoảng 10-15% nhóm bệnh nhân này tiến triển thành bệnh thận mạn giai đoạn cuối [1, 2, 3]. Bệnh có diễn biến đặc trưng bởi các đợt ổn định xen kẽ các đợt hoạt động, tỷ lệ tử vong của bệnh nguyên nhân chính là các đợt hoạt động bệnh kịch phát và nhiễm trùng (50-75%) [4].

Nghiên cứu mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học thận với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đợt hoạt động bệnh VTL là một trong những vấn đề quan trọng được các nhà lâm sàng quan tâm. Trong khi bảng phân loại tổn thương mô bệnh học VTL mới nhất ISN/RPS 2003 (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003) kế thừa được ưu điểm của bản phân loại cũ của WHO và có nhiều ưu điểm thì thang điểm SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) cũng đã chứng minh có độ tin cậy cao trong đánh giá đợt hoạt động của bệnh LBDHT bởi tính khách quan, tổng quát dễ áp dụng trên lâm sàng, đã và đang được áp dụng tại nhiều trung tâm nghiên cứu cũng như điều trị LBDHT [5, 6].

Cùng với sự phát triển của nghiên cứu sinh học phân tử trong những năm gần đây đã chứng minh được yếu tố di truyền không chỉ có vai trò tham gia trong cơ chế bệnh sinh của LBDHT mà còn ảnh hưởng đến biểu hiện của bệnh và mức độ nặng của bệnh [7, 8]. Hơn 50 gen được chứng minh là có liên

quan trọng cơ chế bệnh sinh của bệnh và một số gen đã được chứng minh tác động ảnh hưởng đến biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng cũng như mức độ nặng của LBĐHT và VTL [9, 10]. Gen *STAT4*; *IRF5*; *CDKN1A* là 3 trong số hơn 50 gen được một số nghiên cứu khẳng định có liên quan đến cơ chế bệnh sinh và mức độ nặng của LBĐHT [11, 12, 13, 14, 15]. Trong khi *STAT4* và *IRF5* là hai gen liên quan đến quá trình tăng sản xuất Interferon type 1 và các tự kháng nguyên thì gen *CDKN1A* mã hóa chất ức chế chu kỳ tế bào [14, 16]. Những yếu tố này đều liên quan mật thiết trong cơ chế bệnh sinh của LBĐHT và VTL. Ở Việt Nam cho đến nay có nhiều nghiên cứu về bệnh thận lupus, tuy nhiên các nghiên cứu chủ yếu khảo sát trên khía cạnh lâm sàng, cận lâm sàng như, huyết học, miễn dịch và điều trị. Theo sự tham khảo của chúng tôi chưa có nghiên cứu nào đề cập đến vai trò của yếu tố di truyền trong cơ chế bệnh sinh, liên quan tới mức độ nặng của lupus, đặc điểm tổn thương mô học cầu thận. Xuất phát từ những vấn đề còn tồn tại trên chúng tôi đặt vấn đề **“Nghiên cứu đánh giá mức độ hoạt động, tổn thương mô bệnh học và tính đa hình thái của gen *STAT4*, *IRF5* và *CDKN1A* trong viêm thận lupus”** được tiến hành với 3 mục tiêu:

- 1. Đánh giá mức độ hoạt động ở bệnh nhân viêm thận lupus bằng thang điểm SLEDAI.**
- 2. Tìm hiểu đặc điểm tổn thương mô bệnh học thận theo phân loại ISN/RPS 2003 và mối liên quan với lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm thận lupus.**
- 3. Xác định tính đa hình thái của các gen *STAT4*, *IRF5* và *CDKN1A* ở nhóm bệnh nhân viêm thận lupus có đối chiếu với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng và nhóm chứng.**

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Lupus ban đỏ hệ thống và viêm thận lupus

Lịch sử bệnh

- Thuật ngữ lupus lần đầu tiên được sử dụng trong thời trung đại (cuối thế kỉ XVIII đầu thế kỉ XIX) để miêu tả các tổn thương ăn mòn da vùng má khiến người ta liên tưởng đến ‘vết cắn của sói’ [17].
- Năm 1846, Bác sĩ Ferdinand von Hebra (1816–1880) hình tượng hóa cánh bướm bướm để mô tả tổn thương phát ban trên má của người bệnh. Ông cũng sử dụng thuật ngữ ‘lupus erythematosus’ – lupus ban đỏ và công bố những hình ảnh minh họa đầu tiên trong cuốn Atlas về bệnh ngoài da - năm 1856 [17].
- Khái niệm bệnh lupus lần đầu được công bố như là một căn bệnh có hệ thống với các biểu hiện nhiều cơ quan: thần kinh, khớp, máu và các phủ tạng khác thần kinh, khớp, máu và các phủ tạng khác được Moriz Kaposi (1837-1902) đưa ra tương đối đầy đủ. Ông cũng nhấn mạnh rằng bệnh diễn biến có những đợt tiến triển cấp tính, xen kẽ với những đợt lui [17].
- Với các nghiên cứu của mình và lập luận có hệ thống, Osler ở Baltimore và Jadassohn tại Áo đã mô tả tổn thương các nội tạng của bệnh lupus ban đỏ đặc biệt là tổn thương mạch máu, khái niệm lupus ban đỏ hệ thống thay thế cho khái niệm cũ lupus ban đỏ [17].
- Một cột mốc quan trọng khác bao gồm mô tả về các xét nghiệm dương tính giả với giang mai trong LBDHT mô tả bởi Reinhart và Hauck người Đức (1909); mô tả về thay đổi cầu thận bởi Baehr (1935) tổn thương mô bệnh học đặc trưng cho viêm thận lupus – Wire loop [17].
- Sự khởi đầu của kỷ nguyên hiện đại trong LBDHT là phát hiện của tế bào ‘LE’ bởi Hargraves, Richmond và Morton tại Mayo Clinic năm 1948.

- Năm 1957, với sự phát hiện được kháng thể kháng DNA bệnh LBDHT đã được khẳng định là một bệnh tự miễn. Từ năm 1957 đến 1964, Pollack và Pirani đã sử dụng kỹ thuật sinh thiết thận sử dụng kính hiển vi quang học, nhuộm miễn dịch huỳnh quang, hiển vi điện tử đối chiếu với lâm sàng để mô tả các tổn thương thận trong LBDHT [17].
- Năm 1971 hội khớp học Mỹ (ARA) đã đưa ra được một bảng tiêu chuẩn chẩn đoán gồm 14 tiêu chuẩn sau đó chỉnh sửa lại vào năm 1982 với 11 tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh và đang được áp dụng hiện nay.

Dịch tễ học

Tỷ lệ mắc bệnh VTL khác nhau giữa các châu lục và chủng tộc người. Tỷ lệ tích lũy của VTL cao ở người châu Á (55%), châu Phi (51%), người Mỹ gốc Tây Ban Nha (43%) so với người Caucasians (14%) [18]. Theo báo cáo mới nhất về tình hình mắc bệnh LBDHT tại Hoa Kỳ là 128,7/100.000, tỷ lệ mắc mới hàng năm chung là 5,5/100.000 người, riêng với phụ nữ tỷ lệ này là 9,3/100.000 người [19]. Một cuộc khảo sát cộng đồng ở Birmingham (Anh) trên nhóm bệnh nhân nữ tuổi 18-64 được khám lâm sàng và làm xét nghiệm kháng thể kháng nhân cho tỷ lệ mắc bệnh là 54 ca/100.000 dân, với việc bổ sung con số phát hiện bệnh qua sàng lọc ngẫu nhiên thì con số mắc bệnh thực sự tại Anh dự báo khoảng 200 ca/ 100.000 dân [20].

Tại châu Á, theo báo cáo chung từ một số quốc gia (Nhật Bản, Ấn Độ, Ả-Rập Saudi, Trung Quốc) về bệnh lý này thì tỷ lệ mắc từ 30-50/100.000 người, riêng tại Thượng Hải tỷ lệ này cao hơn các nơi khác (70/100.000 người) [21].

Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng

Bệnh LBDHT đặc trưng bởi tổn thương nhiều cơ quan, lâm sàng tổn thương đa dạng phụ thuộc vào từng giai đoạn của bệnh (ổn định hay đang hoạt động).

a. Đặc điểm tổn thương da và niêm mạc

Tổn thương da là loại tổn thương phổ biến và đặc hiệu trong LBDHT, có thể chia tổn thương da thành 3 loại: cấp tính, bán cấp và mạn tính.

- *Tổn thương da cấp tính*: ban đỏ cánh bướm cấp tính là tổn thương dạng sẩn đỏ, sung tấy có thể kèm đau và ngứa dọc hai bên gò má thường tăng lên khi người bệnh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời. Các tổn thương ban cấp tính của lupus trên da có thể chữa khỏi hoàn toàn không để lại sẹo [22].
- *Ban đỏ bán cấp*: tổn thương da bán cấp trong LBDHT không phải lúc nào cũng đi kèm với bệnh, chỉ xuất hiện trong khoảng 10% số bệnh nhân. Tổn thương da bán cấp có thể kích ứng dạng vòng hoặc dạng vảy nến, và kích ứng này luôn đi kèm với các kháng thể anti-Ro (SS-A) và anti-La (SS-B). Tổn thương ban bán cấp bắt đầu như một nốt ban đỏ nhỏ, hơi giống vảy cá và phát triển thành vảy nến (dạng vảy) hoặc dạng vòng. Các vùng thường bị ảnh hưởng là vai, cẳng tay, cổ, và thân trên, mặt thường không bị [22].
- *Ban mạn tính (ban dạng đĩa)*: tổn thương lupus ban đỏ dạng đĩa phát hiện trong khoảng 25% số bệnh nhân LBDHT, có liên quan đến chủng tộc. Bệnh nhân có tổn thương ban dạng đĩa có nguy cơ mắc LBDHT từ 5-10%, thường nhẹ [22].
- *Da nhạy cảm với ánh sáng*: nhạy cảm cảm ánh sáng được định nghĩa là sự phát triển của ban đỏ sau khi người bệnh tiếp xúc với tia cực tím (UV) tia B trong ánh sáng mặt trời hoặc từ đèn huỳnh quang. Nó xảy ra 60-100% ở người bệnh [22].
- *Rụng lông, tóc*: chứng rụng lông – tóc được định nghĩa là hiện tượng rụng lông, tóc xuất hiện đột ngột. Nó có thể xảy ra ở đầu, lông mi, lông mày, râu, và các vùng lông khác trên cơ thể [22].
- *Tổn thương niêm mạc*: tổn thương niêm mạc xuất hiện khoảng 45% ở bệnh nhân LBDHT. Loét thường xuất hiện vùng miệng, họng, lưỡi và

niêm mạc bộ phận sinh dục. Loét miệng trong LBDHT thường không đau và không phải lúc nào bệnh cũng đi kèm với sốt, đây cũng có thể là dấu hiệu đầu tiên của LBDHT [22].

- Sinh thiết của vùng da bị tổn thương của bệnh nhân LBDHT thấy chứa phức hợp tấn công màng (C5b tới C9), PHMD lắng đọng ở màng giữa trung bì và thượng bì, ngoài ra còn đi kèm với tổn thương viêm mạch [22].

b. Tổn thương hệ cơ xương khớp

Triệu chứng hệ cơ xương khớp gặp tỷ lệ 53-95% tổng số bệnh nhân LBDHT.

- *Viêm khớp*: tổn thương khớp được miêu tả là viêm khớp không có hình bào mòn xương, không có biến dạng khớp, chỉ sưng đau khớp đơn thuần. Vị trí khớp bị tổn thương là các khớp nhỏ và nhỏ: khớp bàn ngón tay, khớp cổ tay, khớp gối [22].
- *Viêm cơ*: đau cơ là biểu hiện thường gặp, ít gặp bệnh nhân có viêm cơ, tỷ lệ 5-11%. Qua sinh thiết thấy có xâm nhập bạch cầu và xét nghiệm có tăng các enzym cơ, tuy nhiên giá trị của men CK là thấp do vậy men CK bình thường cũng không loại trừ được chẩn đoán.
- *Hoại tử vô mạch xương*: là nguyên nhân chính gây tàn tật ở LBDHT, thường tổn thương xương vai, hông và đầu gối. Các yếu tố có thể gây ra thiếu máu cục bộ ở xương và hoại tử bao gồm hiện tượng Raynaud, viêm mạch, tắc mạch do xơ vữa mạch, biến chứng corticosteroid, và hội chứng kháng phospholipid. Hoại tử xương thường phát triển ngay sau khi bắt đầu điều trị bằng corticosteroid liều cao [22].

c. Tổn thương thận

Tổn thương thận chiếm tỷ lệ 40-70% tổng số bệnh nhân LBDHT, đây là nguyên nhân khiến bệnh nhân thường xuyên phải nhập viện. Sự hình thành và lắng đọng PHMD tại thận là nguyên nhân chính của tổn thương dẫn đến hàng loạt các biểu hiện trên lâm sàng: tiểu máu, protein niệu các mức độ khác nhau, suy thận cấp, suy thận mạn. Sinh thiết thận và phân loại tổn thương theo

mô bệnh học là cách tốt nhất để đánh giá tổn thương thận ở bệnh nhân VTL: đánh giá tại thời điểm sinh thiết, tiên lượng bệnh và theo dõi tác dụng của điều trị.

d. Tổn thương hệ thần kinh

Bệnh lupus ban đỏ ảnh hưởng đến cả hệ thống thần kinh trung ương và hệ thống thần kinh ngoại vi. Tổn thương hệ thống thần kinh trong bệnh LBDHT vẫn là một nguyên nhân chính gây tử vong cho bệnh nhân và thường xảy ra trong các đợt kịch phát của bệnh, nó được cho là biểu hiện nặng của bệnh. ACR đã mô tả các khái niệm và tiêu chuẩn phân loại cho 19 hội chứng tổn thương thần kinh trung ương và ngoại vi ở bệnh nhân LBDHT mà gọi chung là hội chứng tâm thần kinh LBDHT [23].

Co giật giống động kinh toàn thể hoặc cục bộ gặp 7-10% số bệnh nhân LBDHT. Co giật cũng có liên quan đến biểu hiện của các kháng thể kháng phospholipid. Thoái hóa myelin, viêm tủy cắt ngang và múa giật là những biểu hiện hiếm khi xảy ra gặp khoảng <1% bệnh nhân [23].

e. Tổn thương tim mạch

Viêm màng ngoài tim có thể gặp ở khoảng 25% bệnh nhân LBDHT. Viêm màng ngoài tim kết hợp tràn dịch màng ngoài tim có thể không có triệu chứng và thông thường nhẹ, tràn dịch màng tim gây chèn ép tim ít xảy ra [22]. Tổn thương van tim cũng khá thường gặp và có liên quan đến sự xuất hiện của kháng thể hoạt hóa tiểu cầu.

Tỷ lệ bệnh nhân đột quỵ, tắc mạch ngoại vi, suy tim, viêm nội tâm mạc nhiễm trùng (viêm nội tâm mạc kiểu Libman-Sachs), tổn thương van tim cần thay van ở bệnh nhân LBDHT cao gấp 3 lần so với người khỏe mạnh [22].

f. Tổn thương phổi và màng phổi

- *Viêm màng phổi*: là biểu hiện thường gặp của LBDHT với tỷ lệ gặp khoảng 45-60%, có thể đi kèm hoặc không đi kèm triệu chứng tràn dịch màng phổi.

- *Viêm phổi kẽ*: gặp tỷ lệ khoảng 3-13% số bệnh nhân LBDHT, đây là một tổn thương khá phức tạp, tuy nhiên diễn biến không quá nguy hiểm cho người bệnh. Viêm và chảy máu phế nang là một tổn thương nặng tỷ lệ tử vong cao của LBDHT với biểu hiện như ho, khó thở, đau ngực, giảm độ bão hòa oxy trong máu, thiếu máu và sốt xảy ra ở 1-4% [22].
- *Tăng áp lực động mạch phổi*: gặp tỷ lệ thấp trong LBDHT nhưng đây là biểu hiện đe dọa cuộc sống của người bệnh, biểu hiện thường là khó thở hoặc phát hiện được qua thăm dò siêu âm tim [22].

g. Tổn thương gan và hệ tiêu hóa

Các rối loạn hệ tiêu hóa liên quan đến LBDHT (cả tác dụng phụ của thuốc hay biểu hiện bệnh) tỷ lệ gặp khoảng 25-40%. Chứng khó tiêu đã được ghi nhận trên 11-50% và loét cơ quan tiêu hóa (thường là dạ dày) khoảng 4-21% [22].

- *Đau bụng*: đau bụng đi kèm với buồn nôn và nôn xảy ra trên 30% bệnh nhân LBDHT.
- *Tổn thương gan*: tỷ lệ bệnh nhân có gan to khoảng 12-25%; gan nhiễm mỡ gặp khá phổ biến. Thuật ngữ “viêm gan lupus” từng được sử dụng để mô tả viêm gan tự miễn dịch bởi vì tính tương quan lâm sàng và huyết thanh đối với bệnh LBDHT giai đoạn tiến triển.

h. Huyết học

Các biến đổi về mặt huyết học là phổ biến trong bệnh LBDHT. Biểu hiện lâm sàng chủ yếu bao gồm bệnh thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và hội chứng kháng phospholipid [22].

- *Thiếu máu*: là triệu chứng thường gặp có tương quan với mức độ hoạt động của bệnh. Biểu hiện bao gồm bệnh thiếu máu của bệnh mãn tính, tan máu (tự miễn dịch hoặc bệnh mao mạch), mất máu, suy thận, biến chứng dùng thuốc, nhiễm trùng, cường lách, loạn sản tủy, xơ hóa tủy xương và bất sản tủy. Nguyên nhân chủ yếu là do ức chế sản sinh hồng cầu bởi

viêm mãn tính. Trong đó thiếu máu có tan máu tự miễn gặp khoảng 10% bệnh nhân LBDHT.

- *Giảm bạch cầu*: là triệu chứng phổ biến trong LBDHT thường liên quan đến tiến triển của bệnh. Bạch cầu máu ngoại vi $< 4500/ \text{mm}^3$ đã được ghi nhận trên 30-40% số ca LBDHT, đặc biệt khi bệnh đang trong giai đoạn hoạt động mạnh. Chứng giảm lympho bào $< 1500/ \text{mm}^3$ xảy ra trên khoảng 20% bệnh nhân LBDHT.

Bảng 1.1. Tỷ lệ xuất hiện các triệu chứng lâm sàng trong LBDHT [22, 23]

Các biểu hiện	Thời điểm phát bệnh	Mọi thời điểm
Đau khớp	77%	85%
Da	53%	78%
Viêm khớp	44%	63%
Tổn thương Thận	38%	74%
Hội chứng Raynaud	33%	60%
Hệ thống thần kinh trung ương	24%	54%
Viêm mạch	23%	56%
Viêm niêm mạc	21%	52%
Tiêu hóa	18%	45%
Hạch to	16%	32%
Viêm màng phổi	16%	30%
Viêm màng ngoài tim	13%	23%
Phổi	7%	14%
Hội chứng thận hư	5%	11%
Tăng urê máu	3%	8%
Viêm cơ	3%	3%
Viêm tắc tĩnh mạch	2%	6%
Viêm cơ tim	1%	3%
Viêm tụy	1%	2%

- *Giảm tiểu cầu*: giảm tiểu cầu thông thường ($100.000 - 150.000/\text{mm}^3$) gặp tỷ lệ khoảng 25-50% bệnh nhân; $<50.000/\text{mm}^3$ khoảng 10%. Nguyên nhân thường gặp nhất của giảm tiểu cầu trong LBDHT là sự phá hủy tiểu cầu do nguyên nhân miễn dịch.

i. Tổn thương mắt

Tổn thương mắt thường xuất hiện trong đợt hoạt động của LBDHT, viêm động mạch võng mạc là tổn thương hay gặp nhất tỷ lệ khoảng 8%, thứ đến là nhồi máu hệ mạch võng mạc trong bệnh LBDHT có kháng thể kháng phospholipid. Tổn thương giác mạc và kết mạc có thể là biểu hiện một phần của hội chứng Sjögren có liên quan tới bệnh LBDHT [22].

Chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống và viêm thận lupus

a. Chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống

Năm 1971 hội khớp học Mỹ (ARA) đã đưa ra bản tiêu chuẩn chẩn đoán LBDHT dựa theo 14 tiêu chuẩn (lâm sàng và cận lâm sàng).

Đến năm 1982 và 1997, cũng hội khớp học Mỹ chỉnh sửa lại bản tiêu chuẩn chẩn đoán LBDHT, rút xuống còn 11 tiêu chuẩn, chẩn đoán xác định khi có đủ 4/11 tiêu chuẩn và cho đến nay bảng tiêu chuẩn này đang được áp dụng rộng rãi trên thế giới [24].

Gần đây, năm 2012, những trung tâm cộng tác quốc tế về lupus hệ thống (Systemic International Collaborating Clinics - SLICC 2012) đã đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh LBDHT bao gồm tiêu chuẩn lâm sàng và miễn dịch (Bảng 1.2).

Bảng 1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán LBDHT theo SLICC 2012 [25, 26]

1. Tiêu chuẩn lâm sàng	2. Tiêu chuẩn miễn dịch
1. Lupus da cấp	1. ANA
2. Lupus da mạn	2. Anti-DNA
3. Loét miệng hay mũi	3. Anti-Sm
4. Rụng tóc không sẹo	4. KT Antiphospholipid
5. Viêm khớp	5. Giảm bổ thể (C3, C4)
6. Viêm thanh mạc	6. Test Coombs trực tiếp (không được tính khi có sự tồn tại của thiếu máu tan huyết)
7. Thận	
8. Thần kinh	
9. Thiếu máu tan huyết	
10. Giảm bạch cầu	
11. Giảm tiểu cầu ($<100.000/mm^3$)	

Chẩn đoán LBDHT *khi có ≥ 4 tiêu chuẩn (có ít nhất 1 tiêu chuẩn lâm sàng và 1 tiêu chuẩn cận lâm sàng) hoặc bệnh thận lupus được chứng minh trên sinh thiết kèm với ANA hoặc anti-DNA.*

b. Chẩn đoán viêm thận lupus

Chẩn đoán VTL khi bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn sau:

- Bệnh nhân được chẩn đoán LBDHT theo tiêu chuẩn SLICC 2012 khi có đủ 4 tiêu chuẩn (trong đó có ít nhất 1 tiêu chuẩn lâm sàng và 1 tiêu chuẩn cận lâm sàng).
- Có protein niệu 24h $\geq 0,5$ gr/24h có thể có kèm theo hồng cầu niệu hoặc trụ niệu; suy thận cấp với mức lọc cầu thận giảm < 90 ml/phút.

- Bệnh nhân có tổn thương thận + không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán LBDHT theo SLICC 2012 + sinh thiết thận có lắng đọng đủ các PHMD (fullhouse) vẫn được chẩn đoán VTL.

1.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của lupus ban đỏ hệ thống và viêm thận lupus

1.2.1. Nguyên nhân gây bệnh

Lupus ban đỏ hệ thống là một bệnh tự miễn mà nguyên nhân bệnh vẫn chưa được rõ ràng, nhiều giả thuyết đã được hình thành trong đó các yếu tố di truyền, môi trường và hormon giới nữ chịu ảnh hưởng mạnh mẽ đến tiến trình bệnh. Những yếu tố này dẫn đến sự rối loạn và phá vỡ không thể hồi phục lên khả năng miễn dịch của người bệnh biểu hiện bởi phản ứng miễn dịch chống lại các kháng nguyên hạt nhân nội sinh.

Bệnh bắt đầu với một giai đoạn tiền lâm sàng đặc trưng bởi các tự kháng thể phổ biến giống như các bệnh tự miễn khác và tiếp theo đó là những biểu hiện triệu chứng lâm sàng đặc trưng của bệnh: rụng tóc, ban đỏ, rối loạn tâm thần kinh, tổn thương tim mạch (viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim...), viêm mạch ngoại vi...



Hình 1.1. Diễn biến tự nhiên của bệnh LBDHT [27]

a. Yếu tố di truyền

Yếu tố di truyền được chứng minh là yếu tố quan trọng trong hình thành bệnh LBDHT. Bằng chứng di truyền tham gia vào cơ chế bệnh sinh được chứng minh từ những nghiên cứu gia đình. Anh chị em của bệnh nhân LBDHT có khả năng mắc bệnh nhiều hơn 30 lần so với các cá nhân mà không có anh chị em ruột bị bệnh [28].

Tỷ lệ phát hiện gen ở bệnh lupus ban đỏ đã tăng lên trong vài năm qua nhờ các nghiên cứu tương quan trên toàn bộ hệ gen (Genome Wide Association Studies - GWAS). Trong bệnh LBDHT, GWAS đã xác nhận tầm quan trọng của các gen liên quan đến đáp ứng miễn dịch và viêm (*HLA-DR*, *PTPN22*, *STAT4*, *IRF5*, *BLK*, *OX40L*, *FCGR2A*, *BANK1*, *SPP1*, *IRAK1*, *TNFAIP3*, *C2*, *C4*, *CIq*, *PXK*), DNA sửa chữa (*TREX1*) và liên kết của các tế bào viêm ở lớp nội mạc (*ITGAM*). Những phát hiện này làm nổi bật tầm quan trọng của thụ thể Toll-like (TLR) và Interferon type 1 (IFN-1). Một vài vùng gen không chỉ giải thích tính nhạy cảm với bệnh mà còn liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh, ví dụ *STAT4*, là gen có yếu tố nguy cơ di truyền đối với bệnh viêm khớp dạng thấp và bệnh LBDHT, cũng liên quan với bệnh LBDHT thể nặng [7].

b. Ảnh hưởng của tác động ngoại sinh

Các nguy cơ đối với bệnh lupus ban đỏ có thể bị ảnh hưởng bởi tác động ngoại sinh như methyl hóa DNA và thay đổi thông tin di truyền của Histone dẫn tới việc thừa hưởng hoặc thay đổi theo môi trường. Ảnh hưởng của ngoại sinh đề cập đến những thay đổi di truyền trong biểu hiện gen gây ra bởi các cơ chế khác hơn là thay đổi trình tự DNA gốc. Sự khác biệt về tình trạng methyl hóa gen này có thể giải thích, ít nhất là một phần, các khác biệt quan sát được trong một số cặp song sinh giống hệt nhau về di truyền mà khác nhau về biểu hiện bệnh LBDHT. Cơ chế tiến trình bệnh có thể đại diện cho các liên kết còn thiếu giữa di truyền và các yếu tố nguy cơ từ môi trường [7].

c. Tác động của môi trường

Các yếu tố môi trường quan trọng của LBDHT bao gồm tia cực tím, thuốc khử methyl, bệnh nhiễm trùng, virus nội sinh hoặc các loại vi sinh vật giống như virus. Ánh sáng mặt trời là yếu tố môi trường rõ ràng nhất có thể làm trầm trọng thêm bệnh LBDHT đã được xác định là một yếu tố có thể góp phần vào sự phát triển của bệnh. Epstein Barr virus (EBV) đã được xác định là một yếu tố có ảnh hưởng trong sự phát triển của bệnh. Virus này tồn tại trong cơ thể người bệnh tương tác với tế bào lympho B thúc đẩy tế bào đuôi gai (PDCs) sản xuất Interferon- α (IFN- α).

Một số loại thuốc kích thích tự kháng thể hình thành bệnh các triệu chứng giống LBDHT được gọi là lupus do thuốc (DIL). Mặc dù cơ chế bệnh sinh của DIL chưa được hiểu rõ, yếu tố di truyền có thể đóng vai trò trong trường hợp của một số loại thuốc, đặc biệt là những tác nhân đó được chuyển hóa bởi quá trình acetyl hóa như procainamide, hydralazine. Bệnh xảy ra ở những đối tượng có phản ứng acetyl hóa chậm. Những loại thuốc này có thể làm thay đổi biểu hiện gen trong tế bào T CD4 + bằng cách ức chế methyl hóa DNA và kích thích quá mức với kháng nguyên LFA-1 thúc đẩy hoạt động tự miễn [7].

d. Yếu tố hormon

Trong các mô hình chuột thí nghiệm, bổ sung estrogen hoặc prolactin có thể dẫn đến một kiểu hình tự miễn dịch với sự tăng trưởng các tế bào B trưởng thành tự phản ứng. Trong cuộc điều tra lớn nhất về các yếu tố nguy cơ đối với các bệnh mạn tính chủ yếu ở phụ nữ, việc sử dụng thuốc tránh thai làm tăng nguy cơ phát triển LBDHT (rủi ro cao hơn 1,9 với người không bao giờ dùng). Mang thai có thể dẫn đến đợt kịch phát của lupus nhưng điều này không phải là do sự gia tăng trong oestradiol hoặc progesterone vì trên thực tế nồng độ của các hormon này trong tháng thứ 2 và thứ 3 của thai kỳ còn thấp hơn những phụ nữ mang thai không có bệnh LBDHT [7].

1.2.2. Sinh bệnh học và cơ chế bệnh sinh của viêm thận lupus

a. Sinh bệnh học

Phản ứng miễn dịch chống lại kháng nguyên nhân nội sinh là đặc trưng của bệnh LBDHT. Các tự kháng nguyên được khởi nguồn từ các tế bào chết theo chương trình, trong đó có mảnh vụn tế bào, các axit nucleic và nucleotide. Các sản phẩm này được trình diện bởi các tế bào gai để dẫn đến các tế bào lympho T. Kích hoạt tế bào lympho T và giúp biệt hóa tế bào lympho B sản xuất tự kháng thể dẫn đến hình thành phức hợp miễn dịch lắng đọng các mô trong đó có thận.

b. Cơ chế bệnh sinh

Có hai cơ chế trong LBDHT là: cơ chế tự miễn và cơ chế viêm gây tổn thương cơ quan đích.

- Cơ chế tự miễn:

Các tế bào chết theo chương trình là nguồn gốc của các tự kháng nguyên. Các tế bào này chứa các mảnh vụn tế bào, axit nucleic kích thích sản xuất IFN- α và thúc đẩy tự miễn dịch bằng cách tự tấn công và phá hủy các tế bào thông qua kích hoạt các tế bào kháng nguyên (hình 1.2).

Trong điều kiện bình thường, hệ thống thực bào đơn nhân, đại thực bào và hệ thống bổ thể (qua C3b) có trách nhiệm loại bỏ các mảnh vụn từ tế bào chết theo chương trình khỏi hệ thống tuần hoàn. Tuy nhiên, trong bệnh LBDHT có hiện tượng tăng chết tế bào theo chương trình cộng với khiếm khuyết trong việc loại bỏ các mảnh vỡ tế bào dẫn tới tích tụ kháng nguyên nhân dẫn tới kích hoạt quá trình viêm đồng thời sửa đổi mảnh vỡ nhân dẫn tới hệ thống miễn dịch nhận biết đó là tín hiệu nguy hiểm gây ra kích hoạt tế bào lympho B sản xuất ra các tự kháng thể trung hòa tự kháng nguyên [29]. Sản xuất tự kháng thể và gắn với kháng nguyên nhân dẫn đến hình thành các phức hợp miễn dịch (PHMD), chủ yếu DNA/anti-DNA lắng đọng trong các mô, kết hợp với đáp ứng của hệ thống bổ thể gây ra tổn thương cơ quan đích trong đó điển

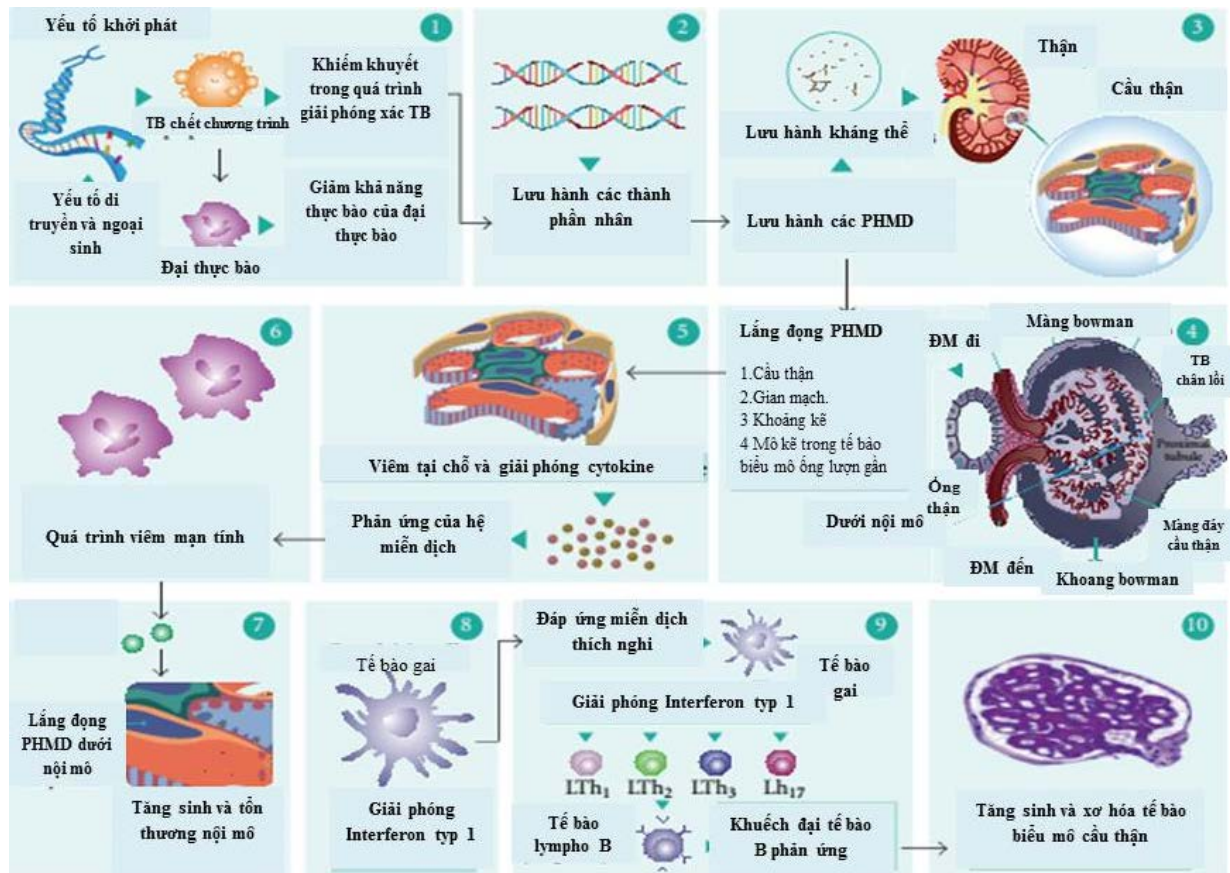
hình nhất tại cầu thận. PHMD có chứa kháng nguyên nhân được trình diện bởi tế bào gai dạng tương bào thông qua các thụ thể Fc γ -IIAr và đi vào nội bào gắn với thụ thể TLR 7/9 gắn vào màng nội mô kích hoạt yếu tố phiên mã *IRF7/5* kết quả sản xuất ra lượng lớn TNF- α và các cytokine tiền viêm khác như IL-6 [18].

- *Cơ chế viêm tổn thương cơ quan đích:*

Tổn thương thận bắt đầu bằng việc lắng đọng các PHMD gây tổn thương cầu thận, những PHMD này chủ yếu có nguồn gốc từ kháng thể kháng sợi đơn (ss) và kép (ds) DNA cũng như một số tác nhân đa phản ứng gồm kháng thể anti-Sm, anti-Histone, anti-RNP, anti-Ro/SS-A, anti-Ra/SS-B và anti-C1q [18, 30]. Một khi PHMD được lắng đọng, chúng có thể không bị thực bào bởi tế bào gian mạch và lắng đọng dưới nội mạch. Điều này dẫn tới sự di cư và xâm nhập của các bạch cầu đơn nhân (monocyte) và các bạch cầu đa nhân vào gian mạch, nội mạch. Hiện tượng này làm tăng giải phóng nhiều cytokine tiền viêm (IL-1, IL-6 và TNF α) và chemokine như MCP-1 và kích hoạt (*ICAM-1; VCAM-1*) làm tăng cường và khuếch đại phản ứng miễn dịch bẩm sinh. Hơn nữa, rối loạn điều hòa tổng hợp các cytokine như IL-4, IFN- γ , yếu tố tăng trưởng chuyển dạng (TGF), yếu tố tăng trưởng nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGF) và MPC-1 có thể chịu trách nhiệm cho sự tăng sinh gian mạch, tổn thương hình liềm và xơ hóa cầu thận tiến triển [18, 30].

Cơ chế viêm thận lupus (Hình 1.2): nguyên nhân cơ bản dẫn đến mắc LBDHT là do suy giảm đào thải các sản phẩm tế bào chết theo chương trình và suy giảm khả năng thực bào của các đại thực bào

Hình 1.2: (1) Hình thành sớm các PHMD. (2) Lưu thông PHMD ban đầu tại màng đáy cầu thận (khoảng gian mạch và mô kẽ trong các tế bào biểu mô ống lượn gần. (3) và (4) Sự lắng đọng PHMD bắt đầu phát hành các cytokine tiền viêm và chemokine, trong đó thiết lập một quá trình viêm mạn tính (5). Sự quá tải hệ thống thực bào tại khoảng kẽ (trong hệ thống miễn dịch bẩm sinh) dẫn đến PHMD lắng đọng dưới nội,



Hình 1.2. Mô tả cơ chế bệnh sinh trong viêm thận lupus [18]

tạo điều kiện cho xâm nhập bạch cầu đơn nhân gây ra tổn thương nội mô và tăng sinh (6), (7). Hệ thống miễn dịch thích ứng được kích hoạt có sự hiện diện thứ cấp của PHMD và các tế bào đuôi gai (8), sau đó kích hoạt sản xuất interferon-1 và trưởng thành, hoạt hóa và xâm nhập tế bào T dẫn đến sự khuếch đại của tế bào T helper 2 (Th2), T helper 1 (Th1) và T helper 17 (Th17) (9). Các sản phẩm tạo ra tiếp tục khuếch đại kích hoạt tế bào lympho B, đại thực bào, dẫn đến tăng sinh biểu mô cầu thận và xơ hóa (10).

1.2.3. Yếu tố di truyền trong cơ chế bệnh sinh của viêm thận lupus

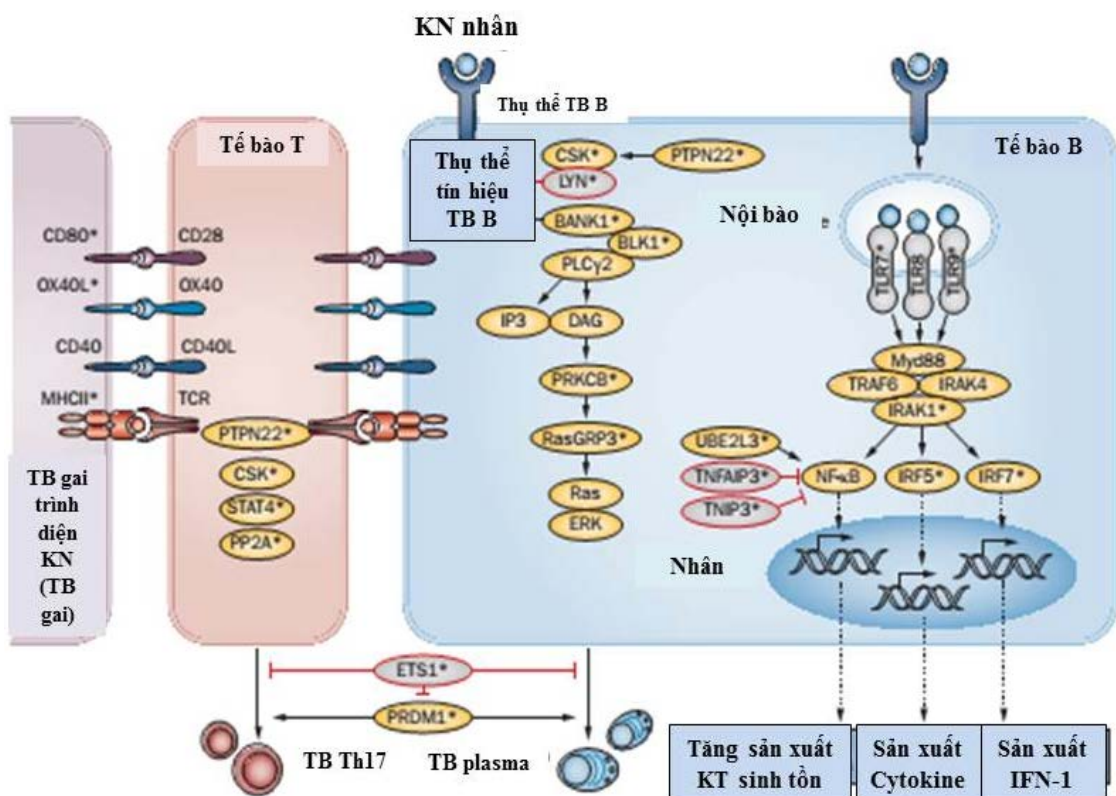
Yếu tố di truyền được chứng minh là yếu tố quan trọng trong hình thành bệnh LBDHT. Bằng chứng di truyền tham gia vào cơ chế bệnh sinh được chứng minh từ những nghiên cứu gia đình [28, 31, 32]. Phân tích yếu tố di truyền tham gia vào cơ chế bệnh sinh của LBDHT và VTL gồm 4 cơ chế chính sau.

a. Kích hoạt hệ thống miễn dịch thích ứng

- Điều biến các thụ thể tín hiệu tế bào lympho B: tập hợp các gen trong LBDHT – liên quan đến tín hiệu tế bào lympho B, hoạt động thông qua thụ thể tế bào lympho B (B-cell receptor - BCR) (hình 1.3).
- ***BANK1*** là một gen quan trọng trong con đường truyền tín hiệu, khuếch đại tín hiệu của tế bào lympho B bằng cách liên kết với Src-kinase như *LYN* hoạt hóa thụ thể *IP3*. Sự kích thích của BCR tạo điều kiện cho sự kết hợp của *BANK1* với *PLCy2*, dẫn đến kích hoạt *PLCy2*, biểu hiện của *IP3* và *DAG* và kích hoạt tiếp theo của *PRKCB* và một số gen khác liên quan đến LBDHT [33].
- ***RasGRP3*** khuếch đại Ras là phân tử phía sau nó qua tín hiệu trung gian *ERK* và *MAPK* trong các tế bào B gây tăng sinh tế bào dòng B và sản xuất tự kháng thể. *PRKCB* và *RasGRP3* được thể hiện trong các tế bào B, tế bào T, tế bào tủy xương, và các tế bào nội mô, do đó có thể đóng góp vào sự tiến triển của bệnh LBDHT thông qua các con đường khác nhau. Mặc dù các nghiên cứu di truyền về *Bank1* và *Rasgrp3* vẫn chưa được công bố rộng rãi, nhưng các dữ liệu hiện có cho thấy *PRKCB* có thể là cần thiết cho sự phát triển của LBDHT và VTL ở chuột thí nghiệm [34].
- **Ba gen trong Src tyrosine kinase** liên quan với tế bào B: *LYN*, *BLK* và *CSK*, là tập hợp Src tyrosine kinase mà có thể có vai trò trực tiếp hoặc gián tiếp ức chế tín hiệu BCR. Thực tế rằng những con chuột thiếu *LYN* phát triển quá nhạy cảm với tế bào B, liên quan đến các bệnh tự miễn. Tác dụng ức chế của *LYN* trên BCR được thực hiện thông qua chất trung gian: một phân bởi sự phosphoryl hóa và kích hoạt tiếp theo của các thụ thể bề mặt tế bào B ức chế, *CD22* và *FcGR2B*. Các thụ thể *CD22* và *FcGR2B* hoạt động thông qua SHIP và SHP-1 phosphatase và làm giảm hoạt hóa tế bào B [35]. Một chức năng của *BLK* là thúc đẩy sự tương tác giữa *BANK1* và *PLCy2* (hình 1.4). Giảm biểu hiện của *BLK* gắn liền với giảm số lượng tế

bào tiền B và các tế bào B ngoại vi. Giảm biểu hiện của *BLK* cũng có thể thúc đẩy bệnh VTL ở chuột. Thứ ba, gia đình Src kinase, *CSK*, có thể phosphoryl - muộn và điều chỉnh *LYN* [36]. Biểu hiện quá mức của *CSK* được quan sát thấy ở bệnh nhân LBDHT mang alen nguy cơ *CSK*, dẫn đến tăng phosphoryl *LYN*; hiệu ứng này được kết hợp với tăng sản xuất các kháng thể và tế bào B chuyển tiếp [37].

- ***PTPN22***: *PTPN22* tác động qua *CSK* và điều chỉnh BCR cùng với tín hiệu của thụ thể tế bào T dẫn tới kích hoạt các phân tử phía sau *AKT* ở cả tế bào B và T. Ngoài kích hoạt tế bào B, *PTPN22* cũng điều chỉnh các mức độ của tế bào T điều hòa (TREG), và ảnh hưởng đến biểu hiện của tế bào dòng tủy. Cụ thể, số lượng tuyến ức và các tế bào TREG lệ nghịch với mức độ *PTPN22* trong khi thiếu *PTPN22* giảm sản xuất IFN-1 và tăng viêm [38].



Hình 1.3. Gen liên quan đến LBDHT tác động đến miễn dịch thích ứng[9]

Sơ đồ cho thấy một số tương tác và đường tín hiệu liên quan đến gen trong LBDHT (biểu thị bằng một dấu sao) mà có khả năng ảnh hưởng đến chức năng tế bào lympho. Các mũi tên màu đen đại diện cho kích hoạt và dòng thanh đỏ không mũi tên đại diện cho sự ức chế của gen mục tiêu hoặc quá trình. Các đường đứt nét đại diện cho các phản ứng tổng hợp- sản phẩm.

- Tương tác giữa tế bào lympho B và lympho T: gen liên quan trong LBDHT có thể làm trung gian tương tác giữa tế bào lympho T và tế bào lympho B thông qua quá trình xử lý kháng nguyên mà chúng liên kết và phân tử kháng nguyên có nguồn gốc peptides tới các tế bào T hỗ trợ (Th) thông qua các phân tử MHC-II của chúng. *HLA-DR2* và *HLA-DR3*, đại diện cho hai trong số những gen đặc trưng nhất liên quan nhiều với LBDHT theo cơ chế này [39].

Các cặp phân tử đồng kích thích: *CD28- CD80*, *CD40-CD40L* và *OX40-OX40L* cũng có một chức năng quan trọng trong việc khuếch đại song song cả hai loại tế bào lympho B và T (hình 1.3). Trong số những phân tử này, *CD80* và *OX40L* có liên quan đến tính nhạy cảm với LBDHT. Tương tác giữa *OX40* và *CD123* hoặc *OX40-OX40L* trên các tế bào T đã được kích hoạt có thể dẫn đến sản xuất IL-10, tế bào T-REG [40].

- Hình thành các tế bào miễn dịch đặc hiệu (Th17 và plasma): sự hoạt hóa của tế bào B và tế bào T dẫn đến sản sinh của các tế bào gây ảnh hưởng, mà sau đó có thể gây tổn thương mô. Bộ phận tác động tế bào này bao gồm các tế bào plasma và tế bào Th17, cả hai đều có liên quan đến sinh bệnh học của VTL. Gen *ETS1* và *PRDM1* là hai yếu tố có thể điều chỉnh sự sản sinh của cả hai tế bào plasma và tế bào Th17. Bằng chứng cho thấy rằng *ETS1* mất đoạn dẫn đến bệnh LBDHT ở chuột [41]. Ngược lại, phong tỏa hoặc thiếu hụt *PRDM1* làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh LBDHT ở chuột.

Một số các gen gây bệnh VTL đã được liệt kê và nghiên cứu bao gồm các SNPs trong các gen như: *BLK*, *HLA DRB1*, *STAT4* và *OX40L*. Sự hiện diện của SNPs trong *OX40L* và mức độ biểu hiện của *OX40L* trên bề mặt của các tế bào đơn nhân máu ngoại vi có vai trò trong VTL [42].

b. Kích hoạt hệ thống miễn dịch bẩm sinh

Quá trình này liên quan nhiều hoạt động phức tạp bao gồm:

- *Điều biến tín hiệu của interferon-1 (IFN-1):*

IFN-1 là tín hiệu quan trọng trong các tế bào dòng tủy, bao gồm bạch cầu đơn nhân, tế bào đuôi gai và cũng có thể có chức năng quan trọng trong tế bào thận. Các nghiên cứu trước đây đã khẳng định rằng có cơ sở di truyền làm tăng biểu hiện của IFN-1 được tìm thấy ở bệnh nhân LBDHT. Tín hiệu thông qua thụ thể IFN-1 được quy định bởi *JAK1*, *TYK2* và biến thể *STAT* khác nhau, bao gồm *STAT4* (hình 1.5).

Một gen khác có liên quan đến LBDHT là *IKZF1*, là gen điều hòa phiên mã của *STAT4* và đa hình thái của *IKZF1* cũng có liên quan đến VTL (hình 1.4) [43]. Điều thú vị là, những bệnh nhân LBDHT có chứa SNPs nguy cơ trong *STAT4* phát triển các triệu chứng của bệnh ở độ tuổi sớm so với những bệnh nhân không mang theo những SNPs này; những bệnh nhân này cũng có nồng độ kháng thể kháng ds DNA cao và tình trạng VTL nặng hơn [8].

- *Tác động trên thụ thể Fc:*

Tác động vào thụ thể Fc miễn dịch là ba gen *FCGR2A*, *FCGR3A* và *FCGR3B* được biết đến có liên quan đến LBDHT và VTL.

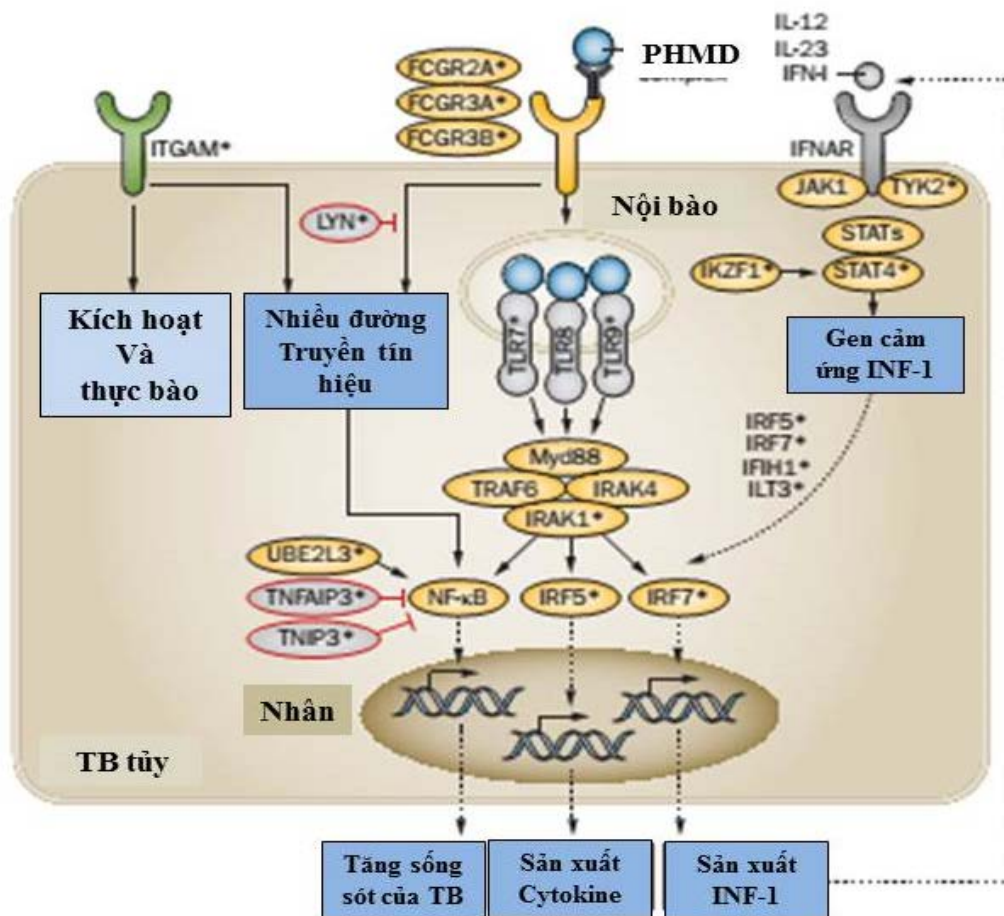
Nghiên cứu quan sát cho giả thuyết rằng giảm FcRs ảnh hưởng đến đào thải PHMD có thể là nguyên nhân dẫn tới VTL [44]. Tỷ lệ FcR không chỉ kích hoạt các tế bào dòng tủy, nhưng cũng cho phép những tế bào này thực bào PHMD. PHMD có trong LBDHT có thể chứa các kháng nguyên hạt nhân, chẳng hạn như RNA và DNA, cho phép các PHMD xâm nhập tế bào để kích hoạt TLRs nội bào như *TLR7*, *TLR8* và *TLR9* [45]. Kích hoạt các TLRs bổ

sung MYD88 và một loạt các gen khác như *IRAK4*, *IRAK1*, *TRAF6*, cùng khởi động chương trình phiên mã khác nhau, các quá trình này được điều khiển bởi *NF- κ B*, *IRF5* và *IRF7* (hình 1.4).

Các quá trình phiên mã này có chức năng quan trọng trong việc làm tăng sản xuất các cytokine tiền viêm, bao gồm IFN-1. Một số gen, bao gồm cả *TLR7*, *TLR9*, *IRAK1*, *IRF5* và *IRF7* đã được khẳng định như các gen liên quan đến LBDHT, trong đó *TLR9* và *IRF5* có liên quan trực tiếp với VTL [46].

- *Kích hoạt NF- κ B*:

Kích hoạt *NF- κ B* đã được khẳng định có liên quan đến LBDHT và VTL. *NF- κ B* có thể được điều chỉnh ức chế bởi *TNFAIP3* và *TNIP3*. SNPs nguy cơ trong *TNFAIP3*, *TNIP3* và *UBE3L3* đã chỉ ra mối liên quan với bệnh LBDHT ở người (hình 1.4) [47].



Hình 1.4. Gen liên quan LBDHT tác động đến miễn dịch bẩm sinh [9]

Sơ đồ minh họa các đường dẫn tín hiệu xảy ra trong các tế bào dòng tủy có liên quan đến gen mà có thể ảnh hưởng đến chức năng tế bào miễn dịch bẩm sinh (biểu thị bằng một dấu sao). Ba thụ thể bề mặt tế bào dòng tủy (gia đình *ITGAM*, *FCR* và *IFNAR*) được minh họa, từ đó đường truyền tín hiệu được khởi động khi xuất hiện các PHMD.

Gen *ITGAM* biểu hiện chức năng khác nhau trong điều kiện sinh lý bình thường bao gồm trung gian hoạt hóa các tế bào dòng tủy (dẫn đến sản xuất của *NFκB*, *IL6* và *TNF*), thực bào, hấp thu các PHMD và tạo điều kiện tương tác giữa các tế bào dòng tủy, tế bào lympho, tiểu cầu và tế bào nội mô [48].

b. Thúc đẩy tổn thương mô thận

Hoạt hóa tế bào B và tế bào T trong thận: hai tế bào chính trong thích ứng hệ thống miễn dịch của cơ thể là lympho B và T đã xâm nhập vào thận. Nghiên cứu trước đây đã ghi nhận sự tồn tại của cấu trúc nhớ của các trung tâm mầm và cụm tế bào lympho khác trong thận viêm của bệnh nhân bị VTL. Tất cả các gen được mô tả ở trên trong hệ thống miễn dịch thích ứng (*BANK1*, *LYN*, *BLK*, *CSK*, *PTPN22*...) có khả năng gây VTL bằng cách kích hoạt tế bào T và tế bào B trong thận.

- Kích hoạt các tế bào dòng tủy trong thận: tất cả các gen đã biết được ảnh hưởng đến tín hiệu miễn dịch bẩm sinh, đã được mô tả trong phần hệ thống miễn dịch bẩm sinh (*TLR7*, *TLR9*, *IRAK1*, *IRF5*, *IRF7*, *TNFAIP3*, *TNIP3*...) khả năng có thể ảnh hưởng đến sự phát triển VTL bằng cách kích hoạt tế bào dòng tủy trong thận. Ngoài ra, một số gen đáng chú ý là *ITGAM* khả năng có thể ảnh hưởng chọn lọc đến các tế bào dòng tủy trong chất nền gian mạch cầu thận thông qua lắng đọng PHMD tại cầu thận [49].
- Giải phóng các PHMD tại cầu thận: bằng chứng cho thấy rằng bệnh LBDHT liên quan đến tính đa hình thái di truyền có thể điều chỉnh khả năng loại bỏ PHMD tại cầu thận. SNPs liên quan trong LBDHT là

FCGR2A (*Arg131*) và *FCGR3A* (*Phe158*) có thể làm giảm ái lực gắn kết với IgG. Hơn nữa, *FCGR3B* có thể làm giảm mức độ biểu hiện các thụ thể Fc trên bề mặt tế bào [50].

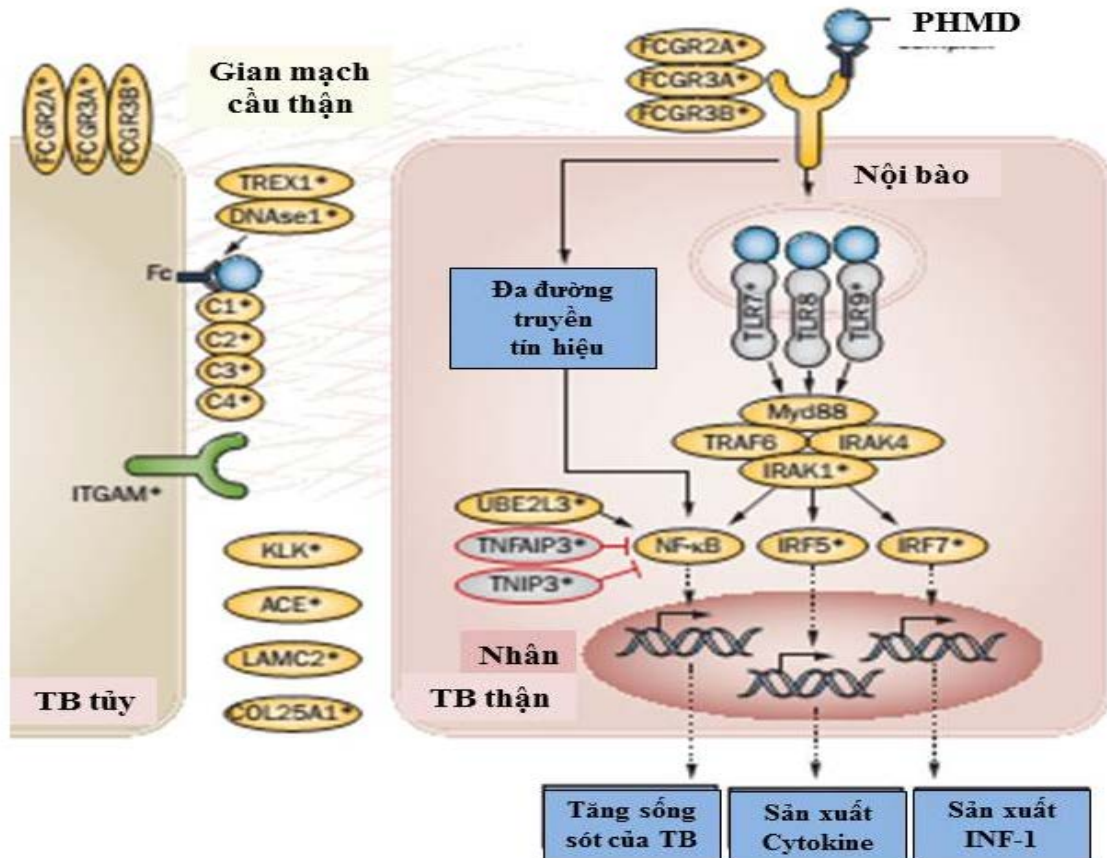
- Lắng đọng tại thận các sản phẩm từ nhân tế bào: các gen liên quan với bệnh LBDHT có thể làm tăng thêm số lượng và khả năng tiếp cận các dữ liệu di truyền từ NST nhân có sẵn để lắng đọng vào chất nền gian mạch cầu thận (hình 1.5). Bằng chứng cho vấn đề này người ta tìm thấy sự xuất hiện của kháng nguyên nhân trong chất nền gian mạch cầu thận là yếu tố tương tác với kháng thể kháng nhân tại đây [51].
- Điều tiết di truyền ở các tế bào tại thận: gen được đề xuất trong loại này có *ACE* (Angiotensin converting enzyme), các phân tử chất nền ngoại bào (*COL25A1* và *LAMC2*), *KLK* và các gen hoạt hóa các tín hiệu di truyền *INF-1*, *TLR* và *NFκB* (hình 1.5). Thận bị tổn thương do viêm thận có liên quan nhiều đến TLRs [52].

d. Tác động vào khả năng tiếp cận của các mảnh vỡ tế bào chết theo chương trình.

Các loại phân tử tham gia vào cơ chế bệnh sinh của LBDHT bao gồm các gen có thể tác động đến mức độ lưu hành tại các mô cơ quan của các sản phẩm từ tế bào chết theo chương trình hoặc các PHMD. Những gen này bao gồm *DNASE1*, *TREX1*, *FCR*, *ITGAM*, *CIQ* (và các thành phần bổ thể liên quan) và *ATG5*. Đặc biệt *ATG5* được phát hiện là gen quan trọng trong hoạt động sinh học của tế bào chân lồi. Nhiều bệnh thận liên quan đến sự mất chức năng của gen này [51].

Sơ đồ dưới đây mô tả các gen liên quan với bệnh LBDHT có thể phát huy tác dụng trên các tế bào trong thận dẫn đến VTL (biểu thị bằng một dấu sao). Bề mặt tế bào dòng tủy để các tế bào thận tác động qua các thụ thể Fc, mà hành động phối hợp với các phân tử bổ thể (C1-C4). Khi kích thích bởi một PHMD, tế bào thận có

thể khởi tạo nhiều đường dẫn tín hiệu lên đến kích hoạt NF- κ B, IRF5 và IRF7. Bằng cách này, gen phiên mã có thể được điều chỉnh, với các hiệu ứng tiếp theo trên tế bào, sản xuất cytokine và biểu hiện của IFN-1.



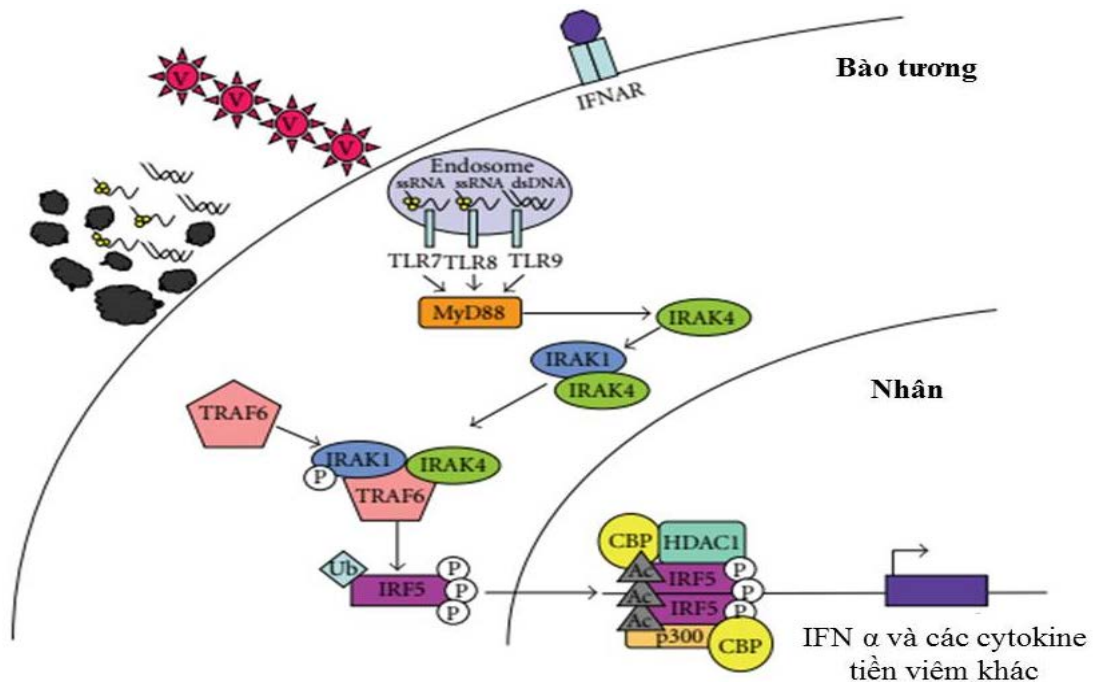
Hình 1.5. Gen liên quan đến viêm thận lupus [9]

1.2.4. Vai trò của gen STAT4, IRF5 và CDKN1A trong cơ chế bệnh sinh của lupus ban đỏ hệ thống và viêm thận lupus.

Bệnh LBDHT là một bệnh tự miễn dịch được đặc trưng bởi sự biểu hiện gen gây ra tăng quá trình sản xuất IFN-1 và sự sản sinh các kháng nguyên tự phát. Các kháng thể tự tạo thành PHMD với axit nucleic và các protein liên quan, dẫn đến viêm và kích hoạt thêm hệ thống IFN-1 và các tế bào miễn dịch dẫn đến sự hình thành và phát triển các phản ứng tự miễn dịch [53]. Trong số khoảng 50 gen được xác định có liên quan đến bệnh qua các nghiên cứu

tương quan NST thì *STAT4* và *IRF5* là những gen có liên quan không chỉ với bệnh LBDHT mà còn với một số bệnh tự miễn khác.

Cả *STAT4* và *IRF5* chủ yếu biểu hiện ở trong mô bạch huyết và bạch cầu máu ngoại vi. Trong hạch nhân *IRF5* liên kết với các dãy DNA đồng nhất được biết đến như là phần tử phản ứng kích thích interferon 9 nằm trong vùng điều chỉnh của các gen mục tiêu, như một receptor phụ thuộc cơ chất nhưng có thể có hai cấu phần protein giống nhau (homodimer) hoặc khác nhau (heterodimer) với *IRF3* hoặc *IRF7*. Khi kích hoạt, *STAT4* hình thành “homodimers” hoặc “heterodimers” với *STAT1*, *STAT3* và gắn với IFN γ hoạt hóa giống như một phân tử. Gen *STAT4* và *IRF5* có các chức năng quan trọng trong việc truyền dẫn tín hiệu trong hệ thống IFN-1. Gen *IRF5* có liên quan đến hoạt động của tế bào đuôi gai, tế bào T, tế bào B, các đại thực bào gây viêm, điều chỉnh chu trình tế bào và tế bào chết theo chương trình. Gen *STAT4* đóng vai trò quan trọng trong chức năng và sự phát triển của các tế bào chết tự nhiên và tế bào Th1 [13, 54, 55].



Hình 1.6. Mô tả hoạt động của *IRF5* trong LBDHT [13]

Mô hình hoạt động của *IRF5*: các tế bào sử dụng thụ thể toll-like là cảm biến bề mặt xác định sự hiện diện của virus, thông qua thụ thể toll like 7-8-9 (TLR 7-8-9); ngoài ra các mảnh vỡ tế bào chết theo chương trình cũng là nguồn protein hạt nhân và acid nucleic. Vật liệu hạt nhân được đưa đến bào tương kích hoạt tín hiệu TLR 7-8-9, liên kết các phối tử có liên quan, tác động lên MyD88 là một trung gian tín hiệu chính gây ra hàng loạt các phản ứng liên kết, phosphoryl hóa và vận chuyển *IRF5* vào hạt nhân và được acetyl hóa bởi CBP và p300 [14]. Những sự kiện này đã tạo ra giai đoạn cho việc sao chép IFN- α và các cytokine tiền viêm khác.

CDKN1A là gen nằm trên NST số 6 mã hóa chất ức chế chu kỳ tế bào *p21* (WAF1/Cip1) trong bệnh LBDHT. Giảm mức độ hoặc mất *p21* có liên quan đến bệnh LBDHT và VTL [14]. Gen *STAT4*; *IRF5*; *CDKN1A* là 3 trong số hơn 50 gen được một số nghiên cứu khẳng định có liên quan đến cơ chế bệnh sinh và mức độ nặng của LBDHT [11, 12, 13, 14, 15]. Trong khi *STAT4* và *IRF5* là hai gen liên quan đến quá trình tăng sản xuất Interferon type 1 và các tự kháng nguyên thì gen *CDKN1A* mã hóa chất ức chế chu kỳ tế bào [14, 16]. Những yếu tố này đều liên quan mật thiết trong cơ chế bệnh sinh của LBDHT và VTL.

1.3. Phân loại tổn thương mô bệnh học viêm thận lupus

1.3.1. Lịch sử phân loại tổn thương mô bệnh học viêm thận lupus

Sự ra đời của kỹ thuật sinh thiết thận trong những năm 1950 cộng với phương pháp nhuộm miễn dịch huỳnh quang (MDHQ) và kính hiển vi điện tử (HVĐT) vào năm 1960 là bước ngoặt quan trọng giúp các nhà khoa học hiểu rõ hơn về tổn thương mô bệnh học của thận trong VTL.

Đầu năm 1964, tổn thương cầu thận xơ hóa ổ cục bộ, tổn thương lan tỏa và tổn thương cầu thận màng đã được mô tả và phân loại riêng, tiếp đến là tổn thương gian mạch được phân loại năm 1970 [56].

Bản phân loại tổn thương VTL đầu tiên của WHO vào năm 1974 tại Mỹ và được công bố sử dụng năm 1975 (bảng 1.2). Phân loại này chỉ mô tả tổn

thương cầu thận, class I không có tổn thương được phát hiện trên hiển vi quang học (HVQH), MDHQ và HVĐT. Class II là tổn thương gian gian mạch, lắng đọng PHMD ở gian mạch, được chia thành hai phân lớp nhỏ phụ thuộc và tăng sinh tế bào gian mạch. Class III viêm cầu thận ổ, tổn thương <50% số cầu thận được quan sát và chỉ tổn thương một phần của cầu thận. Class IV viêm cầu thận tăng sinh lan tỏa, với > 50% số cầu thận có tổn thương và tổn thương lan tỏa tại mỗi cầu thận. Class V là tổn thương viêm cầu thận màng. Class VI là xơ hóa toàn bộ. Tổn thương ống kẽ thận và mạch máu không nằm trong phân loại bản đầu tiên này [1].

Cho đến năm 1982, sự phân loại của WHO đã được chỉnh sửa bởi các nghiên cứu quốc tế về bệnh thận ở trẻ em (bảng 1.3). Class I giờ chia thành 2 phân lớp nhỏ phụ thuộc vào việc phát hiện tổn thương qua HVĐT hoặc lắng đọng miễn dịch qua nhuộm MDHQ. Class III là tổn thương ổ mảnh với khái niệm tổn thương hoại tử (hoạt động) và xơ hóa. Class IV vẫn là tổn thương lan tỏa nhưng chia ra làm 4 phân lớp nhỏ: không có tổn thương hoại tử; có tổn thương hoại tử hoạt động; có tổn thương hoạt động và xơ hóa và chỉ có tổn thương xơ hóa. Class V vẫn là tổn thương màng nhưng mở rộng thêm có thể phối hợp Class III hoặc IV. Các khái niệm về tổn thương thận hoạt động và mạn tính đầu tiên giới thiệu bởi Pirani và cộng sự [57].

Điểm hoạt động và mạn tính cũng được đưa ra để hỗ trợ cho bản phân loại của WHO trong VTL bởi các nhà lâm sàng mặc dù khả năng tái lập và khả năng dự báo của nó vẫn còn nhiều tranh cãi.

Với những hiểu biết về bệnh học lâm sàng và cơ chế bệnh sinh từ khi đề xuất các bản sửa đổi năm 1982, 1995. Hội thận học quốc tế và mô bệnh học thận (ISN/RPS) đã đề xuất bản phân loại mới bảo tồn được sự đơn giản của phân loại năm 1974, giữ được các khái niệm quan trọng liên quan đến tổn thương hoạt động và mạn tính của năm 1982 và thêm vào một số thay đổi mới quan trọng liên quan đến sự khác biệt về số lượng và chất lượng của tổn thương class III và IV. Mục tiêu chính là chuẩn hóa các định nghĩa, nhấn mạnh về lâm sàng tổn thương có liên quan, có sự đồng thuận của nhiều trung

tâm cùng với các nhà lâm sàng và mô bệnh học. Khuyến cáo các tổn thương mạch máu và ống kẽ thận được đề xuất mô tả riêng trong chẩn đoán mô bệnh học. Trong tiêu chuẩn mới cũng đưa ra các tiêu chí trong xử lý bệnh phẩm sinh thiết, cắt lát bệnh phẩm 3 micron, tiêu chuẩn của mảnh sinh thiết ≥ 10 cầu thận với HVQH. MDHQ nhuộm đủ IgA, IgG, IgM, C3, C1q [56, 58].

1.3.2. Phân loại tổn thương mô bệnh học viêm thận lupus của WHO

WHO đưa ra bảng phân loại gồm 5 loại tổn thương mô bệnh học của bệnh VTL, theo thứ tự từ I đến IV tương ứng với mức độ nặng tăng dần .

Bảng 1.2. Bảng phân loại mô bệnh học viêm thận lupus theo WHO 1982 [56]

Class	Đặc điểm tổn thương
	Cầu thận bình thường
I	a Bình thường với mọi kỹ thuật b Bình thường dưới kính HVQH nhưng những lắng đọng miễn dịch quan sát thấy trên HVĐT và MDHQ
	Tổn thương gian mạch đơn thuần
II	a Giãn rộng gian mạch và/hoặc tăng sinh nhẹ tế bào gian mạch (+) b Tăng sinh tế bào gian mạch mức độ vừa (++)
	Viêm thận ổ cục bộ
III	a Có tổn thương hoại tử hoạt động b Tổn thương hoạt động và xơ hóa c Tổn thương xơ hóa
	Viêm thận tăng sinh lan tỏa (tăng sinh tế bào gian mạch, tế bào nội mạc hoặc tế bào biểu mô Bowman) và lắng đọng dưới nội mô lan tỏa.
IV	a Không có tổn thương hoại tử b Có tổn thương hoại tử c Có tổn thương hoại tử và xơ hóa d Tổn thương xơ hóa
	Viêm thận màng
V	a Viêm thận màng đơn thuần b Viêm thận màng phối hợp (II, III, IV)

1.3.3. Phân loại tổn thương mô bệnh học viêm thận lupus theo ISN/RPS 2003 và bảng tính điểm hoạt động/mạn tính theo NIH

a. Một số khái niệm tổn thương cơ bản trong viêm thận lupus

- Tổn thương lan tỏa (Diffuse): tổn thương liên quan đến tất cả hoặc gần như tất cả số cầu thận ($\geq 50\%$ số cầu thận được quan sát).
- Tổn thương dang ổ (Focal): tổn thương liên quan đến một số cầu thận $\leq 50\%$ số cầu thận được quan sát.
- Tổn thương toàn bộ (Global): tổn thương liên quan đến $\geq 50\%$ của một cầu thận.
- Tổn thương cục bộ (Segmental): tổn thương $\leq 50\%$ của một cầu thận.
- Kính hóa (Hyalin hóa): chất không cấu trúc, không có tế bào (bản chất là glycoprotein+ lipid).
- Xơ hóa: một dạng tổn thương chứa chất xơ (do tăng sinh chất nền gian mạch và đông đặc, thoái hóa của màng đáy) hoặc sợi collagen.
- Karyorrhexis: mảnh vụn nhân vỡ, nhân tan, nhân đông.
- Hoại tử: các mảnh vụn của nhân vỡ và/hoặc đứt gãy của màng đáy kết hợp với sự có mặt của chất nền giàu fibrin.
- Liềm tế bào/ tế bào xơ/ xơ: tăng sinh tế bào ngoài mao mạch trên 2 hàng tế bào làm lấp đầy ít nhất 1/4 chu vi vỏ cầu thận, hoặc liềm tế bào kết hợp chất xơ, hoặc chỉ liềm xơ nằm trong khoang Bowman.
- Tăng sinh tế bào gian mạch: có thể tăng sinh tế bào gian mạch hay tăng sinh tế bào biểu mô. Bình thường mỗi khoang gian mạch chỉ có từ 1 đến 3 tế bào. Khi có trên 3 tế bào trong một khoang gian mạch thì được coi là có tăng sinh tế bào gian mạch. Cùng với tăng sinh tế bào có thể có tăng sinh chất mầm gian mạch. Tăng sinh tế bào cũng có thể là tăng sinh biểu mô Bowman tạo thành liềm tế bào.
- Tăng sinh tế bào nội mao mạch: tăng số lượng tế bào nội mô mao mạch cầu thận, tế bào gian mạch và thâm nhiễm tế bào viêm, gây ra hẹp lòng mao mạch cầu thận.

- Thay đổi màng đáy: màng đáy dày lên có thể do nhiều nguyên nhân: lắng đọng phức hợp miễn dịch dưới biểu mô (hình ảnh gai, hốc) tạo lớp màng đáy tân tạo hoặc do bào tương tế bào gian mạch đổi chỗ vào khu vực dưới nội mô (hình ảnh đường viền kép - double contour).
- Wireloop: lắng đọng phức hợp miễn dịch dưới nội mô gây dày thành mạch hình “dấu phẩy” và dương tính với nhuộm H&E.
- Huyết khối hyaline: dạng chất đặc đồng nhất ưa eosin nằm trong lòng mạch mà bản chất trên nhuộm miễn dịch huỳnh quang (MDHQ) chứa các lắng đọng miễn dịch.
- Xơ hóa cầu thận: thể có xơ hoá toàn bộ hay một phần cầu thận, xơ dính hoặc liền xơ.
- Tổn thương ống thận: thoái hóa tế bào biểu mô, hoại tử, teo.
- Tổn thương mô kẽ: mô kẽ có thể bị biến đổi: xâm nhập viêm hoặc xơ hóa mô kẽ.
- Tổn thương mạch máu: hyalin hóa, viêm mạch máu, viêm mạch hoại tử, xơ hóa.

b. Phân loại tổn thương viêm thận lupus theo ISN/RPS 2003

Đặc điểm tổn thương mô bệnh học thận trong VTL phân loại theo ISN/RPS 2003 được mô tả chi tiết như sau:

- Class I: cầu thận bình thường trên HVQH nhưng có lắng đọng miễn dịch gian mạch trên HVHQ và/hoặc HVĐT. Các lắng đọng miễn dịch gian mạch thường nhỏ và có thể phân bố cục bộ hoặc toàn bộ. Class I trong phân loại của ISN/RPS tương ứng với IIa 1974 và IIb 1982 [56].
- Class II: tăng sinh tế bào gian mạch mọi mức độ ở vị trí cách xa cực mạch và/hoặc mở rộng chất nền gian mạch. Tăng sinh gian mạch thường nhẹ đến vừa ít khi nặng. Có thể có lắng đọng PHMD dưới nội mô hoặc dưới biểu mô trên HVHQ hoặc HVĐT. Tổn thương ống thận, mô kẽ và mạch máu thường chỉ tối thiểu trong VTL class II.

- Class III: viêm thận lupus ổ, bao gồm tổn thương tăng sinh nội hoặc ngoài mao mạch toàn bộ hoặc cục bộ chiếm ít hơn 50% tổng số cầu thận. Tăng sinh nội mao mạch thường chỉ ổ và cục bộ hơn là toàn bộ. Thường có lắng đọng dưới nội mô ổ cùng với có hoặc không có biến đổi gian mạch. Tổn thương có thể hoạt động hoặc mạn tính. Những trường hợp có cả hoạt động và mạn tính ở bất cứ tỉ lệ nào được phân loại là class III(A/C).
- Class IV: class này được chia nhỏ thành VTL cục bộ lan tỏa (class IV-S) khi >50% số cầu thận có tổn thương cục bộ, và VTL toàn bộ lan tỏa (class IV-G) khi >50% số cầu thận có tổn thương toàn bộ. Class IV-S đặc trưng bởi tăng sinh nội mao mạch cục bộ làm hẹp lòng mạch có hoặc không có hoại tử, và có thể có sẹo xơ ở khu vực tương ứng. Class IV-G đặc trưng bởi tăng sinh mao mạch-gian mạch, nội mao mạch hoặc ngoài mao mạch toàn bộ lan tỏa hoặc wire-loop lan tỏa. Tương tự class III, khi lắng đọng dưới biểu mô thấy >50% diện tích bề mặt cầu thận trên một lát cắt ngang và ở ít nhất 50% số cầu thận thì chẩn đoán kết hợp giữa class IV và class V – VTL màng được chấp thuận.
- Class V: tổn thương lắng đọng dưới biểu mô liên tiếp cục bộ hoặc toàn bộ có hoặc không có biến đổi gian mạch. Ở giai đoạn sớm có thể không thấy dày quai mao mạch trên HVQH, nhưng vẫn có thể thấy lắng đọng PHMD dưới biểu mô trên HVQH hoặc HVĐT. Giai đoạn tiếp theo có thể thấy gai (spike) hoặc hốc (lucency) trên màng đáy ở tiêu bản nhuộm bạc hoặc màu đỏ trên màng đáy màu xanh với nhuộm Trichrome masson. Ở giai đoạn muộn có thể thấy màng đáy dày lên ngay tiêu bản nhuộm H&E và PAS ở HVQH. Phần lớn tổn thương class V có biểu hiện biến đổi gian mạch (tăng sinh tế bào và/hoặc lắng đọng PHMD). Nếu có bất cứ tổn thương dạng hoạt động nào cần chẩn đoán phối hợp với class III/IV. Tuy nhiên, nếu có tổn thương mạn tính thì không chẩn đoán phối hợp class III/IV vì class V có thể chuyển thành xơ hóa mạn tính tiến triển.

- Class VI: xơ hóa tiến triển với >90% số cầu thận là xơ hóa toàn bộ, không có tổn thương hoạt động nào còn sót lại. Có thể còn sót lại một số tổn thương như tăng sinh tế bào gian mạch, dày màng đáy, liền xơ cũ... thông thường phối hợp với các tổn thương mạn tính khác như: teo ống thận, xơ hóa mạch máu hay xơ hóa mô kẽ.

Bảng phân loại năm 2003 đã khắc phục được một số hạn chế của bản phân loại của WHO, các định nghĩa tiêu chuẩn hóa rõ ràng, nhấn mạnh được sự tương quan giữa hình ảnh tổn thương mô học và bệnh cảnh trên lâm sàng đem lại sự đồng thuận của các nhà mô bệnh học và các nhà lâm sàng.

1.4. Đợt kịch phát của lupus ban đỏ hệ thống

1.4.1. Khái niệm đợt kịch phát của lupus ban đỏ hệ thống

Lupus ban đỏ hệ thống là bệnh lý diễn biến phức tạp, xen kẽ đợt ổn định là các đợt hoạt động (đợt kịch phát, đợt cấp) của bệnh. Khái niệm về đợt kịch phát của LBDHT vẫn còn chưa thực sự được thống nhất. Rất nhiều định nghĩa đã được đề xuất dựa trên sự thay đổi của các chỉ số đánh giá hoạt tính bệnh, tuy nhiên, hiện vẫn chưa có được một định nghĩa thống nhất và sự đồng thuận về các yếu tố cấu thành một đợt cấp của bệnh. Nghiên cứu của Petri và cộng sự (1991) đã định nghĩa đợt cấp LBDHT xảy ra khi có tăng PGA ≥ 1 [59]. Một tác giả khác là Gordon lại đánh giá đợt cấp LBDHT dựa vào sự thay đổi của chỉ số BILAG, trong đó, đợt cấp nặng được định nghĩa là sự tiến triển thành BILAG A từ các mức B, C, D hoặc E ở bất kỳ hệ cơ quan nào. Đợt cấp trung bình là sự xuất hiện mới của BILAG B ở bất kỳ hệ cơ quan nào từ các mức C, D hoặc E trước đó [60]. Dựa vào sự thay đổi chỉ số SLEDAI, Gladman và cộng sự chia mức độ hoạt động của LBDHT thành 5 mức: ổn định, hoạt động nhẹ nhưng không thay đổi trong quá trình điều trị, hoạt động nhẹ có cải thiện sau điều trị, hoạt động dai dẳng và đợt cấp. Cũng theo nhóm tác giả này, khi điểm SLEDAI tăng > 3 là có đợt cấp. Chỉ số SELENA-

SLEDAI còn đưa ra các định nghĩa sâu hơn về đợt cấp mức độ nhẹ/vừa và đợt cấp nặng [61].

1.4.2. Thang điểm SLEDAI trong đánh giá đợt kịch phát của lupus ban đỏ hệ thống

Trong gần 40 năm qua, có tới hơn 60 chỉ số được các nhà lâm sàng đề xuất đưa vào đánh giá mức độ hoạt động của LBDHT và trong số đó một số thang điểm đã được chuẩn hóa để đưa vào áp dụng trên lâm sàng như: SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), BILAG (British Isles Lupus Assessment Group), SLAM (Systemic Lupus Activity Measure), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) và LAI (Lupus Activity Index). Các chỉ số này đều có những ưu điểm nổi bật và có sự tương quan khá chặt chẽ với nhau, tuy nhiên, mỗi chỉ số cũng đều có những hạn chế riêng [6].

Phiên bản đầu tiên của thang điểm SLEDAI được Trường đại học Toronto đưa ra vào năm 1992 [62]. Chỉ số này đánh giá 24 đặc điểm của các hệ thống cơ quan khác nhau, điểm số được ghi nhận dựa vào sự có mặt hoặc không có mặt của các triệu chứng tại thời điểm đánh giá hoặc trong vòng 10 ngày trước đó, tổng điểm trong khoảng từ 0 đến 105 (trong thực tế rất ít bệnh nhân đạt chỉ số SLEDAI > 45 điểm). Đây là một chỉ số tương đối đơn giản, dễ khảo sát và phản ánh được tổng thể tình trạng hoạt động bệnh. Chỉ số SLEDAI bao gồm cả các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng, trong đó có các xét nghiệm miễn dịch bao gồm nồng độ C3, C4 bổ thể và kháng thể kháng anti-dsDNA [62, 63].

Nhiều nghiên cứu đã khẳng định SLEDAI là một công cụ có giá trị và độ nhạy cao trong việc đánh giá mức độ hoạt động của LBDHT [6, 63]. Mức độ hoạt động của bệnh được phân loại theo phiên bản SLEDAI đầu tiên như sau:

- Không hoạt động SLEDAI = 0
- Hoạt động nhẹ SLEDAI = 1-5

- Hoạt động trung bình SLEDAI = 6-10
- Hoạt động cao SLEDAI = 11-19
- Hoạt động rất cao SLEDAI \geq 20

SELENA- SLEDAI là một phiên bản mới của SLEDAI được chỉnh sửa và sử dụng trong nghiên cứu Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment (nghiên cứu SELENA) năm 1996. SELENA-SLEDAI đánh giá tổng thể sự hoạt động của bệnh LBDHT dựa vào sự cho điểm tương ứng với 8 hệ thống cơ quan bị tổn thương của bệnh, bao gồm: hệ thần kinh trung ương (8 điểm), mạch máu (8 điểm), cơ xương khớp (4 điểm), tiết niệu (4 điểm), thanh mạc (2 điểm), miễn dịch (2 điểm), tế bào máu ngoại vi và triệu chứng toàn thân (1 điểm). Đây hiện là một trong những phiên bản SLEDAI được sử dụng rộng rãi nhất trong các nghiên cứu lâm sàng [6, 62, 63].

SELENA-SLEDAI cũng đưa ra những định nghĩa mới về đợt cấp của bệnh dựa vào sự thay đổi số điểm SLEDAI, sự xuất hiện hoặc nặng lên của một số triệu chứng, yêu cầu phải thay đổi điều trị cũng như đánh giá của các chuyên gia [64].

- Bệnh ổn định: khi chỉ số SELENA-SLEDAI thay đổi < 3 điểm.
- Đợt cấp nhẹ và trung bình: khi có một trong các điều kiện sau:
 - + Điểm của SELENA-SLEDAI tăng ≥ 3 nhưng tổng điểm ≤ 12 .
 - + Một số đặc điểm mới xuất hiện hoặc bị nặng lên: ban dạng đĩa, da nhạy cảm ánh sáng, các ban đỏ khác do LBDHT (viêm mạch da hoặc bông nước do lupus), loét niêm mạc mũi, họng, viêm màng phổi, viêm màng ngoài tim, viêm khớp, sốt không do nhiễm trùng.
 - + Phải tăng liều điều trị corticoid tương đương prednisolon $\leq 0,5$ mg/kg/ngày.
 - + Phải phối hợp thêm NSAID hoặc hydroxychloroquine nhưng không tăng liều corticoid.

- Đợt cấp mức độ nặng: khi có một trong các điều kiện sau:
 - + Tổng điểm SLEDAI > 12.
 - + Một số tổn thương cơ quan mới xuất hiện hoặc bị nặng lên: tổn thương thần kinh trung ương, viêm mạch, viêm cầu thận, viêm cơ, giảm tiểu cầu (số lượng tiểu cầu < 60 G/l), thiếu máu tan máu: nồng độ Hb < 70g/l hoặc giảm > 30g/l trong vòng 2 tuần.
 - + Phải tăng liều điều trị corticoid tương đương prednisolon > 0,5 mg/kg/ngày hoặc phối hợp thêm thuốc ức chế miễn dịch khác như cyclophosphamide, azathioprine...
 - + Phải nhập viện điều trị do đợt cấp của LBDHT.

1.4.3. So sánh các thang điểm trong đánh giá độ hoạt động của lupus ban đỏ hệ thống

Mặc dù các thang điểm đánh giá độ hoạt động của LBDHT đều đã được chấp thuận và áp dụng trong lâm sàng nhiều năm qua, tuy nhiên giữa chúng cũng có sự khác biệt không nhỏ (bảng 1.4) và việc áp dụng thang điểm nào lại phụ thuộc vào từng bác sĩ lâm sàng. Mỗi công cụ đều có những ưu và nhược điểm riêng, ví dụ công cụ có khoảng thời gian ngắn thì thích hợp đánh giá ở những bệnh nhân có thời gian thăm khám dày, bệnh nhân cần đánh giá nhanh để có những xử trí cấp cứu.

Độ nhạy với các thay đổi hoạt động của bệnh: theo kết quả từ một nghiên cứu đánh giá đồng thời khả năng phát hiện các thay đổi hoạt động của LBDHT với các chỉ số BILAG, SLEDAI và SLAM, cả 3 chỉ số này đều phát hiện được sự khác biệt giữa các bệnh nhân ở những mức độ hoạt động bệnh khác nhau, trong đó, SLEDAI phát hiện được sự thay đổi giữa các lần khám tốt hơn 2 chỉ số còn lại [65]. Một nghiên cứu khác của Fortin và cộng sự theo dõi 96 bệnh nhân định kỳ hàng tháng trong 5 tháng với các chỉ số SLAM-R, SLEDAI và PGA [61].

Bảng 1.3. So sánh các thang điểm đánh giá độ hoạt động của LBDHT [62]

Đặc điểm so sánh	SLEDAI	SLAM-R	LAI	ECLAM	BILAG
Số mục đánh giá	24	30	14	30	86
Số hệ thống cơ quan	9	9	8	10	8
Thời gian đánh giá	10 ngày	28 ngày	14 ngày	28 ngày	28 ngày
Tính điểm	Điểm tổng thể	Điểm tổng thể	Điểm tổng thể	Điểm tổng thể	Điểm từng hệ cơ quan/ Điểm tổng thể
Cho điểm theo mức độ biểu hiện	Không	Không	Không	Tồn thương da và thận	Có
Đánh giá khách quan/chủ quan	Khách quan	Cả hai	Cả hai	Cả hai	Cả hai
Mức quan trọng khác nhau của các biểu hiện	Có	Có	không	Có	Không
Thông số miễn dịch	Có	Không	Có	Có	Không
Đánh giá mức độ nặng	Không	Có	Có	Không	Có

Cùng mục đích với các nghiên cứu trên, Ward và cộng sự đã tiến hành theo dõi 23 bệnh nhân LBDHT trong thời gian 40 tuần, với khoảng cách khám 2 tuần một lần và đánh giá đồng thời các chỉ số SLEDAI, ECLAM, BILAG, SLAM và LAI ở mỗi lần khám [6].

Đánh giá đáp ứng với điều trị: rất nhiều định nghĩa đã được đề xuất dựa trên sự thay đổi sau điều trị của các chỉ số đánh giá hoạt tính của bệnh, mỗi công cụ đều đưa ra định nghĩa riêng về đáp ứng điều trị. Ví dụ, với chỉ số BILAG, đáp ứng với điều trị được định nghĩa là sự thuyên giảm mức độ hoạt động của bệnh từ mức A, B về các mức C, D ở tất cả các hệ thống cơ quan và không xuất hiện thêm các điểm BILAG A, B mới. Đáp ứng một phần là sự

giảm mức độ hoạt động của bệnh từ mức BILAG A xuống các mức thấp hơn nhưng tồn tại kéo dài hoặc xuất hiện mới ít nhất một hệ cơ quan có điểm BILAG B trong quá trình điều trị.

Để xác định mức thay đổi số điểm hoạt động có ý nghĩa lâm sàng của 6 chỉ số đánh giá hoạt động LBDHT là BILAG, SLEDAI, SLAM-R, ECLAM, SELENA-SLEDAI, hội Khớp học Mỹ đã tiến hành một nghiên cứu phân tích các dữ liệu được thu thập từ 310 bệnh nhân LBDHT và sự đánh giá của 88 chuyên gia về LBDHT. Kết quả cho thấy, với 70% đồng thuận của các chuyên gia, mức giảm số điểm được cho là sự cải thiện độ hoạt động bệnh có ý nghĩa lâm sàng với từng chỉ số như sau: BILAG = 7, SLEDAI = 6, SLAM-R = 4, ECLAM = 3, SELENA-SLEDAI = 7. Trong khi đó, mức tăng số điểm của từng chỉ số cho thấy bệnh nặng lên như sau: BILAG và SELENA-SLEDAI = 8, SLAM-R = 6, ECLAM = 4 [66].

1.5. Điều trị lupus ban đỏ hệ thống và viêm thận lupus

1.5.1. Dự phòng

Do cơ chế khởi phát bệnh có liên quan đến tiếp xúc với tia cực tím, nhiều nghiên cứu đã chứng minh sự thay đổi da người bệnh sau khi tiếp xúc với tia UVA. Khuyến cáo sử dụng các loại kem chống tia UV và mặc quần áo bảo vệ đối với người bệnh khi có nguy cơ tiếp xúc với tia UV.

Nicotin cũng là một nhân tố kích hoạt bệnh, không chỉ đơn thuần nó làm giảm tác dụng của thuốc chống sốt rét trong điều trị LBDHT thì người bệnh cũng nên dừng hút thuốc lá vì nhiều lợi ích khác.

1.5.2. Điều trị cơ bản

Các khuyến cáo trong điều trị VTL đã được nhiều tổ chức đưa ra : hiệp hội thấp khớp học Mỹ (ACR); hiệp hội liên hiệp châu Âu về thấp khớp và thận-lọc máu (EULAR); KDIGO... Tuy nhiên, sinh thiết thận vẫn là tiêu chuẩn vàng để đánh giá tình trạng bệnh hướng điều trị cho bệnh nhân cũng như tiên lượng.

Với VTL class I và II là những tổn thương thận nhẹ, các khuyến cáo chỉ cần điều trị corticosteroid đường uống ngoại trừ một số trường hợp có tổn thương đa cơ quan.

Viêm thận lupus class V thường có phối hợp với tổn thương tăng sinh (class III hoặc IV), trong trường hợp này phác đồ điều trị tương tự như trong VTL class III/IV. Điều trị VTL class V đơn thuần vẫn còn nhiều tranh cãi vì suy giảm chức năng thận thường chậm hơn và tiên lượng lâu dài tốt hơn. Corticosteroid vẫn là lựa chọn chính trong điều trị VTL class V mặc dù kết quả vẫn chưa được chứng minh đầy đủ bằng các nghiên cứu đối chứng. Hầu hết các hiệp hội đồng thuận việc sử dụng phối hợp thêm một loại thuốc ức chế miễn dịch khác phối hợp thêm trong VTL class V với protein niệu 24h >1gr, tuy vậy vẫn chưa có nhiều báo cáo về hiệu quả của phác đồ này so với sử dụng corticosteroid đơn thuần. Trong VTL class V, điều trị phác đồ tấn công bằng truyền CYC hay MMF (2-3gr/ngày) hoặc AZA cho kết quả tốt nhưng Cyclosporin A và tacrolimus cũng cho kết quả tương tự và ít độc tính hơn [67]. ACR cũng khuyến cáo sử dụng Prednisolone (0,5mg/kg/ngày) kết hợp với MMF (2-3gr/ngày) trong điều trị tấn công VTL class V đơn thuần và có protein niệu kiểu HCTH [67].

Viêm thận lupus xơ hóa (class VI) cần phải can thiệp điều trị thay thế, các thuốc ức chế miễn dịch cần cân nhắc tiếp tục điều trị cho bệnh nhân với các biểu hiện khác ngoài thận.

Với VTL class III/IV là một tổn thương nặng và thường gặp nhất cần phải điều trị tích cực và sớm. Phần lớn các hiệp hội về thận và lupus đều đồng thuận điều trị nhóm bệnh nhân này thành 2 giai đoạn: giai đoạn tấn công và giai đoạn duy trì [67].

1.5.3. Điều trị tấn công

- **Glucocorticoid:** liều khuyến cáo sử dụng trong giai đoạn tấn công bệnh là 1-2mg/kg/ngày dành cho những bệnh nhân nặng, có tổn thương thận, thần kinh, tâm thần, viêm mạch hệ thống..., ngoài ra liều bolus truyền tĩnh mạch

Methylprednisolone cũng được khuyến cáo sử dụng trong giai đoạn này là 1000mg/1,73m² da hoặc 15-30mg/kg/ngày trong 3 ngày liên tiếp sau đó là sử dụng đường uống prednisolone 1mg/kg/ngày giảm dần theo đáp ứng lâm sàng có thể kéo dài 6 đến 12 tháng hoặc hơn [67].

- **Cyclophosphamide**: là tác nhân alkyl hóa gây độc tế bào qua liên kết chéo giữa DNA và protein liên quan làm ức chế sao chép DNA dẫn đến chết tế bào. Liều truyền tĩnh mạch là 0,5-1gr/m² da/1 tháng và áp dụng trong 6 tháng. Đây là liệu pháp ức chế miễn dịch đầu tay được khuyến cáo bởi các nghiên cứu ngẫu nhiên hơn là việc sử dụng glucocorticoids đơn độc. Tác dụng phụ chủ yếu của cyclophosphamide bao gồm nhiễm trùng nặng, rụng tóc, bệnh ác tính (u lympho, ung thư bàng quang) và vô sinh.
- **Mycophenolate mofetil**: là chất ức chế nghịch enzyme inosine monophosphate dehydrogenase, làm giảm tổng hợp purin (guanosine) và ức chế tăng sinh tế bào lympho B và T. Liều khuyến cáo sử dụng là từ 2gr-3gr/ngày. Tác dụng phụ chủ yếu của mycophenolate mofetil bao gồm đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy nhẹ đến trung bình, ức chế tủy xương và nhiễm trùng cơ hội.
- **Các chất ức chế calcineurin**: cyclosporin A và tacrolimus là tác nhân ức chế calcineurin đặc hiệu tế bào T ngăn chặn hoạt hóa tế bào T hỗ trợ do đó ức chế phiên mã của các gen kích hoạt sớm interleukin (IL)-2 và ức chế các tế bào sản xuất yếu tố hoại tử u- α (TNF- α), IL-1 β , IL-6 và kìm hãm sự tăng sinh tế bào lympho. Ngoài ra, gần đây cyclosporin A còn được chứng minh làm ổn định các khung actin của tế bào podocyte dẫn đến bảo vệ tính toàn vẹn màng lọc cầu thận [68].
- **Azathioprin**: sau khi uống được chuyển thành 6-mercapopurin, đối kháng chuyển hóa nhân purin và có thể ức chế tổng hợp DNA, RNA và protein. . Azathioprin là thuốc điều trị cổ điển sử dụng trong điều trị duy trì LBDHT nhẹ và trung bình với liều 2-2,5mg/kg/ngày (không quá 150mg/ngày) dung nạp tốt và ít tác dụng phụ.

- **Lọc/thay huyết tương** trong điều trị LBDHT giai đoạn kịch phát vẫn còn nhiều tranh cãi về hiệu quả. Vai trò của lọc/thay huyết tương dường như chỉ giới hạn trong điều trị VTL có phối hợp với xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP); hội chứng kháng phospholipid và có thể chỉ định trong trường hợp LBDHT kháng trị với tổn thương não và tổn thương thận tăng sinh hình liềm trên sinh thiết. Liều chỉ định là 3-5 lần thậm trí kéo dài hơn phụ thuộc vào đáp ứng trên lâm sàng và sinh hóa.

1.5.4. Điều trị duy trì

Phác đồ điều trị duy trì VTL sử dụng thuốc ức chế miễn dịch dài ngày hơn nhưng với liều thấp hơn. Mục đích của điều trị duy trì là kiểm soát hoạt tính của bệnh, giảm thiểu khả năng tái phát bệnh và ngăn chặn dẫn đến tổn thương xơ hóa đồng thời hạn chế độc tính ngắn hạn và lâu dài của thuốc. Điều trị corticosteroids liều thấp hàng ngày hoặc cách ngày trong nhiều năm là cần thiết. Trước đây, azathioprin được sử dụng rộng rãi để điều trị duy trì LBDHT, tuy nhiên trong những năm gần đây mycophenolate mofetil nổi lên như một thuốc có hiệu quả và an toàn hơn trong điều trị duy trì với tỷ lệ sống sót và an toàn hơn [69].

Thuốc chống sốt rét: cơ chế tác dụng của thuốc là có thể ức chế chức năng nội bào bằng cách tăng nồng độ PH nội bào làm phá vỡ các phân tử MHC lớp II, ngăn chặn quá trình xử lý và trình diện kháng nguyên. Ngoài ra thuốc còn ức chế kích hoạt các thụ thể Toll-like nội mô dẫn đến ức chế điều hòa bài tiết INF- α , giảm kích thích tế bào T CD4+ và giảm sản xuất các cytokine tiền viêm như IL-1; IL-2; IL-6 và TNF. Thuốc sốt rét cũng có tác dụng kháng tiểu cầu nhẹ và chống huyết khối ở bệnh nhân LBDHT có kháng thể kháng phospholipid...[56]. Có thể gặp một số tác dụng phụ như: rối loạn tiêu hóa, đau đầu, độc tính trên võng mạc và hiếm gặp các tác dụng phụ trên thần kinh. Do vậy, khuyến cáo bệnh nhân cần kiểm tra định kỳ đáy mắt 6-12 tháng/1 lần.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Được chia thành 2 nhóm:

- Nhóm bệnh: là 152 bệnh nhân VTL được chẩn đoán và điều trị tại khoa Thận-Tiết niệu Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2014 đến tháng 02/2017.
- Nhóm chứng: là 76 người khỏe mạnh được lựa chọn theo tiêu chuẩn để phân tích đa hình thái gen *STAT4*, *CDKN1A* và *IRF5*.

2.1.1. Nhóm bệnh

a. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Tiêu chuẩn chẩn đoán LBDHT: theo tiêu chuẩn SLICC 2012. Các bệnh nhân được chẩn đoán LBDHT khi có đủ ≥ 4 tiêu chuẩn (có ít nhất 1 tiêu chuẩn lâm sàng và 1 tiêu chuẩn cận lâm sàng) [25, 26].
- Tiêu chuẩn chẩn đoán VTL: bệnh nhân được chẩn đoán LBDHT có protein niệu $\geq 0,5g/24$ giờ, có thể có hồng cầu niệu hoặc suy thận đi kèm.
- Tiêu chuẩn mô bệnh học:
 - + Bệnh nhân chẩn đoán VTL được sinh thiết thận, tiêu bản được nhuộm đầy đủ 4 phương pháp là H&E; PAS; bạc Jones Methenamine; Masson Tricrome và nhuộm miễn dịch huỳnh quang (MDHQ).
 - + Mảnh nhuộm hiển vi quang học (HVQH) đảm bảo đủ 10 cầu thận trở lên, phân loại theo ISN/RPS 2003 [56].
 - + Mảnh nhuộm MDHQ ít nhất có 01 cầu thận để đánh giá.
- Tất cả 152 bệnh nhân được lấy máu phân tích tính đa hình thái của gen *STAT4*; *CDKN1A* và *IRF5*. Mẫu máu lấy phân tích gen trước thời điểm bệnh nhân được xử trí can thiệp truyền các chế phẩm máu.
- Được giải thích và đồng ý tham gia nghiên cứu.

b. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Bệnh nhân < 15 tuổi.
- Chống chỉ định với sinh thiết thận (rối loạn đông máu; giảm tiểu cầu, có một thận duy nhất...).
- Mảnh sinh thiết HVQH < 10 cầu thận.
- Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Nhóm chứng

Chọn những người khỏe mạnh, gia đình không có ai mắc bệnh LBDHT. Nhóm chứng được hỏi bệnh, thăm khám và làm xét nghiệm (creatinin máu, tổng phân tích nước tiểu) để loại trừ có bệnh lý thận. Các đối tượng lựa chọn vào nhóm chứng được tiến hành lấy máu toàn phần phân tích gen *STAT4*; *CDKN1A* và *IRF5* tương tự như nhóm bệnh nhân VTL.

Lựa chọn nhóm chứng bao gồm:

- Nhóm 1: nhân viên y tế khoa Thận-Tiết niệu tham gia khám sức khỏe định kì tại Y tế cơ quan.
- Nhóm 2: đối tượng khám sức khỏe tại phòng tái khám khoa Thận-Tiết niệu Bệnh viện Bạch Mai.
- Nhóm 3: những người hiến thận cho bệnh nhân ghép thận tại khoa Thận-Tiết niệu Bệnh viện Bạch Mai.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp mô tả cắt ngang có đối chứng. Tất cả các bệnh nhân được tiến hành nghiên cứu theo các bước thống nhất với mẫu bệnh án.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \times \frac{\{1/(p_1 \times (1-p_1)) + 1/(p_0 \times (1-p_0))\}}{(\ln(1-\epsilon))^2}$$

Trong đó:

- $p_1 = 0,48$: Tỷ lệ các cá thể có kiểu gen (C/G + G/C) trong nhóm bệnh từ nghiên cứu của Piotr Piotrowski và cộng sự (2012).
- $p_0 = 0,37$: Tỷ lệ các cá thể có kiểu gen (C/G + G/C) trong nhóm chứng từ nghiên cứu của Piotr Piotrowski và cộng sự (2012).
- $\epsilon = 0,22$: Mức độ chính xác mong muốn (chênh lệch cho phép giữa tỷ suất chênh OR thực của quần thể với OR thu được từ mẫu).
- α : Mức ý nghĩa thống kê (Chọn $\alpha = 0,2$ ứng với độ tin cậy 80% thay vào bảng ta được $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,28$).

Ta tính được cỡ mẫu là 221 đối tượng. Trên thực tế lựa chọn được 228 đối tượng đủ tiêu chí và yêu cầu của nghiên cứu, các đối tượng được chia làm 2 nhóm trong đó 152 bệnh nhân nhóm bệnh (bệnh nhân viêm thận lupus) và 76 nhóm chứng (nhóm hoàn toàn khỏe mạnh).

2.2.3. Các tiêu chuẩn chẩn đoán áp dụng trong nghiên cứu

a. Các tiêu chí đánh giá áp dụng trong nghiên cứu

- **Chẩn đoán hội chứng thận hư (HCTH)**: có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTH gồm 5 tiêu chuẩn.
 - Phù trên lâm sàng.
 - Protein niệu $\geq 3,5$ gr/24 giờ.
 - Protein máu < 60 gr/lít và albumin máu giảm < 30 gr/lít.
 - Cholesterol máu tăng > 250 mg% hoặc $> 6,5$ mmol/lít.
 - Có hạt mỡ lưỡng chiết, trụ mỡ trong nước tiểu.

Trong đó 2 tiêu chuẩn quyết định là protein niệu $\geq 3,5$ gr/24 giờ và protein máu < 60 gr/lít kèm Albumin máu giảm < 30 gr/lít.

- **Tính MLCT theo công thức Cockcroft – Gault:** dựa vào tuổi, giới, cân nặng cơ thể và creatinin máu.

$$\text{MLCT (ml/phút)} = \frac{(140 - A) * \text{cân nặng (kg)}}{k * P_{cre}}$$

A: là tuổi bệnh nhân tính bằng năm.

k: hệ số với nam là 0,814; với nữ là 0,85.

Pcre: nồng độ creatinin huyết thanh tính bằng $\mu\text{mol/lít}$.

- **Chẩn đoán giai đoạn bệnh thận:** trong nghiên cứu này chúng tôi áp dụng bảng phân loại bệnh thận mạn tính của hiệp hội Thận quốc gia Hoa Kỳ-NKF (National Kidney Foundation 2002) hướng dẫn phân loại bệnh thận mạn tính thành 5 giai đoạn [70].
 - Giai đoạn 1: có bệnh thận mạn tính, chức năng thận còn bình thường, mức lọc cầu thận (MLCT) bình thường (≥ 90 ml/phút).
 - Giai đoạn 2: giảm chức năng thận (suy thận nhẹ), MLCT giảm nhẹ (60-89 ml/phút).
 - Giai đoạn 3: suy thận vừa, MLCT giảm trung bình (30-59 ml/phút).
 - Giai đoạn 4: suy thận nặng, MLCT giảm nhiều (15-29 ml/phút).
 - Giai đoạn 5: suy thận rất nặng, MLCT giảm rất nặng (≤ 15 ml/phút).
- **Chẩn đoán đái máu:**
 - Đái máu đại thể: khi số lượng hồng cầu trong nước tiểu $> 300.000/\text{ml}$ hoặc nhìn thấy bằng mắt thường trên lâm sàng.
 - Đái máu vi thể: số lượng hồng cầu trong nước tiểu $\geq 2000/\text{ml}$, tương đương với 25 tế bào/ μl .
 - Đái mủ: theo thang điểm SLEDAI số lượng bạch cầu niệu $> 5/\text{mm}^3$.
- **Chẩn đoán và phân loại tăng huyết áp (THA):** áp dụng tiêu chuẩn của JNC-VII trong chẩn đoán và phân độ THA. Tăng huyết áp khi huyết áp tâm thu $\geq 140\text{mmHg}$ hoặc huyết áp tâm trương $\geq 90\text{mmHg}$ [71].

▪ **Chẩn đoán thiếu máu và giảm các dòng máu ngoại vi**

- Chẩn đoán và phân độ thiếu máu theo viện Huyết học và truyền máu trung ương [70].

Không thiếu máu ($Hb \geq 120$ g/l)

Thiếu máu nhẹ ($90 \leq Hb < 120$ g/l)

Thiếu máu vừa ($60 \leq Hb < 90$ g/l)

Thiếu máu nặng ($Hb < 60$ g/l)

- Giảm bạch cầu: số lượng BC < 4 G/l, giảm bạch cầu lympho máu khi số lượng bạch cầu lympho $< 1,5$ G/l (theo tiêu chuẩn ACR 1997).
- Giảm tiểu cầu: số lượng TC < 100.000 G/l (theo tiêu chuẩn ACR 1997).

▪ **Xét nghiệm dị ứng miễn dịch lâm sàng:**

- Xét nghiệm kháng thể ANA và kháng thể kháng DsDNA: Nồng độ ANA được đo bằng mật độ quang học (OD), điểm cắt đánh giá là 1,2 OD. Nồng độ anti-dsDNA được đo bằng IU/ml, điểm cắt đánh giá là 60 IU/ml, được định lượng bằng phương pháp ELISA trên máy Imark[®] của hãng BIO-RAD sử dụng hóa chất của hãng Demeditec Diagnostics GmbH và thực hiện tại labo miễn dịch của Trung tâm Dị ứng miễn dịch lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai.
- Đối với C3: giá trị bình thường là 0,9 – 1,8 g/l, giảm C3 khi $C3 < 0,9$ g/l.
- Đối với C4: giá trị bình thường là 0,1 – 0,4 g/l, giảm C4 khi $C4 < 0,1$ g/l.
- Xét nghiệm IgG, IgM, IgA, IgE: giá trị các xét nghiệm được thể hiện ở bảng dưới đây:

Bảng 2.1. Giá trị các xét nghiệm Ig

Các thông số	Giá trị bình thường	Tăng	Giảm
IgG (mg/dl)	700 – 1600	> 1600	< 700
IgM (mg/dl)	40 – 230	> 230	< 40
IgA (mg/dl)	70- 400	> 400	< 70
IgE (UI/ml)	< 100	> 100	

b. Tiêu chuẩn chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống và viêm thận lupus

- **Tiêu chuẩn chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống:** chẩn đoán LBDHT dựa theo tiêu chuẩn SLICC 2012 gồm 11 tiêu chuẩn lâm sàng và 6 tiêu chuẩn cận lâm sàng, chẩn đoán xác định khi có ít nhất 4 tiêu chuẩn (có ít nhất 1 tiêu chuẩn lâm sàng và 1 tiêu chuẩn cận lâm sàng) [25].
- **Chẩn đoán viêm thận lupus:** bệnh nhân được chẩn đoán VTL khi được chẩn đoán LBDHT theo SLICC 2012 kèm theo có protein niệu 24h $\geq 0,5$ gr, có thể có kèm theo suy thận hoặc các biểu hiện thận khác như: đái máu, trụ niệu...

c. Tính thang điểm SLEDAI và phân loại mức độ hoạt động

Mức độ hoạt động của bệnh LBDHT được đánh giá dựa vào chỉ số SELENA-SLEDAI (bảng 2.2). Các dấu hiệu trong bảng đánh giá này được ghi nhận tại thời điểm khám bệnh hoặc trong vòng 10 ngày trước.

- **Thang điểm SELENA – SLEDAI:** được đánh giá dựa trên 24 tiêu chí, ở 8 hệ cơ quan, điểm tối đa là 105 điểm (phụ lục 7).
- **Phân loại mức độ hoạt động theo thang điểm SELENA – SLEDAI [63]**

Hoạt động nhẹ	SLEDAI ≤ 5 điểm
Hoạt động trung bình	SLEDAI 6 – 10 điểm
Hoạt động mạnh	SLEDAI 11 – 19 điểm
Hoạt động rất mạnh	SLEDAI ≥ 20 điểm

d. Phân loại tổn thương mô bệnh học viêm thận lupus theo ISN/RPS 2003 và thang điểm đánh giá độ hoạt động và mạn tính

- **Quy trình lấy mẫu và xử lý bệnh phẩm cầu thận sau sinh thiết**
 - Bệnh nhân được Bác sỹ chuyên khoa Thận-Tiết niệu Bệnh viện Bạch Mai sinh thiết dưới sự hướng dẫn của máy siêu âm, sử dụng súng sinh thiết Magnum và đầu dò định hướng định hướng sinh thiết chuyên

dụng. Lấy 2 mảnh sinh thiết (một mảnh cố định trong formon trung tính 10% và một mảnh cố định trong dung dịch Natriclorua 0,9%).

- Xử lý mảnh sinh thiết và đọc kết quả tổn thương do Bác sỹ chuyên khoa và kỹ thuật viên tại Trung tâm Giải phẫu bệnh Bệnh viện Bạch Mai đảm nhận.
- Theo phương pháp nhuộm HVQH: mảnh bệnh phẩm được cố định bằng formon trung tính 10% trong thời gian 3-4 tiếng. Sau đó tiến hành làm theo quy trình chuyên, đúc, cắt, nhuộm các phương pháp thường quy gồm H&E; PAS; Bạc và Mason. Tất cả các khối nên được cắt có độ dày 1-1,5 μm . Các tiêu bản được đọc trên kính HVQH có độ phóng đại lần lượt 40, 100, 200 và 400 lần bởi các bác sỹ chuyên khoa giải phẫu bệnh tại Trung tâm giải phẫu bệnh Bệnh viện Bạch Mai.
- Theo phương pháp nhuộm MDHQ: mảnh bệnh phẩm bảo quản trong nước muối sinh lý 0,9% được cắt ngay vào ngăn đá tủ lạnh đảm bảo $<0^{\circ}\text{C}$ cho đến khi được đã đông để nhuộm MDHQ theo các bước sau:
 1. Bệnh phẩm sau khi đã đông được giữ ở trong chất vùi bệnh phẩm trước cắt lạnh.
 2. Cắt lạnh 3-4 μm theo thứ tự IgG; IgA; IgM; C3c; C4; C1q rồi lặp lại (làm 2 lần).
 3. Để khô tiêu bản trong tủ ẩm 37°C từ 10 đến 15 phút.
 4. Rửa dung dịch PBS (phosphate buffer saline) 2 lần, mỗi lần 5 phút.
 5. Cho tiêu bản vào buồng ẩm.
 6. Nhỏ dung dịch kháng thể đã pha trộn lên bề mặt tiêu bản.
 7. Cho cả buồng ẩm kèm tiêu bản vào tủ ẩm 37°C trong 15-20 phút.
 8. Rửa 3 lần bằng dung dịch PBS.
 9. Gắn keo Mountant.
 10. Đọc tiêu bản luôn hoặc luôn giữ tiêu bản trong tủ lạnh.

Đánh giá tiêu bản nhuộm miễn dịch huỳnh quang: đánh giá tần suất lắng đọng các globulin miễn dịch IgG, IgA, IgM và thành phần bổ thể C3, C4, C1q. Thuật ngữ “Fullhouse” là khái niệm nhuộm MDHQ cho kết quả: đồng dương tính của bộ 3 kháng thể IgG, IgA, IgM và các bổ thể C3, c1q.



Súng sinh thiết



Đầu dò sinh thiết thận chuyên dụng

Hình 2.1. Súng sinh thiết và đầu dò sinh thiết thận dưới siêu âm

▪ ***Phân loại tổn thương viêm thận lupus theo ISN/RPS 2003***

Bảng 2.2. Bảng phân loại tổn thương mô bệnh học viêm thận lupus theo ISN/RPS 2003 [56]

Phân loại tổn thương	Đặc điểm tổn thương
Class I	Viêm thận lupus tối thiểu gian mạch Các cầu thận bình thường dưới kính hiển vi quang học, nhưng có lắng đọng miễn dịch dưới nhuộm miễn dịch huỳnh quang
Class II	Viêm thận lupus tăng sinh gian mạch Chỉ duy nhất tăng sinh tế bào gian mạch ở bất cứ mức độ nào hoặc gian mạch giãn rộng dưới kính hiển vi quang học với sự lắng đọng miễn dịch
Class III	Viêm thận lupus ổ (a) Viêm thận ổ hoạt động hoặc không hoạt động, mảnh hoặc lan tỏa trong và ngoài tế bào với sự tham gia của <50% tổng số cầu thận, đặc biệt với lắng đọng miễn dịch cục bộ dưới nội mô có hoặc không có tổn thương gian mạch.

Phân loại tổn thương	Đặc điểm tổn thương
Class III (A)	Tổn thương hoạt động: viêm thận tăng sinh cục bộ
Class III (A/C)	Tổn thương hoạt động và mạn tính: viêm cầu thận xơ hóa và tăng sinh cục bộ
Class III (C)	Tổn thương mạn tính không hoạt động với sự hàn gắn cầu thận: viêm cầu thận xơ hóa cục bộ
Class IV	<p>Viêm thận lupus lan tỏa (b)</p> <p>Viêm cầu thận mảnh, lan tỏa hoặc toàn bộ cầu thận hoạt động hoặc không hoạt động, với sự tham gia của $\geq 50\%$ tổng số cầu thận, đặc biệt với lắng đọng miễn dịch cục bộ dưới nội mô có hoặc không có tổn thương gian mạch. Class này được chia thành VTL mảnh lan tỏa (IV-S) khi $\geq 50\%$ tổng số cầu thận có tổn thương mảnh, và VTL lan tỏa toàn bộ (IV-G) khi $\geq 50\%$ tổng số cầu thận có tổn thương toàn bộ. Mảnh được định nghĩa như là tổn thương cầu thận khi tổn thương cầu thận ở dưới một nửa diện tích cầu thận.</p>
	Class IV-S (A) Các tổn thương hoạt động: viêm thận lupus tăng sinh mảnh lan tỏa
Class IV-G (A)	Các tổn thương hoạt động: viêm thận lupus tăng sinh lan tỏa toàn bộ cầu thận
Class IV-S (A/C)	Các tổn thương hoạt động và mạn tính: viêm thận lupus tăng sinh mảnh lan tỏa và viêm cầu thận lupus xơ hóa. Các tổn thương hoạt động và mạn tính: viêm cầu thận lupus tăng sinh lan tỏa toàn bộ cầu thận và viêm cầu thận lupus xơ hóa
Class IV-S (C)	Vùng tổn thương mạn tính không hoạt động: viêm cầu thận lupus xơ hóa mảnh lan tỏa
Class IV-G (C)	Vùng tổn thương mạn tính không hoạt động: viêm thận lupus xơ hóa lan tỏa toàn bộ cầu thận

Phân loại tổn thương	Đặc điểm tổn thương
Class V	<p>Viêm thận lupus màng</p> <p>Lắng đọng PHMD dưới nội mô toàn bộ các cầu thận hoặc mảnh hoặc hình ảnh dưới kính HVQH và MDHQ hoặc kính HVĐT, có hoặc không có tổn thương gian mạch. Viêm thận Class V có thể xuất hiện trong sự phối hợp với III hoặc IV trong trường hợp này chẩn đoán cả hai thể tổn thương</p>
Class VI	<p>Viêm thận lupus xơ hóa</p> <p>≥90% cầu thận xơ hóa toàn bộ không dấu hiệu hoạt động</p> <p>(a) Chẩn đoán rõ phần trăm những cầu thận với những tổn thương hoạt động và xơ</p> <p>(b) Chẩn đoán rõ phần trăm những cầu thận với với hoại tử fibrin và/hoặc hình liềm tế bào. Chẩn đoán và phân độ (nhẹ, vừa và nặng) teo ống thận, viêm và xơ hóa ống thận. Tình trạng nặng của xơ hóa động mạch và các tổn thương mạch máu khác.</p>

Tổn thương mô bệnh học chi tiết VTL theo ISN/RPS 2003 và các khái niệm tổn thương đã được trình bày trong phần tổng quan tài liệu (trang 30, 31).

▪ ***Các dạng tổn thương hoạt động và mạn tính, thang điểm đánh giá chỉ số hoạt động và mạn tính theo NIH***

Trong phân loại của ISN/RPS, các khái niệm về tổn thương dạng hoạt động và mạn tính được mô tả và tính điểm theo một bảng tính riêng. Tổn thương hoạt động và mạn tính theo ISN chỉ được dùng đánh giá cầu thận, không đề cập đến các thành phần khác trong thận.

Do đó để đánh giá một cách toàn diện về mức độ hoạt động và mạn tính, người ta căn cứ vào bảng tính điểm chỉ số hoạt động (AI) và chỉ số mạn tính (CI) theo NIH. Chỉ số hoạt động và mạn tính theo NIH được tính như sau: âm tính (0 điểm); nhẹ < 25% số cầu thận (1+); vừa 25-50% số cầu thận (2+); nặng >50% số cầu thận (3+).

Bảng 2.3. Loại tổn thương cầu thận hoạt động và mạn tính theo ISN/RPS [56]

Tổn thương hoạt động
- Tăng sinh tế bào nội mao mạch có hoặc không có xâm nhiễm bạch cầu và hẹp nặng lòng mạch
- Karyorrhexis
- Hoại tử dạng tơ huyết
- Đứt gãy màng đáy cầu thận
- Liềm tế bào hoặc liềm tế bào xơ
- Lắng đọng dưới nội mô thấy được trên HVQH (wire-loop)
- Tập hợp miễn dịch lòng mao mạch (khuyết khối hyaline)
Tổn thương mạn tính
- Xơ hóa cầu thận
- Xơ dính; liềm xơ

- **Phân loại điểm hoạt động (AI) và mạn tính (CI):** nghiên cứu của Austin và cộng sự chia AI và CI thành 3 nhóm (Bảng 2.4)
 - Với AI (tổng 24 điểm): I (hoạt động nhẹ) khi điểm AI từ 0-7 điểm; II (hoạt động vừa) khi AI từ 8-11 điểm; III (hoạt động mạnh) khi AI từ 12-24 điểm.
 - Với CI (tổng 12 điểm): I (mạn tính thấp) với $CI \leq 1$; II (mạn tính vừa) với $CI = 2,3$ điểm; III (mạn tính cao) với $CI \geq 4$ điểm.

e. Phân tích tính đa hình thái của gen *STAT4*, *IRF5* và *CDKN1A* giữa nhóm bệnh và nhóm chứng

Mẫu máu toàn phần của nhóm bệnh VTL và nhóm chứng được bảo quản và tiến hành phân tích đa hình thái kiểu gen tại Trung tâm Gen-Protein Trường Đại học Y Hà Nội.

Bảng 2.4. Tính điểm chỉ số hoạt động (AI) và mạn tính (CI) theo NIH [56]

Chỉ số hoạt động (0-24)	Điểm
Tăng sinh tế bào nội mao mạch	(0-3+)
Xâm nhập bạch cầu trung tính	(0-3+)
Lắng đọng hyaline dưới nội mô (wireloop)/ trong lòng mạch (hyaline thrombi)	(0-3+)
Hoại tử dạng tơ huyết/ karyorrhexis	(0-3+) x 2
Liền tế bào	(0-3+) x 2
Viêm mô kẽ	(0-3+)
Chỉ số mạn tính (0-12)	Điểm
Xơ hóa cầu thận	(0-3+)
Liền xơ	(0-3+)
Teo ống	(0-3+)
Xơ hóa mô kẽ	(0-3+)

▪ **Dụng cụ trang thiết bị**

- Máy gen Amp PCR System 9700 (USA).
- Máy Realtime PCR của hãng Eppendorf.
- Tủ lạnh âm sâu (-20⁰C; -80⁰C).
- Máy điện di Mupid (Nhật Bản).
- Máy soi gel và chụp ảnh tự động: Chemidoc EQ-Bio-Rad (USA).
- Máy li tâm lạnh Beckman (USA) và li tâm để bàn Eppendorf (Đức).
- Máy quang phổ kế Thermo Electron Corporation của hãng Biomate.
- Máy đo nồng độ acid nucleic Nano Drop 1000.
- Tủ ấm và lò vi sóng.
- Pippet, đầu côn các loại, găng tay, giấy thấm.
- Ống Eppendorf và ống Falcon.

- Máy đọc trình tự gen 3100-Avant Genetic Analyzer của hãng ABI-PRISM.
- **Hóa chất dùng trong nghiên cứu**
- Hóa chất tách chiết DNA:
 - + Dung dịch Cell Lysis
 - + Dung dịch Nuclei Lysis
 - + Dung dịch Rnase
 - + Dung dịch Protein precipitation
 - + Dung dịch Isopropanol
 - + Dung dịch cồn 70⁰
 - + Dung dịch Rehydration
- Hóa chất cho phản ứng PCR:
 - + Nước cất 2 lần vô trùng
 - + Gold Taq chứa: 4 loại dNTP, Taq polymerase, MgCl₂, buffer, loading dye
 - + Môi xuôi và môi ngược
- Hóa chất chạy điện di:
 - + Dung dịch đệm TBE 1X gồm: Tris base, boric acid và EDTA (PH 8,0)
 - + Agarose
 - + Thang DNA chuẩn 100 bp
 - + Dung dịch ethidium bromide 10 mg/ml
- Tinh sạch sản phẩm PCR: sử dụng bộ sản phẩm Promega Wizard SV gel clean-up gồm dung dịch gắn kết màng, dung dịch rửa màng, nước cất không có nuclease.
- Enzym cắt giới hạn:
 - + Enzyme BmrI nhận biết điểm cắt ACTGGG(N)5... có vị trí nucleotide 264 của gen *CDKN1A*. Sản xuất bởi Promega (USA).
 - + Enzyme HpyCH4III nhận biết cắt ACN/GT có vị trí nucleotide 258 của gen *STAT4*. Sản xuất bởi Promega (USA).

▪ Các thức tiến hành phân tích gen

Cách thức tiến hành nghiên cứu được xây dựng theo các bước sau (Phụ lục 9):

Bước 1: Lựa chọn đối tượng nghiên cứu, tiến hành lấy mẫu

Bước 2: Tách chiết DNA từ máu ngoại vi

Bước 3: Phân tích các đa hình gen *CDKN1A*

Bước 4: Phân tích các đa hình gen *STAT4*

Bước 5: Phân tích các đa hình gen *IRF5*

Bước 6: Đánh giá mối tương quan đa hình thái kiểu gen *STAT4*, *CDKN1A* và *IRF5* với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng, điểm SLEDAI và tổn thương trên mô bệnh học.

2.2.4. Xử lý số liệu

Các số liệu được nhập và xử lý trên phần mềm STATA 12.0.

- Tính số trung bình cộng, độ lệch chuẩn với các dãy số liệu tuân theo sự phân bố chuẩn so sánh trung bình cộng theo thuật toán T-student test; theo phân bố không chuẩn dùng Mann Whitney test (so sánh 2 nhóm).
- Tính số trung bình cộng, độ lệch chuẩn với các dãy số liệu tuân theo sự phân bố chuẩn so sánh trung bình cộng theo thuật toán ANOVA test; theo phân bố không chuẩn dùng Kruskal Wallis test (so sánh trên 2 nhóm).
- Tính tỷ lệ phần trăm, so sánh tỷ lệ phần trăm với các ô có tần số mong đợi đều lớn hơn 5 dùng test χ^2 .
- Tính tỷ lệ phần trăm, so sánh tỷ lệ phần trăm với chỉ 1 ô có tần số mong đợi nhỏ hơn 5 dùng fisher's exact test.
- Tính chỉ số nguy cơ OR (Odds Ratio) của các thông số liên quan giữa nhóm bệnh và chứng theo phương trình hồi quy Logistic.
- Xây dựng mô hình hồi quy tuyến tính đơn biến giữa các giá trị cận lâm sàng với điểm SLEDAI. Sử dụng mô hình hồi quy tuyến tính đa biến giữa điểm SLEDAI với các thông số cận lâm sàng bằng thuật toán Step wise.

- Tính hệ số tương quan giữa các thông số bằng hệ số tương quan r. Phân loại mức độ tương quan như sau:
 - + $r < 0,3$: ít tương quan
 - + $0,3 \leq r < 0,5$: tương quan mức độ vừa
 - + $0,5 \leq r < 0,7$: tương quan mức độ chặt
 - + $r \geq 0,7$: tương quan rất chặt
 - + $r > 0$: tương quan thuận
 - + $r < 0$: tương quan nghịch

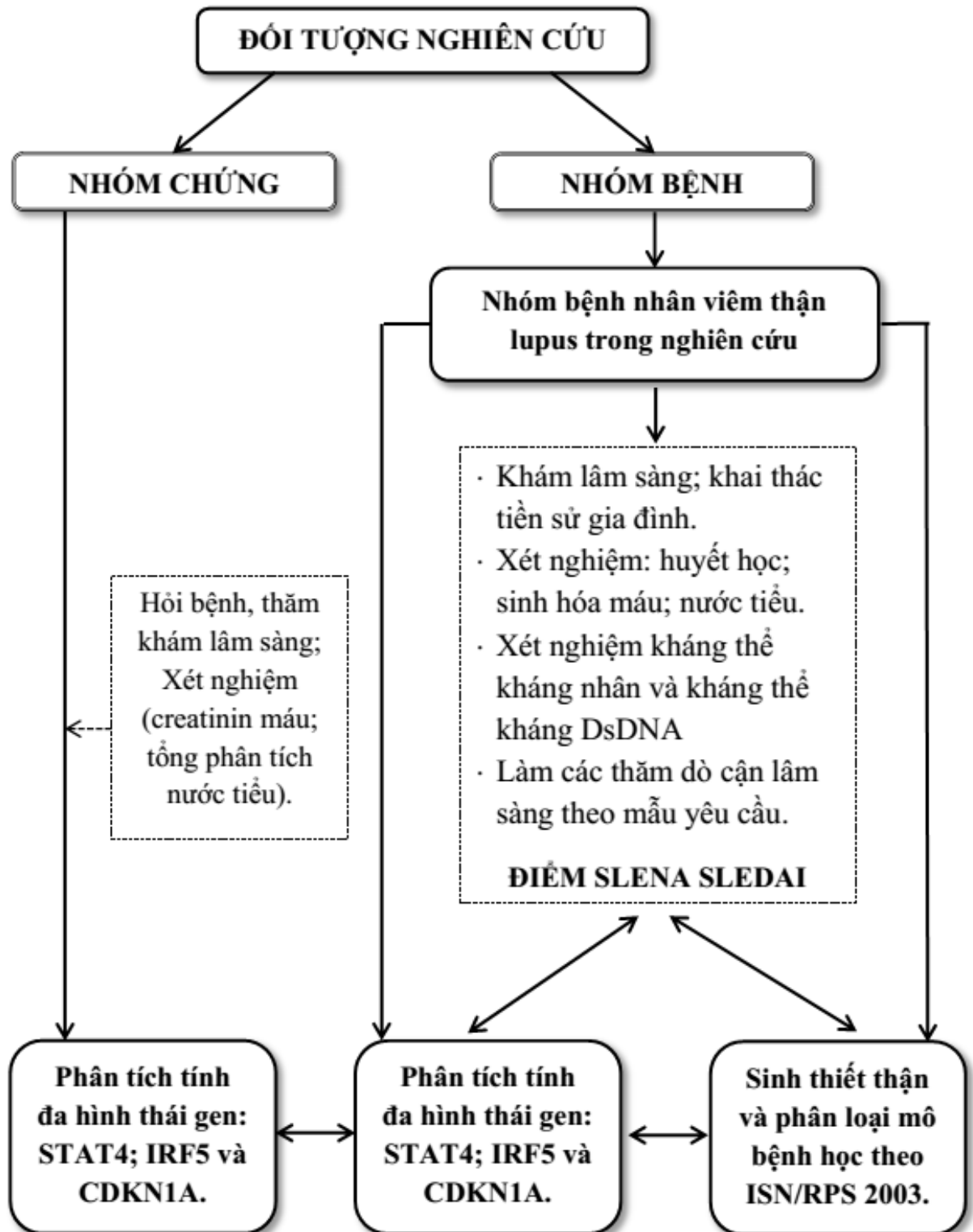
Kết quả kiểm định được đánh giá có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$ (độ tin cậy trên 95%).

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian thực hiện đề tài từ tháng 01/2014 đến tháng 02/2017.
- Địa điểm nghiên cứu: khoa Thận-Tiết niệu Bệnh viện Bạch Mai; Trung tâm giải phẫu bệnh Bệnh viện Bạch Mai và Trung tâm nghiên cứu Gen và Protein trường Đại học Y Hà Nội.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu của đề tài

- Các đối tượng tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện và có quyền rút lui khỏi nghiên cứu khi không muốn tham gia nghiên cứu.
- Các thông tin liên quan đến bệnh nhân được đảm bảo bí mật.
- Các kỹ thuật, thao tác liên quan đến bệnh nhân được đảm bảo đúng quy trình chuyên môn đã được hội đồng đạo đức Bệnh viện cho phép.
- Đề tài nghiên cứu này được thực hiện hoàn toàn vì mục đích khoa học nhằm chẩn đoán bệnh, điều trị và tiên lượng bệnh cho bệnh nhân, không vì bất kỳ mục đích nào khác



Hình 2.2. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Nhóm bệnh nhân VTL được thu thập theo các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ của nghiên cứu. Nhóm chứng được lựa chọn có độ tuổi và tỷ lệ giới tương đồng với nhóm bệnh phù hợp với nghiên cứu bệnh chứng. Kết quả nghiên cứu 152 bệnh nhân VTL và 76 người nhóm chứng để đánh giá kiểu gen *STAT4*, *CDKN1A*, *IRF5* cho kết quả như sau:

3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi và giới của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Bệnh	Chứng	p
	(n=152) n (%)	(n=76) n (%)	
Nhóm tuổi			
15-29 tuổi	83 (54,6%)	41 (54,0%)	0,68
30-49 tuổi	63 (41,5%)	30 (39,5%)	
≥ 50 tuổi	6 (3,9%)	5 (6,5%)	
Tuổi trung bình (năm)	29,8 ± 9,1	32,1 ± 9,4	
Giới tính			
Nữ	138 (90,8%)	69 (90,8%)	1,0
Nam	14 (9,2%)	7 (9,2%)	
Tỷ lệ Nữ/Nam	9,9/1	9,9/1	

Nhận xét: bệnh nhân trong nhóm tuổi từ 15 đến 29 tuổi chiếm tỷ lệ cao (54,6%); tuổi trung bình của nhóm bệnh là 29,8 tuổi; không có sự khác biệt về nhóm tuổi giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, $p > 0,05$. Tỷ lệ nữ/nam là 9,9/1; không có sự khác biệt về tỷ lệ nữ/nam giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, $p > 0,05$.

3.1.2. Thời gian mắc bệnh và yếu tố gia đình

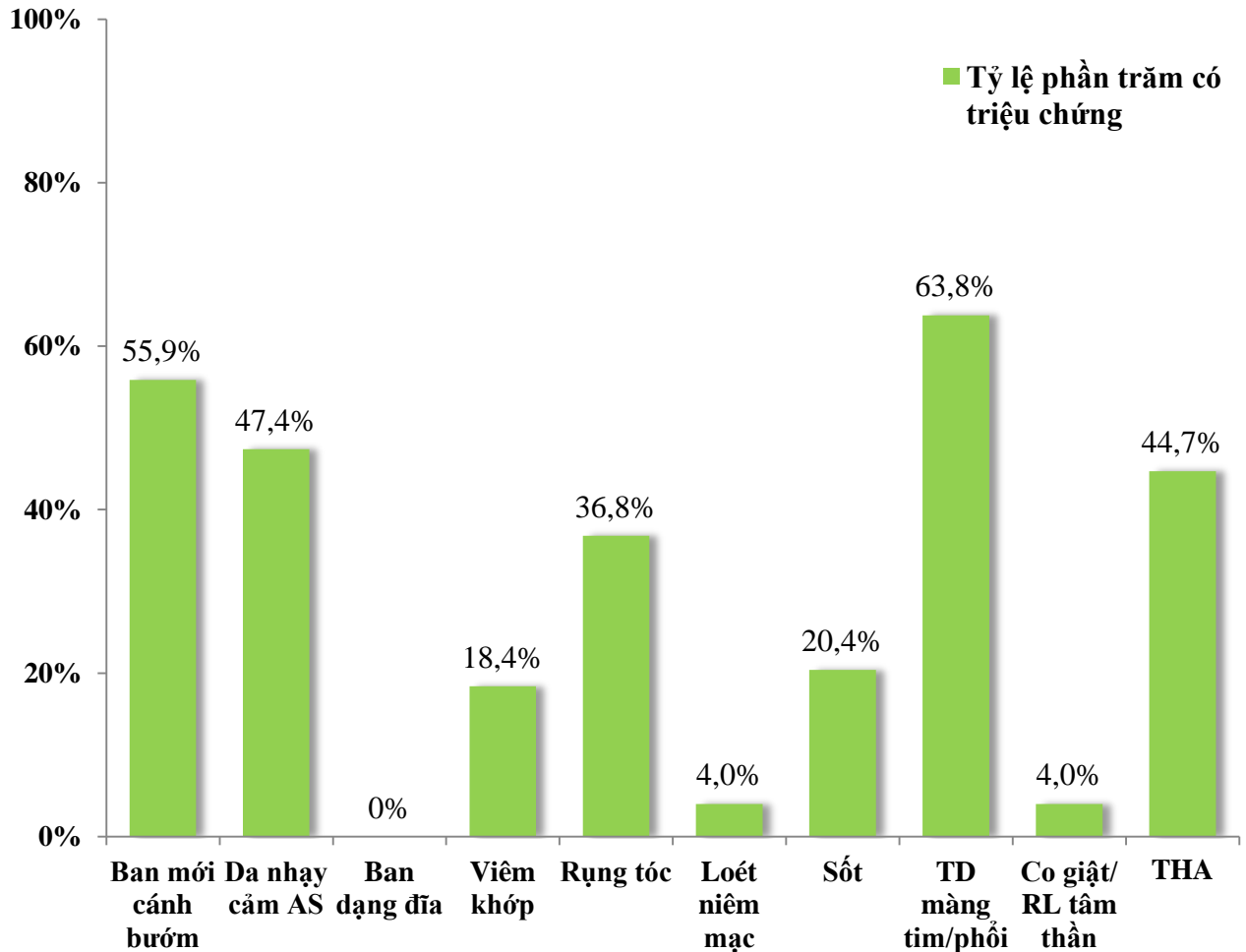
Bảng 3.2. Thời gian mắc bệnh và yếu tố gia đình ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm viêm thận lupus (n= 152)	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Tuổi được phát hiện bệnh (năm)	28,2 ± 9,4	13	58
Thời gian mắc bệnh (tháng)	15,2 ± 29,3	0	169
Yếu tố gia đình	5 (3,3%)		

Nhận xét: tuổi khởi phát bệnh trung bình của nhóm nghiên cứu là 28,2 tuổi; bệnh nhân trẻ nhất là 13 tuổi; bệnh nhân lớn tuổi nhất là 58 tuổi; 50,0% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là bệnh nhân mới lần đầu được chẩn đoán bệnh; có 5 bệnh nhân có liên quan yếu tố gia đình bị bệnh LBDHT (3,3%).

3.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu

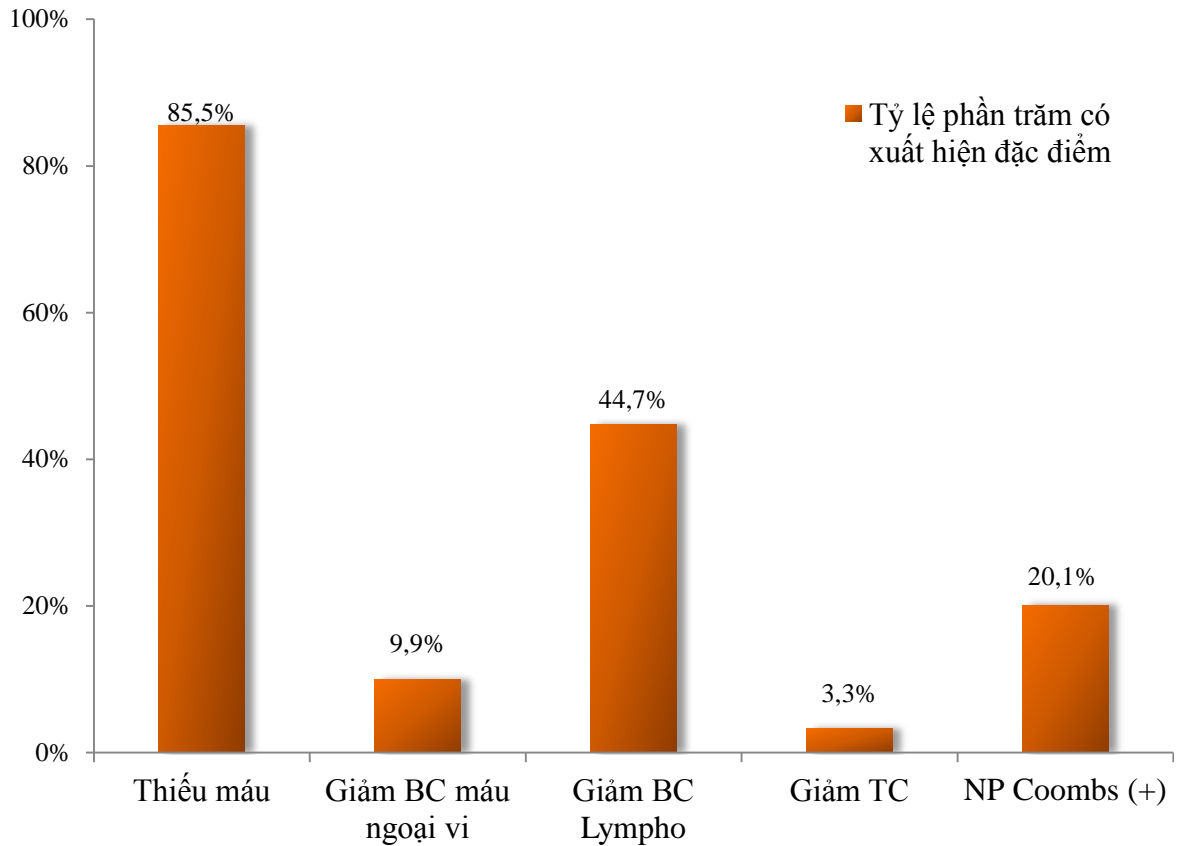
3.2.1. Đặc điểm lâm sàng



AS – Ánh sáng; TD – Tràn dịch; RL - Rối loạn; THA – Tăng huyết áp.

Nhận xét: bệnh có biểu hiện lâm sàng đa dạng trong đó bệnh nhân có ban mới cánh bướm, da tăng nhạy cảm ánh sáng, tràn dịch màng tim/phổi xuất hiện với tỷ lệ cao: triệu chứng loét niêm mạc và rối loạn tâm thần kinh có tỷ lệ thấp và không có bệnh nhân nào có biểu hiện ban dạng đĩa.

3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng



BC - Bạch cầu; TC - Tiểu cầu; NP - Nghiệm pháp

Hình 3.2. Đặc điểm về xét nghiệm huyết học của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: bệnh nhân thiếu máu có tỷ lệ cao tới 85,5 % tổng số bệnh nhân nghiên cứu; giảm bạch cầu máu ngoại vi thấp trong khi giảm bạch cầu lympho lên đến 44,7%. Chỉ có 3,3% bệnh nhân có giảm tiểu cầu và 20,1% bệnh nhân có dương tính với nghiệm pháp coombs (trực tiếp/gián tiếp).

Bảng 3.3. Tình trạng thiếu máu của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm thiếu máu	Số bệnh nhân n (%)	Giá trị trung bình $\bar{X} \pm SD$
Không thiếu máu (Hb \geq 120 g/l)	22 (14,5)	132,8 \pm 8,8
Thiếu máu nhẹ (90 \leq Hb<120 g/l)	60 (39,5)	102,9 \pm 8,9
Thiếu máu vừa (60 \leq Hb<90 g/l)	69 (45,4)	80,4 \pm 6,4
Thiếu máu nặng (Hb< 60 g/l)	1 (0,6)	46,0 \pm 0

Nhận xét: bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu hầu hết gặp thiếu máu nhẹ (39,5%) và thiếu máu vừa (45,4%); chỉ có 0,6% bệnh nhân có thiếu máu nặng; 14,5% bệnh nhân không có thiếu máu.

Bảng 3.4. Đặc điểm xét nghiệm sinh hóa, phân tích nước tiểu và miễn dịch của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm kết quả xét nghiệm	Giá trị trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Sinh hóa	Ure máu (mmol/l)	13,7 \pm 8,8	.
	Creatinin máu (μ mol/l)	169,0 \pm 155,8	.
	Mức lọc cầu thận (ml/phút)	56,8 \pm 28,9	.
Phân loại MLCT	MLCT \geq 60 ml/phút	.	66 (43,4)
	30 \leq MLCT < 60 ml/phút	.	53 (34,9)
	15 \leq MLCT < 30 ml/phút	.	22 (14,5)
	MLCT < 15 ml/phút	.	11 (7,2)

Đặc điểm kết quả xét nghiệm		Giá trị trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nước tiểu	Đái máu	.	137	90,1
	Trụ niệu	.	77	50,7
	Protein niệu $\geq 3,5\text{gr}/24\text{h}$.	97	63,8
HCTH	Đơn thuần	.	1	0,7
	Không đơn thuần	.	83	54,6
	Không có HCTH	.	68	44,7
Miễn dịch	Kháng thể kháng nhân (ANA) (Dương tính)	.	142	93,4
	Kháng thể kháng DsDNA (Dương tính)	.	98	64,5
	Giảm bổ thể C3	.	136	89,5
	Giảm bổ thể C4	.	84	55,3

Nhận xét: mức lọc cầu thận trung bình của nhóm nghiên cứu là $56,8 \pm 28,9$ ml/phút; có tới 56,6% bệnh nhân có mức lọc cầu thận $< 60\text{ml}/\text{phút}$, 7,2% bệnh nhân có MLCT giảm nặng $< 15\text{ml}/\text{phút}$. Số bệnh nhân có đái máu chiếm tỷ lệ cao là 90,1%; 50,7% bệnh nhân có trụ niệu và tỷ lệ bệnh nhân có hội chứng thận hư là 55,3% trong đó chỉ có 1(0,7%) bệnh nhân là HCTH đơn thuần còn lại 83 (54,6%) bệnh nhân là HCTH không đơn thuần. Tỷ lệ bệnh nhân có kháng thể kháng nhân ANA dương tính khá cao trong khi kháng thể kháng ds-DNA dương tính thấp hơn; tỷ lệ bệnh nhân có giảm bổ thể C3 là 89,5 và giảm bổ thể C4 là 55,3%.

3.3. Đánh giá mức độ hoạt động của viêm thận lupus bằng thang điểm SLEDAI

3.3.1. Đặc điểm chung kết quả SLEDAI

Bảng 3.5. Các tham số của chỉ số SLEDAI ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

n	Giá trị trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung vị	Giá trị lớn nhất	Giá trị nhỏ nhất
152	18,0	5,6	18,0	30	6

Nhận xét: điểm SLEDAI trung bình của nhóm nghiên cứu là $18,0 \pm 5,6$; điểm SLEDAI thấp nhất là 6 điểm và cao nhất là 30 điểm.

Bảng 3.6. Phân loại mức độ hoạt động theo điểm SLEDAI

Phân loại mức độ hoạt động theo điểm SLEDAI	Số bệnh nhân n (%)	Giá trị trung bình $\bar{X} \pm SD$
Hoạt động trung bình	20 (13,2)	$8,4 \pm 1,4$
Hoạt động cao	66 (43,4)	$15,8 \pm 2,5$
Hoạt động rất cao	66 (43,4)	$23,1 \pm 2,6$

Nhận xét: tỷ lệ bệnh nhân có điểm hoạt động cao và rất cao chiếm tỷ lệ lớn (86,8%) trong khi đó không có bệnh nhân nào có điểm hoạt động thấp.

Bảng 3.7. Phân bố điểm SLEDAI theo hệ cơ quan

Hệ cơ quan theo SLEDAI	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)	Điểm SLEDAI $\bar{X} \pm SD$
Thận tiết niệu	152	100	$9,7 \pm 2,7$
Da niêm mạc	102	67,1	$2,8 \pm 1,0$
Tâm thần kinh	6	4,0	$8,0 \pm 0$
Cơ xương khớp	24	17,8	$4,0 \pm 0$
Viêm mạch	0	0	0
Màng phổi/tim	98	64,5	$2,8 \pm 1,0$
Huyết học	47	30,9	$1,0 \pm 0$
Miễn dịch	141	92,8	$3,5 \pm 1,16$

Nhận xét: tổn thương thận có điểm số trung bình cao nhất với $9,7 \pm 2,7$; tiếp đến là tổn thương tâm/thần kinh với trung bình 8 điểm gặp 6 bệnh nhân (4,0%); Tổn thương da và niêm mạc gặp tỷ lệ cao; không có bệnh nhân nào tổn thương viêm mạch.

3.3.2. *Mối liên quan giữa điểm SLEDAI với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng*

Bảng 3.8. Phân bố điểm SLEDAI theo giới

Giới	Số bệnh nhân (n)	SLEDAI $\bar{X} \pm SD$	P
Nam	14	$17,9 \pm 3,7$	0,47
Nữ	138	$18,0 \pm 5,8$	
Tổng số	152	$18,0 \pm 5,6$	

Nhận xét: không có sự khác biệt điểm SLEDAI trung bình giữa nhóm bệnh nhân nam so với nhóm bệnh nhân nữ với $p > 0,05$.

Bảng 3.9. Mối liên quan giữa điểm SLEDAI với các triệu chứng lâm sàng

Đặc điểm	Phân loại SLEDAI	Trung bình n (%)	Cao n (%)	Rất cao n (%)	p
Chung		20 (13,1%)	66 (43,4%)	66 (43,4%)	
Ban cánh bướm		3 (15,0)	31(47,0)	51 (77,3)	0,001*
Da nhạy cảm AS		9 (45,0)	38 (57,6)	25 (37,9)	0,075
Viêm khớp		0 (0,0)	8 (12,1)	20 (30,3)	0,002*
Rụng tóc		3 (15,0)	15 (22,7)	38 (57,6)	0,001*
TD tim/phổi		3 (15,0)	37 (56,1)	57 (86,4)	0,001*
Tăng huyết áp		9 (45,0)	28 (42,4)	31 (47,0)	0,87

* Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

PL – Phân loại; TB – Trung bình; AS – Ánh sáng; TD – Tràn dịch.

Nhận xét: bệnh nhân VTL ở nhóm hoạt động cao và rất cao có tỷ lệ xuất hiện triệu chứng ban cánh bướm, viêm khớp, rụng tóc, tràn dịch màng tim/phổi cao hơn nhóm bệnh nhân có hoạt động thấp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.10. Mối liên quan giữa điểm SLEDAI với các đặc điểm cận lâm sàng

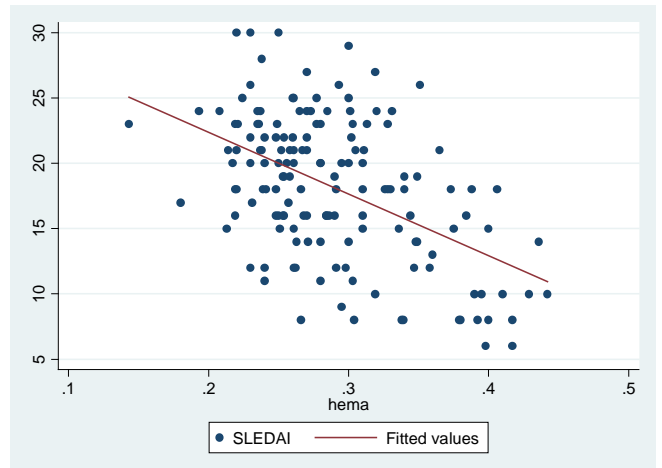
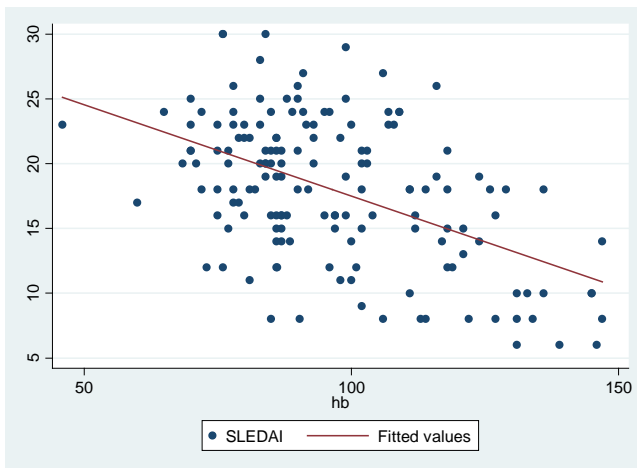
Đặc điểm	Phân loại SLEDAI	Trung bình (n=20) $\bar{X} \pm SD$	Cao (n=66) $\bar{X} \pm SD$	Rất cao (n=66) $\bar{X} \pm SD$	p
Hemoglobin (g/l)		124,4 ± 18,4	97,5 ± 18,3	87,3 ± 13,4	0,03*
Ure máu (mmol/l)		8,3 ± 4,5	13,5 ± 7,7	15,5 ± 10,1	0,001*
Creatinin máu (μmmol/l)		87,9 ± 35,2	162,8 ± 134,2	199,9 ± 187,1	0,001*
Cholesterol TP (mmol/l)		7,2 ± 1,6	6,7 ± 2,1	7,1 ± 2,4	0,17
MLCT (ml/phút)		74,8 ± 22,5	57,9 ± 30,5	50,3 ± 26,7	0,003*
Protein niệu 24h		3,7 ± 3,4	7,3 ± 6,6	7,3 ± 6,1	0,006*
Nồng độ C3		1,0 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,001*
Nồng độ C4		0,2 ± 0,09	0,12 ± 0,09	0,08 ± 0,06	0,002*
KT kháng nhân		2,2 ± 0,9	2,2 ± 1,0	2,6 ± 0,8	0,14
KT kháng DsDNA		67,5 ± 85,7	123,5 ± 133,2	267,8 ± 224,5	0,001*

* Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

TB – Trung bình; TP – Toàn phần; MLCT - Mức lọc cầu thận; KT – Kháng thể

Nhận xét:

- Mức độ thiếu máu; tăng ure/creatinin máu; giảm mức lọc cầu thận; giảm nồng độ bổ thể; tăng nồng độ kháng thể kháng ds-DNA; tăng protein niệu 24h ở nhóm bệnh nhân có điểm hoạt động rất cao khác biệt với nhóm bệnh nhân hoạt động cao và trung bình/thấp có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Không có sự khác biệt của nồng độ cholesterol TP và nồng độ kháng thể kháng ANA giữa ở các nhóm bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh khác nhau, $p > 0,05$.



$$SLEDAI = -0,14 \times \text{Hemoglobin} + 31,6$$

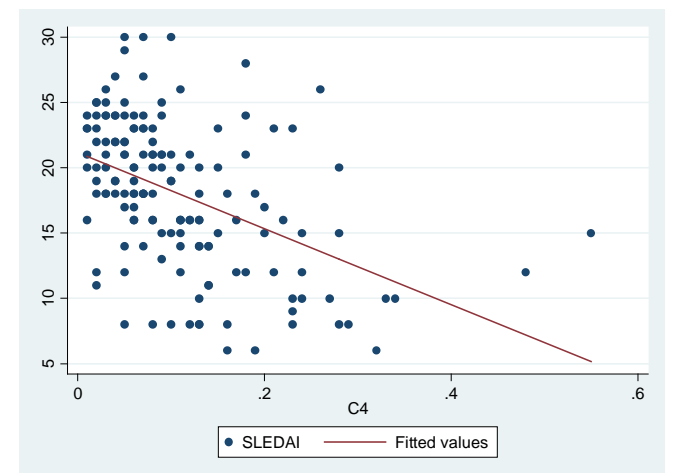
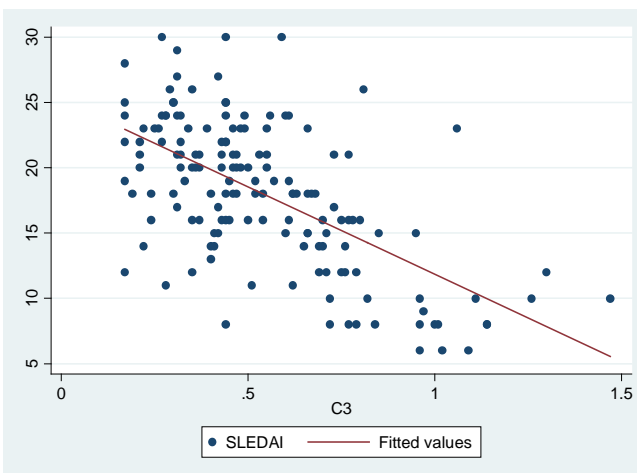
$$(r = -0,5; p < 0,001)$$

$$SLEDAI = -47,2 \times \text{Hematocrit} + 31,8$$

$$(r = -0,5; p < 0,001)$$

Hình 3.3. Mối tương quan giữa SLEDAI với thiếu máu

Nhận xét: điểm SLEDAI có mối tương quan chặt chẽ nghịch với nồng độ hemoglobin ($r = -0,52; p < 0,001$) và hematocrit ($r = -0,51; p < 0,0001$). Điểm SLEDAI càng cao thì nồng độ hemoglobin và hematocrit máu càng giảm.



$$SLEDAI = -13,4 \times C3 + 25,2$$

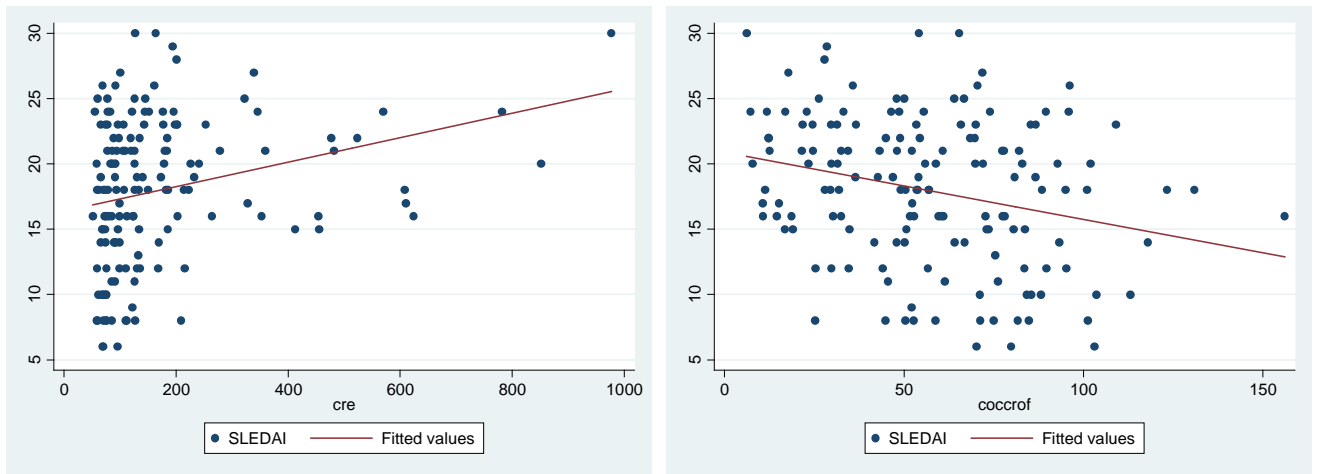
$$(r = -0,62; p < 0,001)$$

$$SLEDAI = -29,1 \times C4 + 21,2$$

$$(r = -0,46; p < 0,001)$$

Hình 3.4. Mối tương quan giữa SLEDAI với nồng độ bổ thể C3;C4

Nhận xét: chỉ số SLEDAI có tương quan chặt chẽ nghịch với nồng độ bổ thể C3 với $r = -0,62, p < 0,001$ và C4 với $r = -0,46, p < 0,001$. Điểm SLEDAI càng tăng thì nồng độ bổ thể C3 và C4 càng giảm.



$$SLEDAI = 0,01 \times \text{Creatinin} + 16,4$$

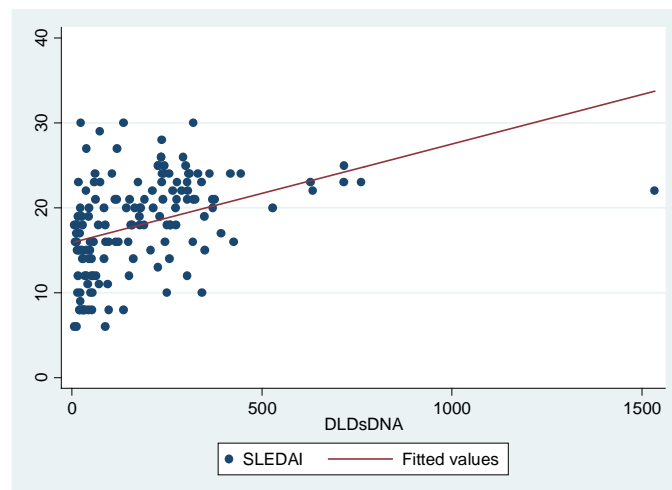
$$(r = 0,26; p < 0,001)$$

$$SLEDAI = -0,05 \times \text{MLCT} + 20,9$$

$$(r = -0,26; p < 0,001)$$

Hình 3.5. Mối tương quan giữa SLEDAI với nồng độ creatinin máu và mức lọc cầu thận

Nhận xét: điểm SLEDAI có tương quan thuận với nồng độ creatinin máu và MLCT, tương quan mức độ trung bình với $r = 0,26$, và $r = -0,26$; $p < 0,0001$.

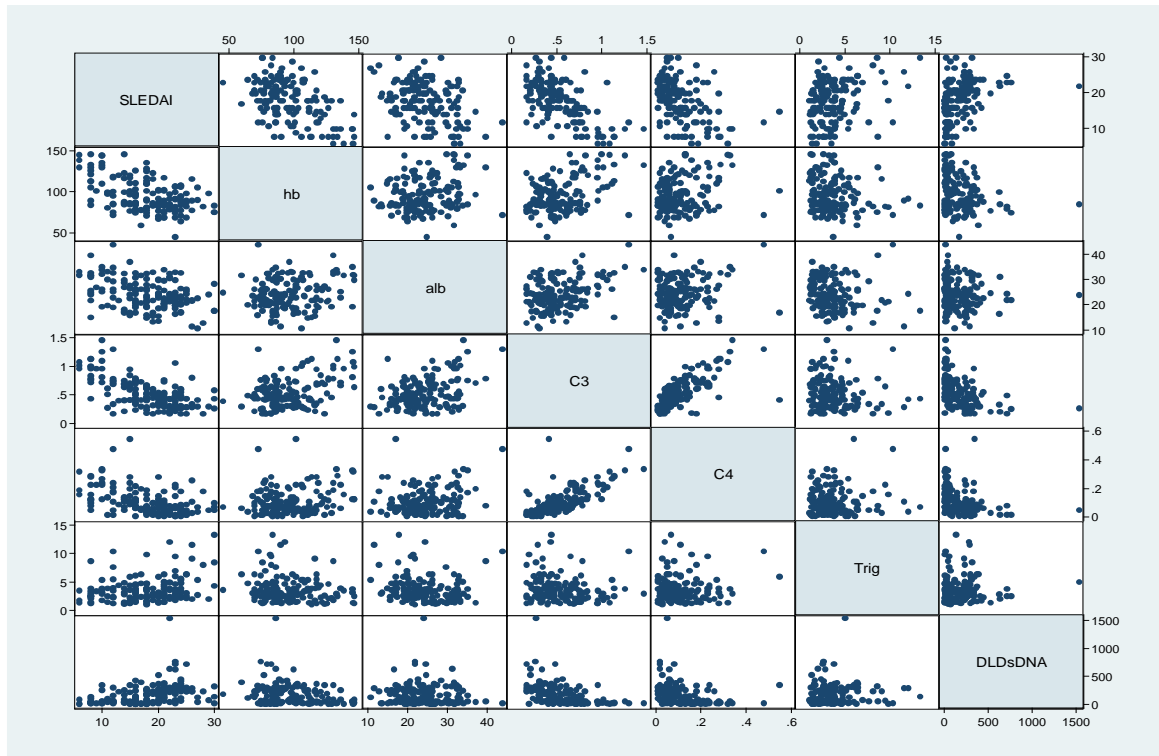


$$SLEDAI = 0,012 \times \text{nồng độ DsDNA} + 15,9$$

$$(r = 0,4; p < 0,001)$$

Hình 3.6. Mối tương quan giữa SLEDAI với nồng độ DsDNA

Nhận xét: điểm SLEDAI tương quan thuận với nồng độ kháng thể kháng dsDNA, hệ số tương quan $r = 0,4$; $p < 0,001$.



Chỉ số cận lâm sàng	Coef. (hệ số)	p	95%CI
C3	-4,68	0,03	-8,97 ÷ -0,39
Hemoglobin	-0,08	0,001	-0,11 ÷ -0,05
Albumin	-0,17	0,004	-0,29 ÷ -0,06
Nồng độ DsDNA	0,005	0,007	0,001 ÷ 0,009
Triglycerid	0,37	0,013	0,08 ÷ 0,66
C4	-10,5	0,05	-20,9 ÷ -0,02

Cons.=31,4 ($R^2=0,55$)

$$SLEDAI = -4,68 * C3 - 0,08 * \text{Hemoglobin} - 0,17 * \text{Albumin} + 0,005 * \text{nồng độ DsDNA} + 0,37 * \text{Triglycerid} - 10,5 * C4 + 31,4$$

Hình 3.7. Mối tương quan giữa SLEDAI với nồng độ kháng thể kháng ANA và kháng thể kháng DsDNA

Nhận xét: có nhiều yếu tố tương quan đơn biến với điểm SLEDAI. Tuy nhiên, khi đưa các yếu tố cận lâm sàng vào mô hình hồi quy tuyến tính đa biến, kết

quả cho thấy với 55% sự thay đổi của điểm SLEDAI được giải thích bởi các biến số độc lập sau: nồng độ bổ thể C3; nồng độ bổ thể C4; nồng độ hemoglobin; triglyceride; nồng độ albumin máu và định lượng kháng thể kháng dsDNA. Có nghĩa là khi nồng độ C3, C4; hemoglobin; albumin máu giảm và kháng thể dsDNA; triglyceride tăng thì điểm SLEDAI sẽ tăng tuyến tính, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$; ($R^2 = 0,55$).

3.4. Đặc điểm tổn thương mô bệnh học thận của nhóm bệnh nhân nghiên cứu và phân loại theo ISN/RPS 2003

3.4.1. Đặc điểm chung tổn thương mô bệnh học thận

Bảng 3.11. Các loại tổn thương dạng hoạt động thường gặp

Đặc điểm tổn thương	Số bệnh nhân (n=152)	Tỷ lệ %
Tăng sinh tế bào nội mạch	107	70,4
Thâm nhiễm bạch cầu	61	40,1
Wireloop/ Hyaline thrombi	85	55,9
Hoại tử/Karryorhexis	20	13,2
Liềm tế bào	71	46,7

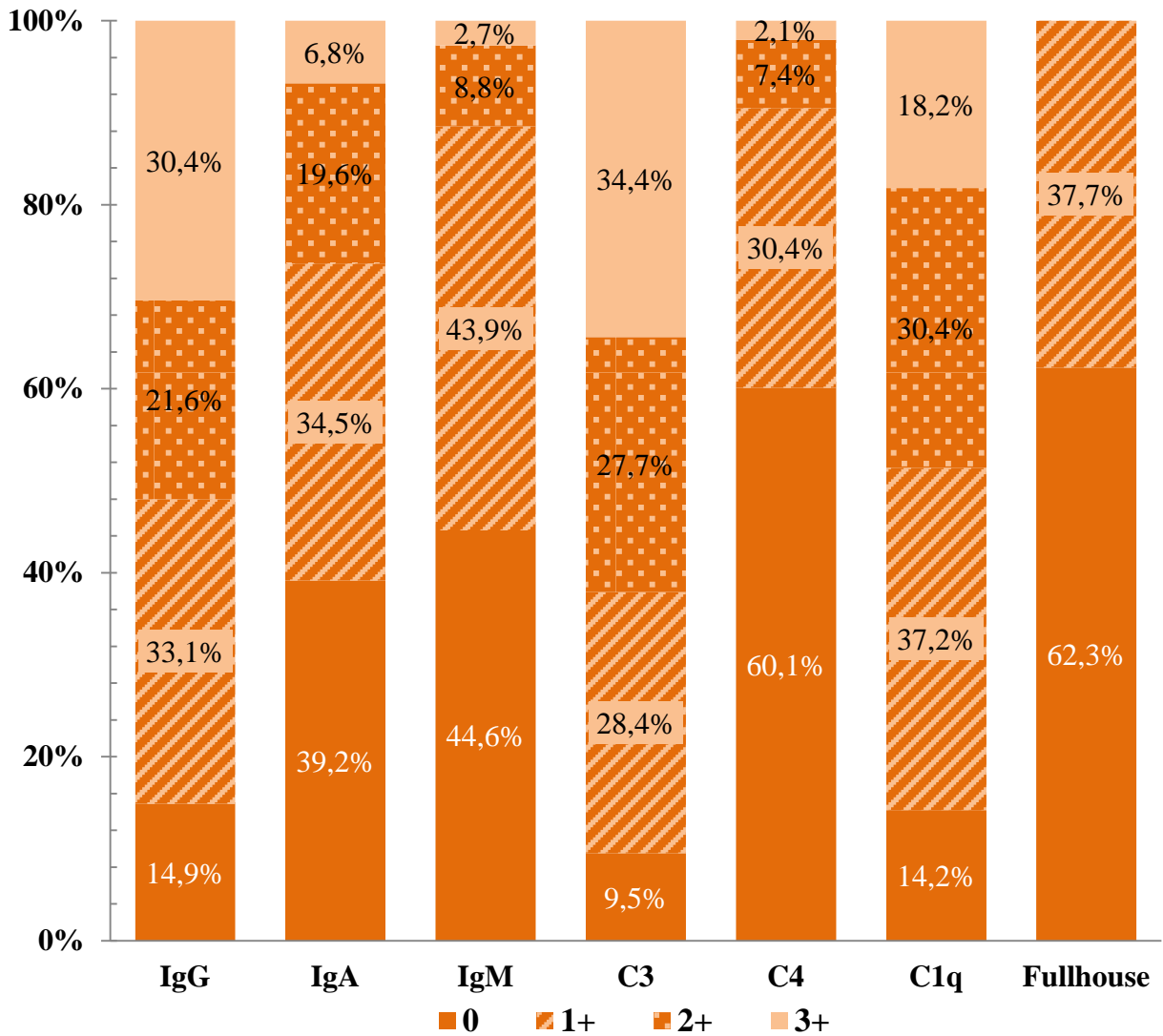
Nhận xét: tăng sinh tế bào nội mạch là tổn thương dạng hoạt động thường gặp nhất chiếm 70,4%; tiếp đến là tổn thương wireloop 55,9%. Hai trong số tổn thương nặng tại cầu thận là liềm tế bào và hoại tử/karryorhexis thì tổn thương liềm tế bào cũng gặp tỷ lệ khá cao là 46,7%; hoại tử/karryohexis là 13,2%.

Bảng 3.12. Đặc điểm tổn thương cầu thận, ống thận, mô kẽ và mạch máu

Đặc điểm tổn thương		Số bệnh nhân (n=152)	Tỷ lệ %
Xơ hóa cầu thận (xơ hóa ổ/toàn bộ)		48	31,6
Teo ống thận		75	49,3
Thoái hóa ống thận		42	27,6
Mạch máu xơ hóa		36	23,7
Viêm mô kẽ	Không	26	17,0
	Nhẹ	89	58,6
	Vừa	24	15,8
	Nặng	13	8,6
Xơ mô kẽ	Không	108	71,0
	Nhẹ	29	19,1
	Vừa	12	7,9
	Nặng	3	2,0

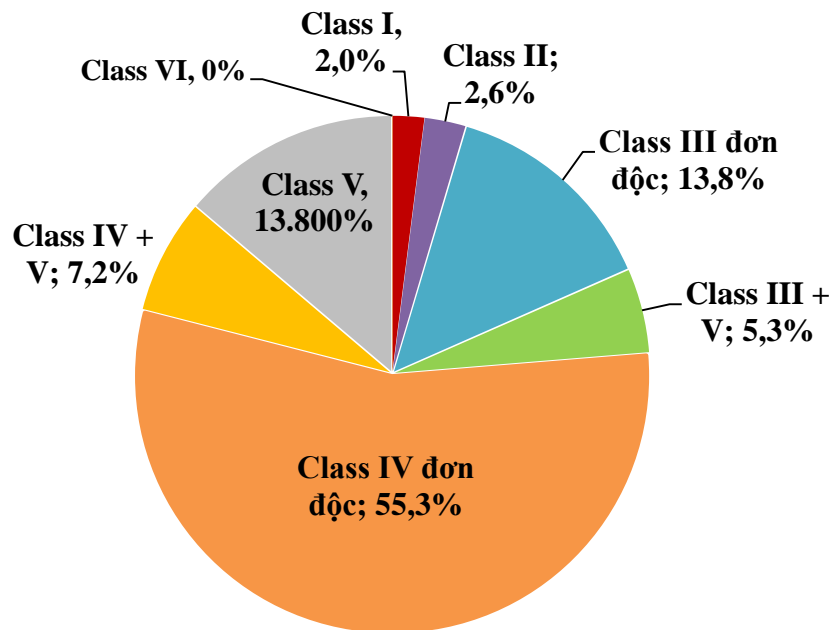
Nhận xét:

- Tổn thương ống thận thường gặp nhất là teo ống thận gặp ở 49,3% số bệnh nhân, thoái hóa ống chỉ xuất hiện ở 27,6% trong khi đó có 31,6% bệnh nhân có xơ hóa cầu thận (xơ hóa ổ hoặc xơ hóa toàn bộ).
- Số bệnh nhân có viêm mô kẽ là 126 chiếm 83,0%, trong đó viêm nhẹ là chủ yếu với 89 ca 58,6%; viêm vừa là 15,8% và viêm nặng là 8,6%. Xơ mô kẽ ít gặp, chỉ có 44/152 (29,0%) bệnh nhân có xơ mô kẽ, cũng chủ yếu gặp xơ nhẹ 19,1%, chỉ có 3 ca 2,0% xơ mô kẽ nặng.



Nhận xét: tỷ lệ bệnh nhân có lắng đọng miễn dịch rất cao, trong đó tỷ lệ cao nhất là với C3 là 90,5% tiếp đến là IgG và C1q với tỷ lệ dương tính là 85,1% và 85,8%. Thấp nhất là với C4 chỉ với 39,9% dương tính. Tỷ lệ bệnh nhân có fullhouse (IgG, IgA, IgM, C3, C1q cùng dương tính) là 37,7%. Mức độ dương tính với PHMD thường gặp là 1+ ở hầu hết các dấu ấn dao động trong khoảng từ 28-44%.

3.4.2. Phân loại tổn thương mô bệnh học theo ISN/RPS 2003



Hình 3.9. Phân loại mô bệnh học viêm thận lupus theo ISN/RPS 2003

Nhận xét: tổn thương class IV là gặp nhiều nhất với 95/152 trường hợp (62,5%), tiếp đến là class III có 29/152 trường hợp (19,1%), chỉ có 4 trường hợp tổn thương class II và 3 trường hợp class I, không gặp bệnh nhân nào class VI. Tổn thương dạng phối hợp class III+V và IV+V tính vào class III và IV.

Bảng 3.13. Phân loại chi tiết dưới class của class III và IV

Class	A		A/C		C		Tổng		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
III	15	51,7	10	34,5	4	13,8	29	100	
IV	S	16	42,1	20	52,6	2	5,3	38	100
	G	29	50,9	28	49,1	0	0	57	100
Tổng	60	48,4	58	46,8	6	4,8	124	100	

Nhận xét: trong class III, tổn thương dạng A gặp chủ yếu chiếm 51,7%; dạng A/C có 10/29 trường hợp chiếm 34,5%; còn lại có 4 trường hợp tổn thương loại C chiếm 13,8%. Trong class IV, tổn thương gặp chủ yếu loại

S(A) và S(A/C) cũng như loại G(A) và G(A/C); tổn thương loại IV-S(C) chỉ gặp 2 trường hợp chiếm 5,3% trong class IV, không gặp trường hợp nào tổn thương loại IV-G(C).

Bảng 3.14. Phân loại chỉ số hoạt động (AI) dựa trên mô bệnh học

Phân loại AI	Số bệnh nhân (n=152)	Tỷ lệ (%)
Thấp (0-8 điểm)	101	66,5
Trung bình (9-16 điểm)	49	32,2
Cao (17-24 điểm)	2	1,3
Điểm trung bình AI	6,3 ± 4,2	
Tổng	152	100

Nhận xét: tỷ lệ bệnh nhân có điểm hoạt động (AI) từ 0 đến 8 điểm chiếm tỷ lệ cao nhất 101 bệnh nhân (66,5%); điểm từ 9 đến 16 có 49 bệnh nhân (32,2%), chỉ có 2 bệnh nhân có điểm ≥ 17 ; điểm trung bình AI nhóm nghiên cứu là $6,3 \pm 4,2$.

Bảng 3.15. Phân loại chỉ số mạn tính (CI) dựa trên mô bệnh học

Phân loại CI	Số bệnh nhân (n=152)	Tỷ lệ (%)
Thấp (≤ 1 điểm)	81	53,3
Trung bình (2-3 điểm)	41	27,0
Cao (≥ 4 điểm)	30	19,7
Điểm trung bình	2,03 ± 2,16	
Tổng	152	100

Nhận xét: bệnh nhân có điểm mạn tính (CI) trên sinh thiết ≤ 1 điểm có tỷ lệ gặp cao nhất 81 (53,3%); điểm trung bình từ 2 đến 3 điểm là 41(27,0%); 19,7% bệnh nhân có điểm mạn tính ≥ 4 điểm; trong đó điểm CI trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $2,03 \pm 2,16$.

3.4.3. Đối chiếu tổn thương mô bệnh học với các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 3.16. Mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với lâm sàng

Lâm sàng	Phân loại class					P
	Class I và II	Class III	Class IVS	Class IVG	Class V	
Ban cánh bướm	3 (42,9)	18 (62,1)	25 (65,8)	38 (66,7)	1 (4,8)	0,001*
Da nhạy cảm ánh sáng	3 (42,9)	18 (62,1)	16 (42,1)	23 (40,4)	12 (57,1)	0,29
Viêm khớp	2 (28,6)	10 (34,5)	5 (13,2)	9 (15,8)	2 (9,5)	0,12
Tổn thương tâm thần/ Thần kinh	0 (0,0)	1 (3,5)	1 (2,6)	4 (7,0)	0 (0,0)	0,78
Tràn dịch màng phổi/tim	3 (42,9)	14 (48,3)	28 (73,7)	45 (79,0)	7 (33,3)	0,001*
Tăng huyết áp	1 (14,3)	8 (27,6)	16 (42,1)	34 (59,7)	9 (42,9)	0,02*

* Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Nhận xét:

- Tỷ lệ xuất hiện triệu chứng lâm sàng (ban cánh bướm; tràn dịch màng tim/phổi; tăng huyết áp) ở nhóm bệnh nhân có tổn thương class III và IV cao hơn nhóm class I; II và V khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Không có sự khác biệt về tổn thương da nhạy cảm ánh sáng; viêm khớp; tổn thương tâm/thần kinh ở các nhóm theo phân loại của ISN/RPS 2003, $p > 0,05$.

Bảng 3.17. Mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với cận lâm sàng

Phân loại class Cận lâm sàng	Class I và II	Class III	Class IVS	Class IVG	Class V	p
Hemoglobin (g/l)	101,3 ±19,9	101,4 ±17,9	90,6 ±17,1	90,1 ±16,9	117,1 ±21,6	0,001*
Ure máu (mmol/l)	11,3 ±10,5	10,0 ±6,2	13,0 ±8,5	18,1 ±9,2	8,9 ±4,4	0,003*
Creatinin máu (µmol/l)	100,3 ±60,3	111,2 ±76,2	166,3 ±151,7	234,9 ±194,1	98,0 ±44,1	0,001*
Albumin máu (g/l)	29,3 ±9,4	25,1 ±6,7	24,4 ±5,4	22,0 ±4,7	28,0 ±5,0	0,001*
Cholesterol TP (g/l)	5,6 ±2,5	6,5 ±2,7	6,7 ±2,0	7,8 ±1,9	6,3 ±1,5	0,003*
Hồng cầu niệu	45,9 ±63,6	170,0 ±305,5	183,7 ±272,5	297,5 ±503,7	152,7 ±217,0	0,001*
MLCT (ml/phút)	69,7 ±16,6	68,7 ±29,1	55,7 ±26,8	45,2 ±27,3	69,9 ±28,0	0,004*
Trụ niệu	1 (14,3)	13 (44,8)	22 (57,9)	36 (63,2)	5 (23,8)	0,005*
Protein niệu ≥3,5gr/24h	1 (14,3)	15 (51,7)	21 (55,3)	50 (87,7)	10 (47,6)	0,001*
Hội chứng thận hư	0 (0,0)	13 (44,8)	18 (47,4)	47 (82,5)	6 (28,6)	0,001*

* Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Nhận xét: nhóm bệnh nhân có tổn thương thận nặng trên sinh thiết (class III; IV-S; IV-G) có tình trạng thiếu máu qua nồng độ hemoglobin, giảm albumin máu; giảm MLCT; tăng nồng độ ure và creatinin máu; tỷ lệ xuất hiện trụ niệu; có HCTH cao hơn nhóm bệnh nhân class I; II và V, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.18. Mối liên quan tổn thương mô bệnh học với xét nghiệm miễn dịch

Phân loại class	Cận lâm sàng					p
	Class I và II	Class III	Class IVS	Class IVG	Class V	
Kháng thể kháng nhân	2,15 ±1,0	2,6 ±0,9	2,4 ±0,8	2,2 ±1,0	2,5 ±0,9	0,71
Kháng thể kháng dsDNA	102,6 ±112,8	192,6 ±183,7	190,6 ±132,2	212,6 ±246,2	71,9 ±78,5	0,001*
Nồng độ C3	0,7 ±0,4	0,51 ±0,3	0,48 ±0,2	0,44 ±0,16	0,91 ±0,19	0,001*
Nồng độ C4	0,16 ±0,15	0,08 ±0,07	0,1 ±0,07	0,09 ±0,08	0,2 ±0,08	0,001*

* Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Nhận xét:

- Bệnh nhân có tổn thương thận trong nhóm class III; IV-S; IV-G có nồng độ kháng thể kháng dsDNA cao; giảm nồng độ bổ thể C3 và C4 so với nhóm bệnh nhân class I; II và V, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Không tìm thấy sự khác biệt về nồng độ kháng thể kháng nhân giữa các nhóm có tổn thương mô bệnh học khác nhau theo phân loại của ISN/RPS 2003, $p > 0,05$.

3.4.4. Đặc điểm tổn thương dạng hoạt động và mạn tính ở các nhóm bệnh nhân theo phân loại ISN/RPS 2003

Bảng 3.19. Tỷ lệ xuất hiện tổn thương hoạt động ở các class

Tổn thương	Phân loại					p
	class I và II	Class III	Class IVS	Class IVG	Class V	
Tăng sinh tế bào nội mạch	0	20 (69,0)	33 (86,8)	52 (91,2)	2 (9,5)	0,001*
Thâm nhiễm bạch cầu	0	10 (34,5)	16 (42,1)	34 (59,7)	1 (4,8)	0,001*
Wireloop/hyaline thrombi	0	9 (31,0)	24 (63,2)	52 (91,2)	0	0,001*
Hoại tử/Karryorhexis	0	5 (17,2)	4 (10,5)	11 (19,3)	0	0,13
Liềm tế bào	0	11 (37,9)	26 (68,4)	34 (59,7)	0	0,001*
Tổng điểm AI	0,42 ± 0,53	4,27 ± 2,22	7,05 ± 2,88	9,53 ± 3,38	0,81 ± 0,81	0,001*

* Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân có tăng sinh tế bào nội mạch, thâm nhiễm bạch cầu, wire-loop, liềm tế bào ở nhóm class III, IV-S, IV-G cao hơn nhóm bệnh nhân có tổn thương class I, II và V khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Không có sự khác biệt về tỷ lệ xuất hiện tổn thương Hoại tử/Karryorhexis ở các nhóm class III; IV-S; IV-G theo phân loại tổn thương ISN/RPS 2003, $p > 0,05$.

Bảng 3.20. Tỷ lệ gặp tổn thương dạng mạn tính ở các class

Tổn thương	Phân loại class					P
	Class I và II	Class III	Class IVS	Class IVG	Class V	
Xơ hóa cầu thận (ổ/toàn bộ)	1 (14,3)	9 (31,0)	12 (31,6)	21 (36,8)	5 (23,8)	0,74
Xơ hóa mô kẽ	1 (14,3)	5 (17,2)	18 (47,4)	15 (26,3)	5 (23,8)	0,07
Teo ống thận	2 (28,6)	12 (41,4)	22 (57,9)	31 (54,4)	8 (38,1)	0,32
Xơ hóa mạch máu	2 (25,0)	6 (18,2)	8 (19,5)	17 (29,8)	3 (14,3)	0,64
Tổng điểm CI	0,43 ± 0,79	1,45 ± 1,64	2,63 ± 2,14	2,40 ± 2,53	1,24 ± 1,34	0,001*

* Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Nhận xét:

- Bệnh nhân có tổn thương class IV trên sinh thiết có tỷ lệ xơ hóa mô kẽ và điểm mạn tính CI cao hơn nhóm bệnh nhân có tổn thương class I; II; III và V, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Không có sự khác biệt về tỷ lệ xuất hiện xơ hóa cầu thận; teo ống thận; xơ hóa mạch máu ở các nhóm theo phân loại của ISN/RPS 2003, $p > 0,05$.

Bảng 3.21. So sánh giá trị trung bình chỉ số hoạt động (AI) ở các nhóm tổn thương thận theo ISN/RPS 2003

Phân loại giải phẫu bệnh	Điểm hoạt động AI n (%)	Giá trị trung bình $\bar{X} \pm SD$	p
Class I	3 (2,0)	0,33 ± 0,58	
Class II	4 (2,6)	0,5 ± 0,58	
Class III	29 (19,0)	4,28 ± 2,22	0,001*
Class IV	95 (62,6)	8,53 ± 3,4	
Class V	21 (13,8)	0,81 ± 0,81	

* Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Nhận xét: điểm hoạt động (AI) trên sinh thiết nhóm bệnh nhân class III và IV cao hơn nhóm bệnh nhân class I; II và V có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.22. So sánh giá trị trung bình chỉ số mạn tính (CI) ở các nhóm tổn thương thận theo ISN/RPS 2003

Phân loại giải phẫu bệnh	Điểm mạn tính CI n (%)	Giá trị trung bình $\bar{X} \pm SD$	p
Class I	3 (2,0)	0	
Class II	4 (2,6)	0,75 ± 0,96	
Class III	29 (19,0)	1,45 ± 1,64	0,003*
Class IV	95 (62,6)	2,49 ± 2,37	
Class V	21 (13,8)	1,24 ± 1,34	

* Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Nhận xét: điểm mạn tính (CI) trên sinh thiết nhóm bệnh nhân class III và IV cao hơn nhóm bệnh nhân class I; II và V có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.4.5. Mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với mức độ hoạt động qua thang điểm SLEDAI

Bảng 3.23. So sánh điểm SLEDAI với tổn thương từng nhóm theo phân loại của ISN/RPS 2003

Phân loại giải phẫu bệnh	Điểm SLEDAI n (%)	Giá trị trung bình $\bar{X} \pm SD$	p
Class I	3 (2,0)	13,3± 6,7	
Class II	4 (2,6)	15,3 ± 4,3	
Class III	29 (19,0)	17,8 ± 5,1	0,001*
Class IV	95 (62,6)	19,7± 4,9	
Class V	21 (13,8)	11,6± 4,7	

* Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

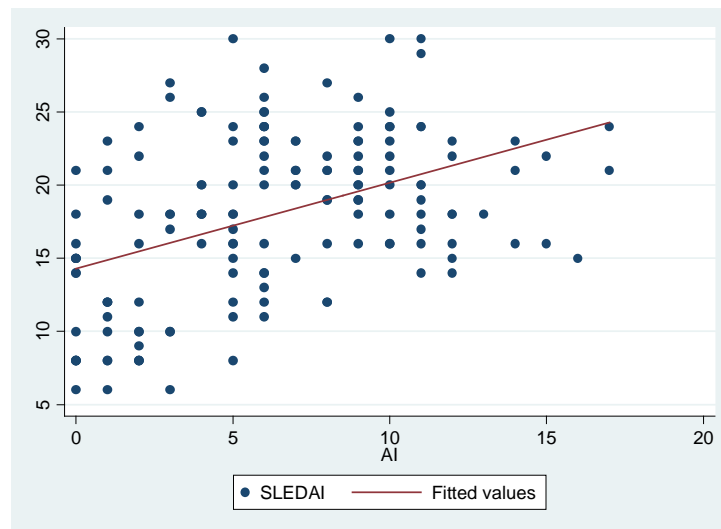
Nhận xét: bệnh nhân có tổn thương class III và IV trên sinh thiết có điểm trung bình SLEDAI cao hơn nhóm bệnh nhân class I; II và V, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.24. Điểm AI và CI theo phân loại SLEDAI

Đặc điểm	Phân loại SLEDAI	Trung bình (n=20) $\bar{X} \pm SD$	Cao (n=66) $\bar{X} \pm SD$	Rất cao (n=66) $\bar{X} \pm SD$	P
AI		1,5 ± 1,4	6,2 ± 4,3	7,8± 3,6	0,001*
CI		1,9 ± 1,8	2,2± 2,2	1,94 ± 2,2	0,58

* Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Nhận xét: Mức độ hoạt động của bệnh VTL càng cao thì điểm hoạt động (AI) trên sinh thiết càng cao, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



$$SLEDAI = 0,6 * AI + 14,3 \quad (r = 0,44; p = 0,0001)$$

Hình 3.10. Môi tương quan chỉ số hoạt động (AI) với điểm SLEDAI

Nhận xét: hệ số tương quan r giữa điểm SLEDAI và điểm AI là 0,44 nghĩa là môi tương quan của chúng ở mức độ trung bình. Nếu điểm AI tăng lên 1 đơn vị thì điểm SLEDAI tăng thêm 0,61 đơn vị và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.25. Liên quan điểm SLEDAI với một số tổn thương

Tổn thương cấp tính	Phân loại SLEDAI			p
	Trung bình (n=20) n (%)	Cao (n=66) n (%)	Rất cao (n=66) n (%)	
Liền tế bào	3 (15,0)	33 (50,0)	35 (53,0)	0,009*
Tăng sinh tế bào nội mao mạch	6 (30,0)	43 (65,2)	58 (87,9)	0,001*
Xâm nhập bạch cầu	1 (5,0)	24 (36,4)	36 (54,6)	0,001*
Wireloop/hyaline thrombi	2 (10,0)	36 (54,6)	47 (71,2)	0,001*
Hoại tử/karryorhexis	0	5 (7,6)	15 (22,7)	0,006*

* Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Nhận xét: tỷ lệ xuất hiện dạng tổn thương cấp tính trên sinh thiết (liềm tế bào, tăng sinh tế bào nội mạch, xâm nhập bạch cầu đa nhân, wire-loop, hoại tử/karyohexis) ở nhóm bệnh nhân có điểm hoạt động cao và rất cao lớn hơn nhóm bệnh nhân có điểm hoạt động thấp/trung bình, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.26. Liên quan điểm SLEDAI với một số tổn thương mô kẽ

Tổn thương mô kẽ	Phân loại SLEDAI			p	
	Trung bình (n=20) n (%)	Cao (n=66) n (%)	Rất cao (n=66) n (%)		
Viêm mô kẽ	Không	9 (45,0)	12 (18,2)	5 (7,6)	0,017*
	Nhẹ	8 (40,0)	39 (59,1)	42 (63,6)	
	Trung bình	2 (10,0)	10 (15,1)	12 (18,2)	
	Nặng	1 (5,0)	5 (7,6)	7 (10,6)	
Xơ mô kẽ	Không	13 (65,0)	48 (72,7)	47 (71,2)	0,84
	Nhẹ	6 (30,0)	12 (18,2)	11 (16,7)	
	Trung bình	1 (5,0)	5 (7,6)	6 (9,1)	
	Nặng	0	1 (1,5)	2 (3,0)	

* Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Nhận xét: những bệnh nhân có điểm SLEDAI càng cao thì nguy cơ có tổn thương viêm mô kẽ nặng hơn những bệnh nhân có điểm SLEDAI thấp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về tỷ lệ xơ mô kẽ với điểm SLEDAI, $p > 0,05$.

Bảng 3.27. Liên quan điểm SLEDAI miễn dịch huỳnh quang

Miễn dịch huỳnh quang	Phân loại			P	
	LEDAI	Trung bình n (%)	Cao n (%)		Rất cao n (%)
IgG (n=148)		18 (90,0)	53 (82,8)	55 (85,9)	0,71
IgA (n=148)		8 (40,0)	39 (60,9)	43 (67,2)	0,1
IgM (n=148)		11 (55,0)	32 (50,0)	39 (60,9)	0,46
C3 (n=148)		15 (75,0)	58 (90,6)	61 (95,3)	0,02*
C4 (n=148)		10 (50,0)	22 (34,4)	27 (42,2)	0,41
C1q (n=148)		16 (80,0)	53 (82,8)	58 (90,6)	0,33
Fullhouse (n=148)		4 (20,0)	21 (31,8)	32 (49,2)	0,03*

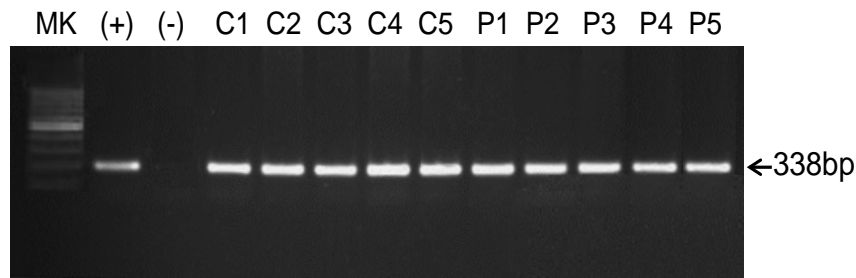
* Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Nhận xét: tỷ lệ xuất hiện lắng đọng MDHQ trên sinh thiết không có sự khác biệt ở các bệnh nhân có mức độ hoạt động khác nhau (thấp/trung bình/cao và rất cao); chỉ duy nhất tỷ lệ lắng đọng C3 ở nhóm bệnh nhân có điểm hoạt động cao và rất cao là cao hơn nhóm thấp/trung bình, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.5. Đa hình kiểu gen *STAT4*, *CDKN1A* và *IRF5* ở nhóm nghiên cứu và mối liên quan kiểu gen với biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng

3.5.1. Đa hình kiểu gen *STAT4*

Kết quả khuếch đại vùng rs7582694 của gen *STAT4*

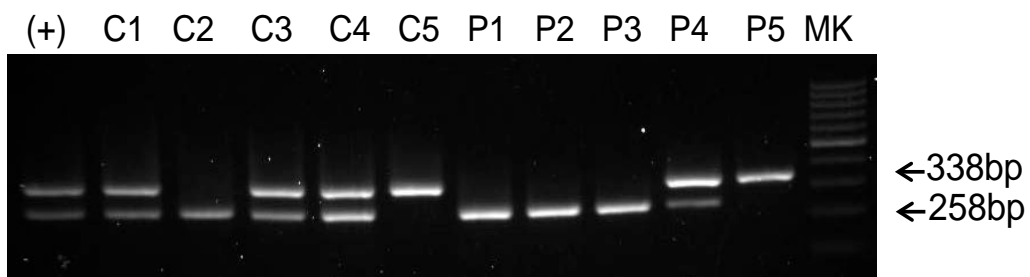


Hình 3.11. Sản phẩm khuếch đại đoạn vùng rs7582694 của gen *STAT4*. (+) mẫu đối chứng dương; (-) mẫu đối chứng âm; C1-C5 sản phẩm khuếch đại của nhóm chứng; P1-P5 sản phẩm khuếch đại của nhóm bệnh nhân. MK: thang chuẩn 100bp.

Nhận xét: sản phẩm PCR thu được có chất lượng tốt, gồm một băng đặc hiệu có kích thước đúng như tính toán là 338bp.

Kết quả xác định đa hình rs7582694 của gen *STAT4* bằng kỹ thuật PCR-RFLP

Sử dụng kỹ thuật enzym cắt giới hạn PCR-RFLP. Enzym *HpyCH4III* nhận biết cắt ACN/GT tại vị trí đa hình rs7582694 gen *STAT4*. Điện di sản phẩm trên agarose 3% và chụp hình bằng hệ thống EC3 Imaging system.



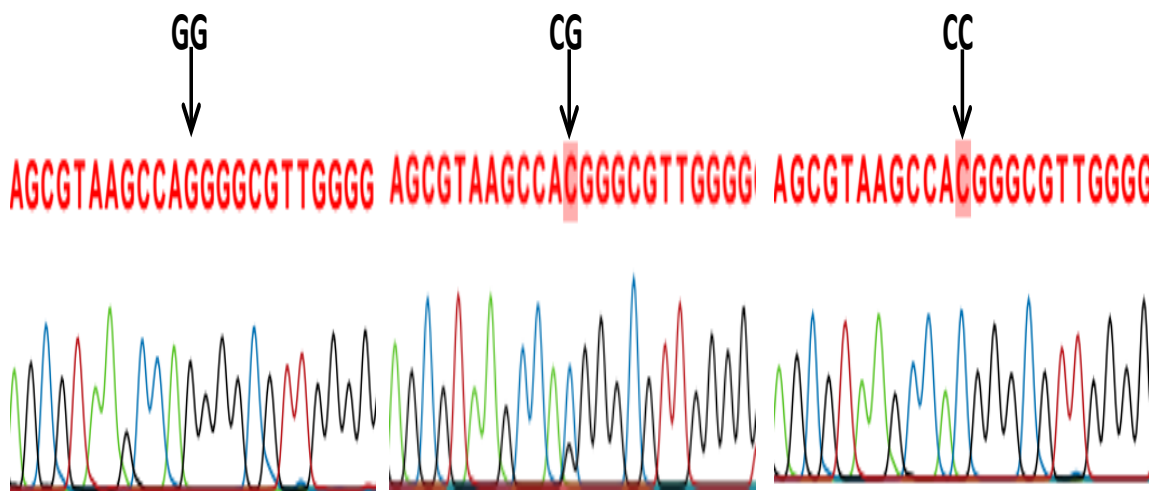
Hình 3.12. Sản phẩm cắt enzym tại vị trí rs7582694 của gen *STAT4* bằng enzym *HpyCH4III*.

(+) mẫu đối chứng dương; C1-C5 sản phẩm khuếch đại của nhóm chứng; P1-P5 sản phẩm khuếch đại của nhóm bệnh nhân. MK: thang chuẩn 100 bp.

Nhận xét: sản phẩm cắt tại vị trí rs7582694 của gen *STAT4* bằng enzym *HpyCH4III* trên các mẫu bệnh nhân VTL và nhóm chứng có kích thước khác nhau tùy thuộc vào từng kiểu gen. Mẫu mang kiểu gen GG gồm một băng DNA có kích thước 338bp (mẫu C5 và mẫu P5). Mẫu mang kiểu gen CG gồm 3 băng DNA có kích thước 338bp, 258bp và 80bp (Mẫu C1, C3, C4 và P4). Mẫu mang kiểu gen CC gồm 2 băng DNA có kích thước 258bp và 80bp (mẫu C2, mẫu P1, P2, P3). Sản phẩm 80bp do kích thước nhỏ nên bị mất trong quá trình chạy điện di.

Kết quả giải trình tự kiểm tra độ đặc hiệu của sản phẩm PCR-PRFP

Kết quả cắt enzym giới hạn tại vị trí rs7582694 của gen *STAT4* được kiểm tra lại bằng kỹ thuật giải trình tự gen.



Hình 3.13. Kết quả giải trình tự sản phẩm PCR vùng rs7582694 của gen *STAT4* tương ứng với kiểu gen GG; CG; CC

Nhận xét: kết quả kiểm tra lại bằng kỹ thuật giải trình tự gen cho thấy hoàn toàn phù hợp với kết quả cắt enzym giới hạn.

Bảng 3.28. Tỷ lệ kiểu gen *STAT4* vị trí rs 7582694 nhóm nghiên cứu

Kiểu gen	Bệnh (n=152) n (%)	Chứng (n=76) n (%)	OR (95%CI)	p
G/G	60 (39,5)	43 (56,6)	1	
C/G	87 (57,2)	32 (42,1)	1,95 (1,11-3,42)	0,02*
C/C	5 (3,3)	1 (1,3)	3,58 (0,40-31,8)	0,25
C/G + C/C	92 (60,5)	33 (43,4)	2,0 (1,14-3,49)	0,015*

* Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Nhận xét: nhóm bệnh nhân VTL có kiểu gen C/G cao hơn nhóm chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Người mang alen C có nguy cơ mắc VTL cao gấp 2 lần người không mang alen C (95% CI: 1,14-3,19), với $p < 0,05$.

Bảng 3.29. Phân bố tính đa hình gen *STAT4* rs7582694 với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Triệu chứng	GG (n=60) n (%)	GC (n=87) n (%)	CC (n=5) n (%)	GC/GG OR (95%CI) p	CC/GG OR (95%CI) p	GC+CC/GG OR (95%CI) p
Ban	30 (50,0)	51 (58,6)	4 (80,0)	1,42 (0,73-2,75) 0,3	4 (0,4-37,9) 0,2	1,49 (0,77-2,86) 0,24
Da nhạy cảm AS	31 (51,7)	41 (47,1)	0	0,83 (0,43-1,61) 0,59	-	0,75 (0,39-1,44) 0,39
Viêm khớp	11 (18,3)	17 (19,5)	0	1,08 (0,46-2,51) 0,86	-	1,01 (0,43-2,34) 0,98

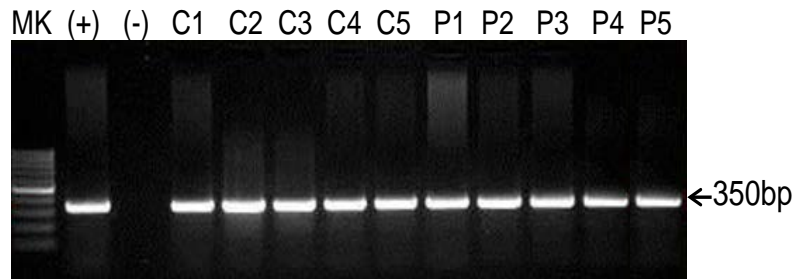
Triệu chứng	GG (n=60) n (%)	GC (n=87) n (%)	CC (n=5) n (%)	GC/GG OR (95%CI) p	CC/GG OR (95%CI) p	GC+CC/GG OR (95%CI) p
Tổn thương tâm thần kinh	3 (5,0)	2 (2,3)	1 (20,0)	0,45 (0,07-2,76) 0,39	4,75 (0,4-56,7) 0,22	0,64 (0,12-3,28) 0,59
Tràn dịch màng phổi/tim	37 (61,7)	56 (64,4)	4 (80,0)	1,12 (0,57-2,22) 0,74	2,49 (0,26-23,6) 0,42	1,17 (0,59-2,29) 0,66
KT ANA (+)	54 (90,0)	83 (95,4)	5 (100)	2,31 (0,62-8,55) 0,2	-	2,44 (0,65-9,1) 0,18
KT dsDNA (+)	31 (51,7)	62 (71,3)	5 (100)	2,32 (1,17-4,61) 0,016*	-	2,51 (1,27-5,0) 0,008*
THA	25 (41,7)	40 (46,0)	3 (60,0)	1,19 (0,61-2,32) 0,61	2,1 (0,32-13,51) 0,43	1,23 (0,64-2,37) 0,54
Thiếu máu	49 (81,7)	76 (87,4)	5 (100)	1,55 (0,62-3,85) 0,34	-	1,65 (0,66-4,1) 0,28
Giảm C3	52 (86,7)	79 (90,8)	5 (100)	1,52 (0,54-4,30) 0,43	-	1,62 (0,57-4,60) 0,36
Đái máu	52 (85,0)	81 (93,1)	5 (100)	2,38 (0,79-7,19) 0,1	-	2,53 (0,85-7,52) 0,09
HCTH	32 (53,3)	49 (56,3)	3 (60,0)	1,13 (0,58-2,18) 0,72	1,31 (0,2-8,43) 0,77	1,14 (0,59-2,19) 0,7

* Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Nhận xét: bệnh nhân có mang alen C tại vị trí 7582694 trên gen *STAT4* có tỷ lệ dương tính với kháng thể kháng dsDNA cao hơn bệnh nhân không mang alen C gấp 2,51 lần (95% CI: 1,24-5,06), $p=0,008$.

3.5.2. Đa hình kiểu gen *CDKN1A*

Kết quả khuếch đại vùng rs762624 của gen CDKN1A

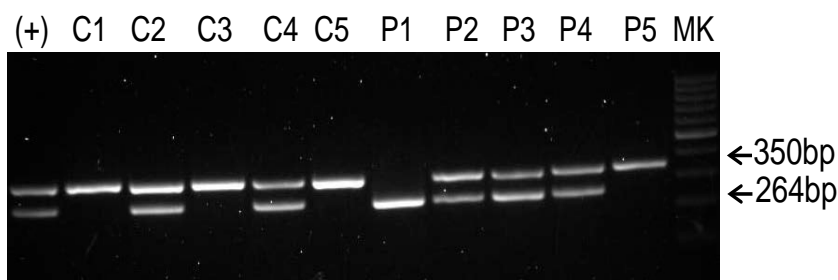


Hình 3.14. Sản phẩm khuếch đại đoạn vùng rs762624 của gen *CDKN1A*
 (+) mẫu đối chứng dương; (-) mẫu đối chứng âm; C1-C5 sản phẩm khuếch đại của nhóm chứng; P1-P5 sản phẩm khuếch đại của nhóm bệnh nhân. MK: thang chuẩn 100 bp.

Nhận xét: sản phẩm PCR thu được có chất lượng tốt, gồm một băng đặc hiệu có kích thước đúng như tính toán là 350bp.

Kết quả xác định đa hình rs762624 của gen CDKN1A bằng kỹ thuật PCR-RFLP

Sử dụng kỹ thuật enzym cắt giới hạn PCR-RFLP. Enzym *BmrI* nhận biết điểm cắt ACTGGG(N)5... tại vị trí đa hình rs762624 trên gen *CDKN1A*. Điện di sản phẩm trên agarose 3% và chụp hình bằng hệ thống EC3 Imaging system.



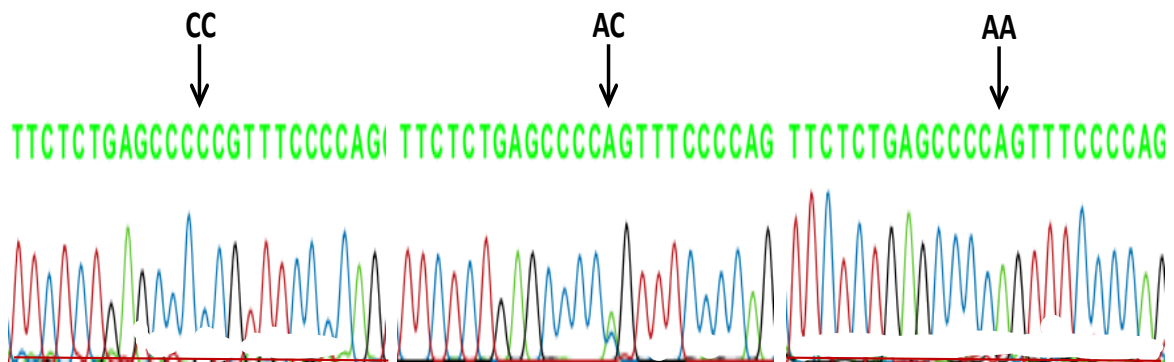
Hình 3.15. Sản phẩm cắt enzym tại vị trí đa hình rs762624 của gen *CDKN1A* bằng enzym *BmrI*

(+) mẫu đối chứng dương; C1-C5 sản phẩm khuếch đại của nhóm chứng; P1-P5 sản phẩm khuếch đại của nhóm bệnh nhân. MK: thang chuẩn 100 bp.

Nhận xét: sản phẩm cắt đoạn tại vị trí đa hình rs762624 của gen *CDKN1A* bằng enzym *BmrI* trên các mẫu bệnh nhân VTL và nhóm chứng có kích thước khác nhau tùy thuộc vào từng kiểu gen. Mẫu mang kiểu gen CC gồm một băng DNA có kích thước 350bp (mẫu C1, C3, C5 và mẫu P1, P5). Mẫu mang kiểu gen AC gồm 3 băng DNA có kích thước 350bp, 264bp và 86bp (Mẫu C2, C4 và P2, P3, P4). Mẫu mang kiểu gen AA gồm 2 băng DNA có kích thước 264bp và 86bp (mẫu P1). Sản phẩm 86bp do kích thước nhỏ nên bị mất trong quá trình chạy điện di.

Kết quả giải trình tự kiểm tra độ đặc hiệu của sản phẩm PCR-RFLP

Kết quả cắt enzym giới hạn tại vị trí đa hình rs762624 của gen *CDKN1A* được kiểm tra lại bằng kỹ thuật giải trình tự gen.



Hình 3.16. Kết quả giải trình tự sản phẩm PCR vùng rs762624 của gen *CDKN1A* tương ứng với kiểu gen CC; AC; AA.

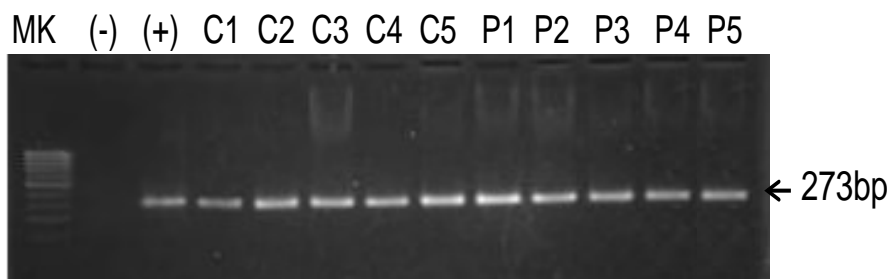
Nhận xét: kết quả kiểm tra lại bằng kỹ thuật giải trình tự gen cho thấy hoàn toàn phù hợp với kết quả cắt enzym giới hạn.

Bảng 3.30. Tỷ lệ kiểu gen *CDKN1A* vị trí rs762624 nhóm nghiên cứu

Kiểu gen	Bệnh (n=152) n (%)	Chứng (n=76) n (%)	OR (95%CI)	p
C/C	44 (28,9)	24 (31,6)	1	
A/C	81 (53,3)	38 (50,0)	1,16 (0,62 – 2,19)	0,64
A/A	27 (17,8)	14 (18,4)	1,05 (0,46 – 2,39)	0,9
A/C + A/A	108 (71,1)	52 (68,4)	1,13 (0,62 – 2,06)	0,68

Nhận xét: không tìm thấy sự khác biệt về kiểu gen giữa nhóm bệnh nhân VTL và nhóm chứng ở vị trí rs762624 trên gen *CDKN1A*, với $p > 0,05$.

3.5.3. Đa hình kiểu gen *IRF5*



Kết quả khuếch đại vùng intron 1 của gen *IRF5*

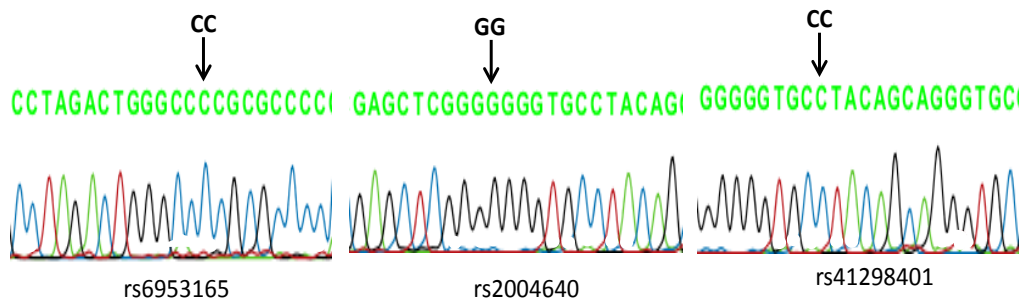
(-) mẫu đối chứng âm; (+) mẫu đối chứng dương; C1-C5 sản phẩm khuếch đại của nhóm chứng; P1-P5 sản phẩm khuếch đại của nhóm bệnh nhân. MK: thang chuẩn 100bp.

Hình 3.17. Sản phẩm khuếch đại đoạn vùng intron 1 của gen *IRF5*

Nhận xét: sản phẩm PCR thu được có chất lượng tốt, gồm một băng đặc hiệu có kích thước đúng như tính toán là 273bp.

Kết quả xác định đa hình gen vùng intron 1 của gen IRF5 bằng kỹ thuật giải trình tự gen trực tiếp

Vùng intron 1 là vùng có chứa rs6953165; rs2004640 và rs41298401 trên gen *IRF5* được chứng minh là có liên quan đến bệnh VTL. Cả 3 vị trí này đều không có trình tự nhận biết của enzym giới hạn. Kỹ thuật giải trình tự trực tiếp đã được áp dụng để phân tích kiểu gen tại 3 vị trí này trên gen *IRF5*.



Nhận xét: kết quả kiểu gen giống nhau trên cả mẫu bệnh và mẫu chứng. Mỗi đa hình gen chỉ có một kiểu gen duy nhất: kiểu gen CC (rs6953165), kiểu gen GG (rs2004640) và kiểu gen CC (rs41298401).

Bảng 3.31. Tỷ lệ kiểu gen *IRF5* nhóm nghiên cứu

Kiểu gen		Bệnh (n= 152)	Chứng (n=76)
rs 6953165	C/C	152 (100%)	76 (100%)
	C/G	0 (0%)	0 (0%)
	G/G	0 (0%)	0 (0%)
rs 2004640	G/G	152 (100%)	76 (100%)
	G/T	0 (0%)	0 (0%)
	T/T	0 (0%)	0 (0%)
rs 41298401	C/C	152 (100%)	76 (100%)
	C/G	0 (0%)	0 (0%)
	G/G	0 (0%)	0 (0%)

Nhận xét: ba vị trí SNP được khảo sát trên gen *IRF5* 100% có kiểu gen đồng hợp tử ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng, không có sự khác biệt trong phân bố kiểu gen trên 3 SNP này.

3.6. Mối liên quan giữa kiểu gen với tổn thương mô bệnh học và mức độ hoạt động bệnh qua thang điểm SLEDAI

3.6.1. Mối liên quan giữa kiểu gen với thang điểm SLEDAI

Bảng 3.32. Mối liên quan giữa phân bố kiểu gen *STAT4* và điểm SLEDAI

SLEDAI	GG (n=60) n (%)	GC (n=87) n (%)	CC (n=5) n (%)	GC/GG OR (95%CI) p	GC+CC/GG OR (95%CI) p
Hoạt động trung bình	8 (13,3)	12 (13,8)	0	1	1
Hoạt động cao	27 (45,0)	38 (43,7)	1 (20,0)	0,94 (0,34 – 2,61) 0,9	0,96 (0,35 – 2,67) 0,94
Hoạt động rất cao	25 (41,7)	37 (42,5)	4 (80,0)	0,99 (0,35 – 2,76) 0,98	1,1 (0,39 – 3,04) 0,86

Nhận xét: có 5 bệnh nhân mang alen C đều nằm trong nhóm bệnh nhân có điểm hoạt động cao và rất cao, tuy nhiên không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ phân bố kiểu gen với mức độ hoạt động bệnh qua chỉ số SLEDAI, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.6.2. Mối liên quan giữa kiểu gen với tổn thương mô bệnh học

Bảng 3.33. Mối liên quan giữa tỷ lệ phân bố kiểu gen *STAT4* và phân loại mô bệnh học theo ISN/RPS 2003

Phân loại class	GG	GC	CC	GC/GG	GC+CC/GG
	n=60 n (%)	n=87 n (%)	n=5 n (%)	OR(95%CI) p	OR(95%CI) p
Class I+II	6 (10,0)	1 (1,2)	0 (0)	1	1
Class III	10 (16,7)	19 (21,8)	0 (0)	11,4 (1,2-108,3) 0,03*	11,4 (1,2-108,3) 0,03*
Class IV-S	12 (20,0)	24 (27,6)	2 (40,0)	12 (1,3-111,3) 0,03*	13 (1,41-120,3) 0,02*
Class IV-G	23 (38,3)	31 (35,6)	3 (60)	8,09 (0,91-71,9) 0,06	8,9 (1,001-78,6) 0,05*
Class V	0 (15,0)	12 (13,8)	0 (0,0)	8 (0,81-78,7) 0,08	8 (0,81-78,73) 0,08

* Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Nhận xét: bệnh nhân mang alen C có nguy cơ gặp tổn thương thận class III cao gấp 11,4 lần so với bệnh nhân gặp tổn thương class I+II không mang alen C; với tổn thương class IV-S là 13 lần và IV-G là 8,9 lần, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.6.3. Mối liên quan giữa kiểu gen và thời gian mắc bệnh

Bảng 3.34. Mối liên quan giữa kiểu gen *STAT4* với thời gian mắc bệnh

Gen <i>STAT4</i>	Tuổi mắc bệnh		
	n	Mean ± SD	p
G/G	60	28,4 ± 10,4	0,36
G/C	87	28,2 ± 8,8	
C/C	5	27,4 ± 7,8	

Nhận xét: không có sự khác biệt về tuổi mắc bệnh trong phân bố kiểu gen *STAT4*, $p > 0,05$.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi gồm 152 bệnh nhân VTL và 76 người khỏe mạnh ở nhóm chứng.

4.1.1. Đặc điểm tuổi

Nhóm chứng có độ tuổi trung bình $32,1 \pm 9,4$, tuổi nhỏ nhất là 19, tuổi lớn nhất là 57, độ tuổi từ 15 đến 29 chiếm 54%. Nhóm bệnh có tuổi trung bình là $29,52 \pm 9,17$, tuổi nhỏ nhất là 15, tuổi lớn nhất là 58, độ tuổi từ 15 đến 29 chiếm 56,6%, nhóm tuổi từ 30 đến 49 tuổi là 39,8% và chỉ có 6 (3,6%) bệnh nhân ≥ 50 tuổi. Không có sự khác biệt về nhóm tuổi giữa nhóm bệnh và nhóm chứng với $p > 0,05$ (bảng 3.1). Đây là sự lựa chọn phù hợp với một nghiên cứu có nhóm bệnh và nhóm chứng. Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ chọn các bệnh nhân có độ tuổi ≥ 15 vì theo quy định của bộ Y tế bệnh nhân LBDHT < 15 tuổi điều trị tại khoa Nhi.

Như vậy, chủ yếu gặp bệnh nhân ở nhóm tuổi trẻ và trung niên, ít gặp bệnh nhân > 50 tuổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu về bệnh LBDHT của các tác giả trong và ngoài nước. Nghiên cứu của Đỗ Thị Liệu năm 2001 bệnh nhân có độ tuổi trung bình là 30,2, tỷ lệ bệnh nhân ≤ 45 tuổi là 97,8% [72]; Nguyễn Thị Thu Hương báo cáo năm 2010 trên 78 bệnh nhân LBDHT cho độ tuổi trung bình là 30,06, cao tuổi nhất 63 tuổi và tỷ lệ bệnh nhân ≤ 45 tuổi là 87,2% [73]. Nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng cho kết quả tương tự như nghiên cứu của Chairat Shayakul và cộng sự tại Thái Lan trên 596 bệnh nhân VTL cho thấy: tuổi mắc bệnh trung bình 28 ± 10 ; tuổi giao động từ 12 đến 69 tuổi và trên 90% có tuổi ≤ 50 [74]. Nghiên cứu của Col K Narayanan và cộng sự bệnh nhân có tuổi từ 17 đến 51 và tuổi trung bình 27 [75]; Bancha Satirapoj và cộng sự tuổi bệnh

nhân trung bình 34 ± 12 [76]; IG Okpechi nghiên cứu 251 bệnh nhân tại châu Phi có độ tuổi trung bình $31,0 \pm 11,6$ [77].

4.1.2. Đặc điểm về giới

Cơ chế bệnh sinh cũng như các nghiên cứu dịch tễ đã khẳng định LBDHT là bệnh lý chủ yếu xảy ra ở nữ giới trong độ tuổi sinh đẻ [1, 7, 18]. Trong nghiên cứu này của chúng tôi trên 152 bệnh nhân VTL có 138 bệnh nhân nữ 90,8% và 14 bệnh nhân nam (9,2%), tỷ lệ bệnh nhân nữ/nam là 9,9/1, đây cũng là tỷ lệ gặp khá phổ biến trong các báo cáo về bệnh LBDHT và VTL của nhiều tác giả trong và ngoài nước: Đỗ Thị Liệu (2001) 10,3/1 [72]; Đặng Thu Hương (2013) 8,6/1 [78]; Chairat Shayakul và cộng sự (1995) 10/1 [74]; Col K Narayanan và cộng sự (2010) 7,5/1 [75].

4.1.3. Thời gian mắc bệnh và yếu tố gia đình

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy tuổi trung bình bệnh nhân được chẩn đoán là $28,2 \pm 9,4$, có đến 50% bệnh nhân trong nghiên cứu được chẩn đoán mới, bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị LBDHT lâu nhất là 169 tháng (5,8 năm), 5 bệnh nhân trong gia đình có người cùng mắc bệnh LBDHT chiếm tỷ lệ (3,3%) tổng số bệnh nhân nghiên cứu (bảng 3.2). Yếu tố gia đình góp phần quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của LBDHT, các báo cáo từ các nghiên cứu quốc tế cho thấy tỷ lệ bệnh nhân mắc LBDHT có người thân trong gia đình cùng mắc dao động 5-12%. Như nghiên cứu của Louise Watson và cộng sự trên 232 bệnh nhân từ 14 trung tâm tại Anh cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có người trong gia đình cùng mắc LBDHT lên đến 15% và có liên quan đến bệnh lý tự miễn nói chung là 38% [79]. Tuy nhiên, tại Việt Nam nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hương (2010) thì chỉ có 2,56% bệnh nhân LBDHT có người trong gia đình cùng mắc bệnh, thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi [73]. Sở dĩ nghiên cứu tại Việt Nam có yếu tố gia đình thấp hơn các nghiên cứu nước ngoài là do các thành viên trong gia đình người bệnh chưa được khám

bệnh và tầm soát đầy đủ bệnh lý tự miễn trong đó có LBDHT, bệnh có thể trong giai đoạn chưa biểu hiện nên chưa được chẩn đoán, theo dõi và điều trị một cách phù hợp.

4.1.4. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng theo thang điểm SLEDAI

a. Đặc điểm tổn thương thận

Tổn thương thận là một trong những tổn thương quan trọng và thường gặp của LBDHT với tỷ lệ 40-70% tổng số bệnh nhân [1, 3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, biểu hiện tổn thương thận cũng rất đa dạng và nặng.

- *Protein niệu*: do đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân VTL do vậy 100% số bệnh nhân của chúng tôi có protein niệu 24h $\geq 0,5$ gr/24h. Trong 152 bệnh nhân nghiên cứu chỉ có 55 bệnh nhân (36,2%) protein niệu 24h $< 3,5$ gr/24h; 97 bệnh nhân (63,8%) có protein niệu 24h $\geq 3,5$ gr/24h và đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTH là 84 bệnh nhân (55,3%) (bảng 3.6). Hội chứng thận hư là biểu hiện lâm sàng nặng của tổn thương thận đặc biệt trong LBDHT vì hầu hết đây là HCTH không đơn thuần, đáp ứng điều trị khó khăn và thường kèm theo các biểu hiện lâm sàng nặng khác (THA; tràn dịch màng tim; tràn dịch màng phổi; suy thận...). Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân HCTH không đơn thuần (kèm theo THA/đái máu/suy thận) là 1/84 (1,2%). So sánh với các nghiên cứu của một số tác giả trong nước như nghiên cứu của Đỗ Kháng Chiến và cộng sự (1988) trên 89 bệnh nhân VTL cho kết quả có 43,7% bệnh nhân có HCTH [80]; nghiên cứu của Đỗ Thị Liệu (2001) trên 80 bệnh nhân VTL thì tỷ lệ bệnh nhân có HCTH là 53,8% trong đó 39/43 (90,7%) là HCTH không đơn thuần, tỷ lệ khá tương đồng với nghiên cứu này của chúng tôi [72]. Một số nghiên cứu quốc tế như nghiên cứu của Intissar Haddiya và cộng sự trên 114 bệnh nhân VTL tại Maroc tỷ lệ bệnh nhân có HCTH là 52,6% [81]; nghiên cứu của Bancha S. và cộng sự trên 244 bệnh nhân VTL tại Thái Lan cho kết quả có 51,2%

bệnh nhân có protein niệu 24h $\geq 3,5$ gr/24h và chỉ có 74 (30,3%) có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTH [76]; Wafaey G. Tỷ lệ HCTH trong 148 bệnh nhân VTL là (58,5%) [82].

- *Đái máu*: đái máu gặp tỷ lệ cao trong nghiên cứu này (90,1%), đây cũng là một biểu hiện quan trọng của HCTH không đơn thuần liên quan đến tiên lượng điều trị trong HCTH nói chung và VTL nói riêng. Nghiên cứu của Đỗ Thị Liệu (2001) gặp tỷ lệ bệnh nhân đái máu lúc nhập viện thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi (67,5%) [72]; Nguyễn Thị Thu Hương (61,4%) [73]; Phạm Hoàng Ngọc Hoa (73,4%) [83]; Intissar Haddiya (76,3%) [82]; Zhaleh S. (84,5%) [84]; Wafaey G. (88,6%) [82]; Simin Torabi N. (84,8%) [84]. Tỷ lệ bệnh nhân có đái máu trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một số nghiên cứu trong và ngoài nước thể hiện bệnh nhân vào viện trong tình trạng lâm sàng và tổn thương thận nặng, bệnh đang hoạt động mạnh sẽ được lý giải trong phần bàn luận sau.
- *Trụ niệu*: trụ niệu là một triệu chứng cận lâm sàng thường gặp của tổn thương cầu thận, trong nghiên cứu này 50,7% bệnh nhân có trụ niệu, đây là một tỷ lệ khá cao so với một số nghiên cứu của các giả quốc tế. Nghiên cứu Đỗ Thị Liệu là 56,3% [72]; Zhaleh S. (26,8%) [85]; Simin Torabi N. (30,4%) [84]. Cùng với hồng cầu niệu thì trụ niệu cũng là một yếu tố tiên lượng quan trọng trong VLT, chính vì thế trụ niệu cùng hồng cầu niệu đều được đánh giá 4 điểm trong thang điểm SLEDAI.
- *Suy thận*: nghiên cứu này là nghiên cứu mô tả cắt ngang, do vậy suy thận có thể là suy thận cấp hoặc đợt cấp của suy thận mạn. Chúng tôi sử dụng công thức Cockcroft để tính MLCT cho bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu cho thấy MLCT trung bình của nhóm nghiên cứu là $56,8 \pm 28,9$, có tới 56,6% bệnh nhân có MLCT < 60 ml/phút, 14,5% có MLCT từ 15 đến 30 ml/phút và 7,2% bệnh nhân có suy thận nặng (MLCT < 15 ml/phút) (bảng 3.4). Suy thận là một biến chứng nặng của VTL, tỷ lệ tử vong cao cho dù được xử trí

lọc máu cấp cũng để lại các biến chứng lâu dài như suy thận mạn và có thể tiến triển đến bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Tỷ lệ bệnh nhân suy thận trong nghiên cứu này thấp hơn nghiên cứu của Đỗ Thị Liệu (73,7%). Tuy nhiên, tỷ lệ suy thận nặng MLCT < 15ml/phút là tương đương (8,8%) [72]; tương đương nghiên cứu của Phạm Hoàng Ngọc Hoa (2015) tỷ lệ suy thận là 55,3% trong đó MLCT < 15ml/phút là 10,6% [83]. Tỷ lệ và tình trạng suy thận trong nghiên cứu của này cao hơn một số nghiên cứu quốc tế đã được công bố: nghiên cứu của Bancha S. MLCT trung bình là 80,2 ml/phút trong đó tỷ lệ bệnh nhân suy thận chỉ có 27,9% [76]; Zhaleh S. MLCT trung bình 62,8 ml/phút, tỷ lệ suy thận gặp 33,8% [85].

b. Tổn thương da và niêm mạc

Tổn thương da và niêm mạc trong LBDHT cũng rất thường gặp và đa dạng đặc biệt trong đợt cấp của bệnh. Tỷ lệ gặp ban cánh bướm là 55,9%; da nhạy cảm ánh sáng 47,4%; loét niêm mạc 4,0% và không có bệnh nhân nào có ban dạng đĩa.

Ban cánh bướm là một triệu chứng lâm sàng quan trọng gợi ý cho chẩn đoán bệnh LBDHT, đây cũng là triệu chứng thể hiện trong đợt cấp của bệnh. Tỷ lệ xuất hiện ban cánh bướm ở các nghiên cứu đã được công bố là rất khác nhau: Đỗ Thị Liệu (68,8%) [72]; Đỗ Kháng Chiến (83,7%) [80]; Nguyễn Thị Thu Hương (67,7%) [73]; Bancha S. (45,9%) [76]; On Pamuk (71,4%) [86]; Seyedeh Tahereh F. (60,1%) [87]. Sự khác nhau về tỷ lệ xuất hiện triệu chứng ban cánh bướm phần nào được giải thích do cách chọn lựa đối tượng nghiên cứu ở các vị trí khác nhau (phòng khám ngoại trú/khoa khớp/khoa da liễu...) và liên quan đến vấn đề chủng tộc.

Loét niêm mạc chỉ gặp 4,0%, thấp hơn so với một số nghiên cứu trong nước: Đỗ Thị Liệu 13,8% [72]; Đỗ Kháng Chiến 13,5% [80]; Nguyễn Thị Thu Hương 10,3% [73]. Tỷ lệ loét niêm mạc trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như một số nghiên cứu tại Việt Nam thấp hơn nhiều so với các nghiên

cứu quốc tế như: Bancha S. 27% [76]; On Pamuk 39,8% [86]; Seyedeh Tahereh F. 38,8% [87], điều này có thể được giải thích liên quan đến yếu tố chủng tộc.

c. Tổn thương cơ, khớp

Trong 152 bệnh nhân VTL, tỷ lệ bệnh nhân viêm khớp là 18,4% (biểu đồ 3.1), không gặp bệnh nhân nào có biến dạng khớp trên lâm sàng kiểu bàn tay Jaccoud. Biểu hiện viêm khớp rất thường gặp trong đợt cấp của LBDHT, tỷ lệ gặp theo các nghiên cứu là rất khác nhau, nghiên cứu của chúng tôi gặp triệu chứng viêm khớp khá thấp so với một số nghiên cứu về LBDHT cũng như VTL ở trong nước cũng như ngoài nước đã được công bố như: Đỗ Thị Liệu 70% [72]; Nguyễn Thị Thu Hương 51,3% [73]; Seyedeh Tahereh F. 70,6% [87]; On Pamuk 71,9% [86]; Intissar Haddiya 16,6% [81]; Bancha S. 54,6% [76]; Yi Tang 48,8 % [88]. Sự khác biệt giữa các báo cáo có thể được giải thích đối tượng chọn lựa bệnh nhân tại các địa điểm nghiên cứu khác nhau và chủng tộc.

d. Tổn thương thần kinh, tâm thần

Biểu hiện rối loạn thần kinh (co giật; đau đầu; rối loạn thần kinh thị giác...) và các rối loạn tâm thần là một trong những triệu chứng nặng của LBDHT. Tỷ lệ gặp các rối loạn tâm thần kinh thường dao động trong khoảng rộng theo các báo cáo vì khẳng định triệu chứng là do LBDHT hay do nguyên nhân khác là rất khó khăn, tiên lượng khi xuất hiện triệu chứng này thường nặng, nguy cơ tử vong cao. Trong 152 bệnh nhân nghiên cứu, gặp 6 bệnh nhân có rối loạn tâm/thần kinh (3 bệnh nhân co giật, 3 bệnh nhân rối loạn tâm thần) chiếm tỷ lệ 4,0%, tỷ lệ này cũng tương tự như một số nghiên cứu trong và ngoài nước đã báo cáo: nghiên cứu của Đỗ Kháng Chiến 2,7% [80]; Louise Watson 8% [79], thấp hơn nghiên cứu của Đỗ Thị Liệu 12,7% [72]; Seyedeh Tahereh F. 13,1% có co giật và 4,8% có rối loạn tâm thần [87]; Young Bin J. 6% tổn thương thần kinh và 2% có tổn thương tâm thần [89].

e. Tràn dịch màng phổi, màng tim

Tràn dịch màng tim và màng phổi là rất thường gặp trong giai đoạn nặng và cấp tính của bệnh, trong nghiên cứu này chúng tôi gặp 81/152 bệnh nhân có tràn dịch màng tim (53,3%) trong đó 79/152 bệnh nhân tràn dịch số lượng ít và 2 bệnh nhân tràn dịch số lượng vừa và nhiều có ép tim. Tràn dịch màng tim nhẹ thường ít có biểu hiện trên lâm sàng, chủ yếu phát hiện qua siêu âm tim. Tỷ lệ bệnh nhân có tràn dịch màng tim trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao, cao hơn một số nghiên cứu trong nước trước đây: Đỗ Thị Liễu 33,8% [72]; Seyedeh Tahereh F. 9,0% [87]; Young Bin J. 15% [88].

Tràn dịch màng phổi cũng gặp với tỷ lệ khá cao, 58/152 bệnh nhân có tràn dịch màng phổi (38,2%). Nghiên cứu của chúng tôi cao hơn khá nhiều so với nghiên cứu của Đỗ Thị Liễu (2001) 6,3% [72]; Seyedeh Tahereh F. 15,9% [87]; Young Bin J. 26% [89]. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng nhiều biện pháp để khẳng định bệnh nhân có tràn dịch màng phổi: khám lâm sàng với hội chứng 3 giảm đáy phổi; chụp X.quang tim phổi thẳng; siêu âm màng phổi; siêu âm tim nên tỷ lệ phát hiện bệnh nhân có tràn dịch màng phổi khá cao.

f. Đặc điểm huyết học

Biểu hiện huyết học trong LBDHT là rất đa dạng: thiếu máu; giảm bạch cầu; giảm bạch cầu lympho; giảm tiểu cầu; tan máu... Các biểu hiện về huyết học cũng là một gợi ý cho chẩn đoán LBDHT trên lâm sàng.

- *Thiếu máu*: gặp tỷ lệ cao bệnh nhân có thiếu máu 130/152 (85,5%) trong đó thiếu máu mức độ nhẹ là 39,5%; thiếu máu mức độ vừa là 45,4%; thiếu máu nặng là 0,6% và nghiệm pháp coombs trực tiếp/gián tiếp dương tính là 20,1% (bảng 3.3 và hình 3.2). Tỷ lệ gặp thiếu máu cũng như tình trạng thiếu máu trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một số nghiên cứu trong nước trước đây: Đỗ Kháng Chiên 73% [80]; Đỗ Thị Liễu 67,2% [72] và cũng cao hơn so với một số nghiên cứu quốc tế đã được báo cáo: Young Bin J. 15% có tan máu/thiếu máu [89]; Zhaleh Shariati S. 71,8% có

thiếu máu [85]; Sui M và cộng sự thiếu máu trên 94 bệnh nhân LBDHT có tổn thương thận là 67,02% và 112 bệnh nhân LBDHT không có tổn thương thận là 62,5% [90]. Tình trạng thiếu máu của bệnh nhân phần nào thể hiện tình trạng nặng của bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi.

- *Giảm bạch cầu và bạch cầu lympho*: theo các nghiên cứu tỷ lệ giảm bạch cầu xuất hiện khoảng từ 18 đến 80%, thường giảm bạch cầu lympho hoặc có thể phối hợp với giảm bạch cầu đa nhân trung tính. Tỷ lệ bệnh nhân có giảm bạch cầu trong nghiên cứu này là 9,9% và giảm bạch cầu lympho là 44,7% (hình 3.2). Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hương 19,7% [73]; Đỗ Thị Liễu tỷ lệ giảm bạch cầu lympho và tổng số lượng bạch cầu ngoại vi $< 4G/l$ là 30,1% trong đó giảm bạch cầu lympho đơn thuần là 13,7% [72]; Seyedeh Tahereh F. Nghiên cứu trên 2355 bệnh nhân LBDHT cho kết quả tỷ lệ giảm bạch cầu chung là 35,1% và giảm bạch cầu lympho là 33,5% [87]; Intissar Haddiya tỷ lệ giảm bạch cầu là 25,4% [81]. Giảm bạch cầu thường xuất hiện trong đợt cấp của bệnh, đây là một trong những nguy cơ gây nhiễm trùng cơ hội và cũng là nguyên nhân khó khăn trong việc lựa chọn điều trị ức chế miễn dịch vì hầu hết các thuốc có thể gây hạ bạch cầu và càng làm tăng nguy cơ nhiễm trùng cơ hội cho bệnh nhân trong giai đoạn cấp của bệnh.
- *Giảm tiểu cầu*: trong nghiên cứu này chúng tôi gặp tỷ lệ thấp bệnh nhân giảm tiểu cầu vì lý do đối tượng lựa chọn vào nhóm nghiên cứu là những bệnh nhân đủ điều kiện sinh thiết thận, tiểu cầu $\geq 150 G/l$ hoặc tiểu cầu giảm nhưng điều trị lên $\geq 150 G/l$ ổn định. Vì vậy tỷ lệ giảm tiểu cầu trong nghiên cứu này chỉ gặp 3,3% không phản ánh thực tế tình trạng giảm tiểu cầu trong LBDHT nói chung.

g. Xét nghiệm sinh hóa, miễn dịch

- *Giảm bổ thể C3, C4*: bổ thể C3 và C4 đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của LBDHT. Giảm bổ thể gặp tỷ lệ cao trong LBDHT đặc biệt trong giai đoạn hoạt động của bệnh. Tỷ lệ giảm bổ thể C3 gặp phổ biến hơn giảm C4 qua các báo cáo nghiên cứu trong và ngoài nước, điều này cũng phù hợp trong cơ chế bệnh sinh của bệnh, C3 tham gia vào hoạt hóa bổ thể theo cả ba con đường: cổ điển, con đường lectin và đường nhánh. Trong khi C4 tham gia hoạt hóa bổ thể theo con đường cổ điển và con đường lectin. Trong 152 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân có giảm C3 là 89,5%; giảm C4 là 55,6%. Nghiên cứu của Intissar Haddiya về tình trạng giảm bổ thể cho kết quả tương tự: tỷ lệ giảm C3 là 71,9%; giảm C4 là 67,5% [81]; nghiên cứu của S. Saisong và cs trên 65 bệnh nhân LBDHT cho tỷ lệ giảm bổ thể thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi: tỷ lệ giảm C3 là 29,6%, giảm C4 là 13,8% [91].
- *Kháng thể kháng nhân (ANA) dương tính*: kháng thể kháng nhân là một dấu ấn quan trọng trong chẩn đoán LBDHT, nó có độ nhạy cao tới 99% tuy nhiên độ đặc hiệu chỉ khoảng 80%. Chính vì vậy, xét nghiệm kháng thể kháng nhân là một xét nghiệm đầu tiên thường được chỉ định để nghĩ đến chẩn đoán bệnh LBDHT cũng như loại trừ chẩn đoán. Tỷ lệ kháng thể kháng nhân dương tính trong nghiên cứu này của chúng tôi là 142/152 (93,4%). Đây cũng là tỷ lệ khá phổ biến trong các nghiên cứu trong nước cũng như quốc tế: Nguyễn Thị Thu Hương (94,7%) [73]; Đỗ Thị Liễu (95%) [72]; Seyedeh Tahereh F. (78,6%) [87]; Wafaey G. (95,7%) [82]; IG Okpechi (76,1%) [77]; Yi Tang (75,7%) [88].
- *Kháng thể kháng dsDNA dương tính*: kháng thể kháng dsDNA được cho là một xét nghiệm có giá trị cao trong chẩn đoán vì độ đặc hiệu cao lên đến 95%, một số nghiên cứu so sánh giữa kháng thể kháng dsDNA với kháng thể kháng nucleosome cho kết quả tương đương về độ đặc hiệu trong chẩn

đoán LBDHT [78, 91]. Tỷ lệ dương tính với kháng thể kháng dsDNA trong nghiên cứu của chúng tôi là 64,5%, thấp hơn nghiên cứu của Đỗ Thị Liệu 76,2% [72]; cao hơn của Đỗ Kháng Chiến 40% [80]. Một số báo cáo quốc tế tỷ lệ dương tính với dsDNA cũng có sự dao động lớn: Intissar Haddiya 67,5% [81]; IG Okpechi 89,2% [77]; Bancha Satirapoj 77,9% [76]; Yi Tang 41,6% [88]. Các nghiên cứu có sự khác nhau về tỷ lệ dương tính với kháng thể kháng dsDNA có nhiều lý do như: chọn lựa bệnh nhân trong đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân mới phát hiện bệnh hay đã điều trị lâu năm; phương pháp xét nghiệm của các trung tâm khác nhau hay lựa chọn điểm cắt dương tính khác nhau cũng cho kết quả khác nhau... Nghiên cứu của chúng tôi xác định nồng độ kháng thể kháng dsDNA bằng phương pháp Elisa với điểm cắt đánh giá dương tính là 60 UI/ml, một số trung tâm lấy điểm cắt 50 UI/ml hoặc 100 UI/ml.

4.2. Đánh giá mức độ hoạt động viêm thận lupus bằng thang điểm

SLEDAI

4.2.1. Đánh giá mức độ hoạt động theo thang điểm SLEDAI

Chỉ số đánh giá mức độ hoạt động của LBDHT SLEDAI được phát triển tại Đại học Toronto từ năm 1992, là một chỉ số đánh giá tổng hợp gần như tất cả các khía cạnh hoạt động của bệnh bao gồm 9 hệ cơ quan với 24 tiêu chí đánh giá và cho đến nay vẫn đang được áp dụng hiệu quả trong ứng dụng lâm sàng.

Qua đánh giá 152 bệnh nhân VTL tại khoa Thận-Tiết niệu bệnh viện Bạch Mai, kết quả giá trị trung bình SLEDAI là $18,0 \pm 5,6$ (bảng 3.6), điểm thấp nhất là 6 điểm và cao nhất là 30 điểm. So sánh với một số nghiên cứu trong nước và một số nghiên cứu quốc tế cho thấy điểm SLEDAI trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn: Nguyễn Thị Thu Hương là 15,94 [73]; Đặng Thu Hương 9,38 [78]; Pritesh Lalwani là 14,77 cho nhóm VTL và 10,0 cho nhóm LBDHT không có tổn thương thận [92]. Một số nghiên cứu quốc tế cho thấy

kết quả tương đương với nghiên cứu của chúng tôi: Col K Narayanan 18,8 [75]; Li Wang nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân LBDHT có tổn thương thần kinh (hội chứng PRESS) điểm SLEDAI là 20,1 và không có hội chứng PRESS là 12,5 [93]; Yi Tang và cộng sự nghiên cứu đánh giá trên 681 bệnh nhân VTL có sinh thiết cho thấy mức độ hoạt động qua thang điểm SLEDAI là 26,6 điểm [88]; Hanna Szymanik-Grzelak đánh giá điểm SLEDAI của 18 bệnh nhi lúc nhập viện kết quả là $23,6 \pm 4,98$ [94]. Sự khác biệt trong mức độ hoạt động qua thang điểm SLEDAI phụ thuộc nhiều trong lựa chọn đối tượng nghiên cứu, với những nghiên cứu khám bệnh ngoại trú khi bệnh ổn định hơn sẽ có điểm SLEDAI thấp và ngược lại bệnh nhân nằm nội trú; bệnh nhân có tổn thương thận hoặc có tổn thương thần kinh thì điểm SLEDAI thường cao hơn. Trong thang điểm SLEDAI tổn thương thận đánh giá dựa trên 4 tiêu chí và cho tối đa là 16 điểm; tổn thương thần kinh/tâm thần cũng được xếp nhóm tiên lượng nặng với 7 tiêu chí đánh giá mỗi tiêu chí là 8 điểm, trong khi các tổn thương hệ cơ quan khác dao động từ 2-4 điểm.

Kết quả phân loại SLEDAI cho thấy không có bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu thuộc nhóm hoạt động thấp; 20 bệnh nhân thuộc nhóm hoạt động trung bình (13,2%); 66 bệnh nhân nhóm hoạt động cao (43,4%); 66 bệnh nhân hoạt động rất cao với điểm SLEDAI > 19 điểm (43,4%) (bảng 3.6). Như vậy là có tới 86,8% bệnh nhân thuộc nhóm hoạt động cao và rất cao với điểm SLEDAI > 11. Từ kết quả bảng 3.7 và 3.8 cho thấy rằng bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi nặng với điểm hoạt động cao. Nghiên cứu của Đặng Thu Hương (2013) trên 77 bệnh nhân LBDHT thì chỉ có 19,5% bệnh nhân có điểm SLEDAI >12 điểm [78]; Nguyễn Thị Thu Hương nghiên cứu đánh giá 78 bệnh nhân LBDHT tại khoa khớp có 67,9% bệnh nhân có điểm SLEDAI >12 [73].

Thang điểm SLEDAI đánh giá trên 8 hệ cơ quan với 24 tiêu chí được khảo sát, kết quả (bảng 3.8) cho thấy điểm đánh giá trên tổn thương thận đóng góp

quan trọng trong tổng thang điểm lẫn điểm số trung bình trên từng hệ cơ quan. Cùng với tỷ lệ tổn thương thận trong LBDHT chiếm tỷ lệ cao sau 5 năm mắc bệnh càng khẳng định tầm quan trọng của việc theo dõi đánh giá tổn thương thận có ý nghĩa lớn trong kiểm soát bệnh LBDHT.

4.2.2. Mối liên quan giữa điểm SLEDAI với đặc điểm lâm sàng

- Trong 152 bệnh nhân nghiên cứu có 138 nữ và 14 nam, điểm SLEDAI trung bình nhóm bệnh nhân nữ là $18,0 \pm 5,8$ và nhóm bệnh nhân nam là $17,9 \pm 3,7$, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,47$. Về lý thuyết bệnh nhân nam mắc bệnh LBDHT tỷ lệ thấp, tiên lượng thường nặng hơn, được giải thích liên quan đến nhiễm sắc thể giới tính, tuy nhiên nhóm bệnh nhân nam thấp nên kết quả có thể chưa thực sự thể hiện đúng bản chất của bệnh. Nghiên cứu của Yi Tang và cộng sự nhóm bệnh nhân nam SLEDAI 28,0 cao hơn nhóm bệnh nhân nữ 26,3 với $p=0,008$ [89], tuy nhiên nghiên cứu tìm ra nhóm bệnh nhân nam tỷ lệ dương tính với kháng thể ANCA cao hơn và đưa ra giả thuyết liệu đây có phải là một trong những nguyên nhân dẫn đến tình trạng nặng của bệnh qua điểm SLEDAI; Mok CC nghiên cứu so sánh mức độ hoạt động bệnh LBDHT giữa nam và nữ cho chỉ số SLEDAI nhóm nam là 12,8 và nữ là 11,7 không có sự khác biệt với $p=0,23$ [95]; Young Bin Joo: không có sự khác biệt SLEDAI nhóm bệnh nhân nam và nữ [89].
- Kết quả phân tích từ bảng 3.9 cho thấy, nhóm bệnh nhân hoạt động rất cao (điểm SLEDAI > 19) có tỷ lệ xuất hiện triệu chứng lâm sàng đa dạng (ban cánh bướm, viêm khớp, rụng tóc, tràn dịch màng tim/phổi) cao hơn nhóm bệnh nhân có điểm hoạt động cao, hoạt động thấp và trung bình có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Sự xuất hiện này không chỉ đơn lẻ ở một triệu chứng lâm sàng mà đồng thời nhiều triệu chứng kết hợp cho thấy biểu hiện đợt cấp của bệnh tổn thương nhiều cơ quan cùng một lúc. Nghiên cứu của Claire B. và cộng sự đưa ra được công thức về tổn thương hệ cơ quan liên

quan đến mức độ hoạt động của LBDHT, theo kết quả nghiên cứu điểm trung bình SLEDAI 10 điểm sẽ có 4 cơ quan tổn thương và điểm SLEDAI lên 40 sẽ tương ứng khoảng 10 biểu hiện triệu chứng trên lâm sàng, đặc biệt các biểu hiện thường gặp và được tính điểm trên bảng điểm SLEDAI [5].

4.2.3. *Mối tương quan giữa điểm SLEDAI với cận lâm sàng*

Bệnh LBDHT là một bệnh lý toàn thân, tổn thương nhiều cơ quan cùng lúc trong giai đoạn hoạt động của bệnh. Thang điểm SLEDAI đánh giá mức độ hoạt động của bệnh, điểm SLEDAI càng cao thể hiện bệnh hoạt động càng mạnh. Bảng 3.11 thể hiện mối liên quan giữa mức độ hoạt động của bệnh lên các triệu chứng cận lâm sàng.

- *Tình trạng thiếu máu qua nồng độ hemoglobin ở nhóm bệnh nhân có mức độ hoạt động rất cao nặng hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân hoạt động thấp/trung bình và cao với $p < 0,001$. Tình trạng thiếu máu trong LBDHT đã được giải thích qua nhiều cơ chế khác nhau: tình trạng viêm mạn tính; tan máu hay ức chế tủy xương giảm sinh các dòng máu ngoại vi trong đó có hồng cầu gây ra tình trạng thiếu máu trên lâm sàng [22, 23]. Nghiên cứu của Ling zhou và cộng sự so sánh nhóm bệnh nhân điểm SLEDAI > 10 và ≤ 10 điểm cho thấy có sự khác biệt về nồng độ hemoglobin giữa hai nhóm với $p < 0,05$ [96]. Nghiên cứu của Pritesh Lalwani về một dấu ấn mới liên quan chặt chẽ với mức độ hoạt động của VTL đó là nồng độ Thiols, nồng độ thiols có mối liên quan chặt chẽ với mức độ hoạt động của bệnh VTL qua thang điểm SLEDAI và với nồng độ hemoglobin máu ($r=0,19$; $p < 0,0001$) [92]. Nghiên cứu này của chúng tôi cũng tìm hiểu mối tương quan đơn biến giữa tình trạng thiếu máu qua nồng độ hemoglobin và hematocrit cho kết quả tìm thấy mối tương quan chặt chẽ mức độ cao giữa điểm SLEDAI với hemoglobin ($r=-0,52$; $p < 0,001$) và hematocrit ($r=-0,51$; $p < 0,001$) (Biểu đồ 3.3).*

- *Tình trạng suy thận qua các chỉ số (ure máu; creatinin máu; MLCT):* nồng độ ure máu; creatinin máu và sự suy giảm MLCT ở nhóm bệnh nhân mức độ hoạt động rất cao nặng hơn nhóm bệnh nhân mức độ hoạt động trung bình và cao có ý nghĩa thống kê, $p < 0,01$ (bảng 3.10). Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là VTL, kết quả nghiên cứu thể hiện rõ ảnh hưởng của mức độ hoạt động của bệnh LBDHT đến sự suy giảm chức năng thận. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy mối liên quan của mức độ hoạt động bệnh đến tình trạng suy thận: nghiên cứu của Ling Zhou và cộng sự cho thấy ở nhóm bệnh nhân LBDHT hoạt động nồng độ creatinin máu cao hơn nhóm LBDHT không hoạt động và cao hơn nồng độ trung bình của cả nhóm nghiên cứu, với $p < 0,05$ [96]; Hanna S.G và cộng sự nghiên cứu đánh giá độ hoạt động của VTL trên 18 bệnh nhân nhi khoa cho kết quả nhóm bệnh nhân điểm SLEDAI ≥ 25 có tình trạng suy thận và MLCT thấp hơn nhóm bệnh nhân SLEDAI < 25 điểm [94]; Pritesh Lalwani cũng cho kết luận nhóm VTL hoạt động có nồng độ ure, creatinin máu cao hơn nhóm không hoạt động và nhóm LBDHT hoạt động nhưng không có tổn thương thận, $p < 0,001$ [92]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi còn tìm thấy mối tương quan đơn biến giữa SLEDAI với nồng độ creatinin máu và MLCT có ý nghĩa thống kê với cùng hệ số tương quan là $r = 0,26$; $p < 0,001$ (biểu đồ 3.5).
- *Nồng độ bổ thể C3, C4:* kết quả nghiên cứu này thể hiện rõ mối liên quan giữa nồng độ bổ thể C3, C4 với mức độ hoạt động bệnh (bảng 3.10). Mối liên quan chặt chẽ này còn được biểu hiện rõ ràng hơn qua biểu đồ mối tương quan đơn biến giữa nồng độ C3, C4 với điểm SLEDAI, nồng độ C3 thể hiện mối tương quan chặt chẽ với SLEDAI ($r = -0,61$; $p < 0,0001$). Điều này càng cho thấy tầm quan trọng của theo dõi nồng độ bổ thể trong thực hành lâm sàng. Nhiều tác giả xếp C3 và C4 là một trong những tiêu chí cho việc dự đoán đợt tiến triển của LBDHT cũng như là một dấu ấn loại

trừ đợt kịch phát của bệnh. Nghiên cứu của S. Saisoong và cộng sự cho kết luận có sự khác biệt rõ ràng về nồng độ bổ thể C3, C4 và CH50 giữa nhóm LBDHT hoạt động với nhóm không hoạt động, $p < 0,01$ [91]; Col K Narayanan đánh giá nồng độ C3, C4 ở nhóm bệnh nhân VTL hoạt động và nhóm bệnh nhân ổn định cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa, $p < 0,05$; hơn nữa ông và cộng sự cũng tìm ra mối tương quan giữa điểm SLEDAI nồng độ bổ thể C3 ($r = 0,576$; $p = 0,039$) và với C4 ($r = 0,677$; $p = 0,01$) [75].

- *Kháng thể kháng nhân và kháng thể dsDNA:*

Một số nhà nghiên cứu cho rằng sự thay đổi nồng độ dsDNA và sự suy giảm nồng độ C3, C4 có giá trị tiên đoán đợt kịch phát của LBDHT trong vòng từ 4-6 tuần. Kháng thể kháng nhân có độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu trong LBDHT không cao trong khi đó kháng thể kháng dsDNA có độ đặc hiệu cao trong LBDHT. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tìm thấy sự khác biệt giữa nồng độ kháng thể kháng dsDNA giữa các nhóm có điểm SLEDAI khác nhau, cụ thể nồng độ dsDNA nhóm hoạt động rất cao cao hơn nhóm hoạt động cao và nhóm hoạt động trung bình khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$; trong khi so sánh nồng độ kháng thể kháng nhân chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt này. Đánh giá mối tương quan đơn biến giữa nồng độ kháng thể kháng nhân và kháng thể kháng dsDNA cũng cho kết quả tương tự, trong khi nồng độ dsDNA có mối tương quan trung bình với SLEDAI ($r = 0,4$; $p < 0,001$) thì với kháng thể kháng nhân không tìm được mối tương quan đơn biến có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của một số tác giả trên thế giới cũng cho kết quả tương tự: nghiên cứu của Col K Narayanan tìm thấy mối tương quan giữa SLEDAI với dsDNA mức độ trung bình ($r = 0,356$; $p = 0,028$) [75]; nghiên cứu Barbara Dema cũng cho kết luận tìm thấy sự khác biệt giữa nồng độ kháng thể dsDNA giữa nhóm VTL hoạt động và không hoạt động và nhóm chứng, $p = 0,02$ [97]; S. Saisoong đánh giá nồng độ dsDNA và kháng thể kháng nhân trên nhóm

bệnh nhân LBDHT hoạt động và không hoạt động cho thấy sự khác biệt của nồng độ kháng thể dsDNA và nucleosome cũng như mối tương quan tuyến tính giữa hai nồng độ kháng thể này, mối tương quan đơn biến giữa SELDAI với kháng thể dsDNA ($r=0,33$; $p= 0,002$) và cũng kết luận không tìm thấy sự khác biệt ở nồng độ kháng thể kháng nhân với điểm SLEDAI [91]; Ter Borg kết luận 89% bệnh nhân xuất hiện đợt kịch phát của LBDHT có sự gia tăng nồng độ dsDNA trong 8-10 tuần trước và nồng độ dsDNA nhạy hơn nhiều so với nồng độ bổ thể C3, C4 [98].

- *Phương trình tương quan đa biến SLEDAI với các yếu tố cận lâm sàng:* nếu như mối tương quan đơn biến thể hiện mối quan hệ giữa hai chỉ số thì mối tương quan đa biến cho các nhà nghiên cứu một bức tranh tổng hợp về toàn bộ số liệu của nhóm nghiên cứu. Không phải nghiên cứu nào cũng có thể tìm được mối tương quan đa biến. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khi đưa vào chạy phân tích số liệu khá bất ngờ khi 55% các số liệu cận lâm sàng thể hiện được mối tương quan với điểm SLEDAI được thể hiện qua phương trình hồi quy tuyến tính đa biến, các chỉ số có tương quan đơn biến chặt chẽ chưa hẳn đã được thể hiện trên phương trình tương quan đa biến. Tuy vậy, một số yếu tố quan trọng vẫn được thể hiện ở phương trình mối tương quan đa biến này như: nồng độ bổ thể C3, C4; kháng thể kháng dsDNA; nồng độ hemoglobin (hình 3.7). Kết hợp với mối tương quan đơn biến càng lý giải tầm quan trọng của bổ thể C3 cũng như nồng độ kháng thể kháng dsDNA trong dự báo đợt kịch phát của LBDHT đã được nhấn mạnh trong nhiều báo cáo trong nước cũng như quốc tế.

Như vậy, việc thang điểm SLEDAI là một công cụ lâm sàng quan trọng để đánh giá và theo dõi hoạt động của bệnh nhân LBDHT. Các thông số cận lâm sàng hữu ích nhất để đánh giá hoạt động của bệnh là kháng thể dsDNA và nồng độ bổ thể trong máu. Các thông số này nên được đo thường xuyên 4-6 tuần một lần. Theo dõi liên tục các chỉ số này rất hữu ích trong việc dự báo

đợt kịch phát của LBDHT. Có sự tương quan thuận mạnh giữa điểm SLEDAI và nồng độ kháng thể dsDNA và tương quan nghịch với nồng độ C3 và C4 trong VTL.

4.3. Đặc điểm tổn thương mô bệnh học viêm thận lupus và phân loại theo ISN/RPS 2003

4.3.1. Đặc điểm tổn thương chung trên mô bệnh học nhóm bệnh nhân nghiên cứu

- *Các tổn thương dạng hoạt động:*

Tổn thương cấp tính hay gặp nhất trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là tăng sinh tế bào nội mạch, chiếm 70,1% tổng số bệnh nhân sinh thiết (bảng 3.13). Kết quả này tương tự như nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước: Phạm Hoàng Ngọc Hoa 69,1% [83]; Hamid Nasri 66,7% [99], thấp hơn nghiên cứu của Bancha Satirapoj 75,4% [76] và nghiên cứu của Zhaleh S.S 83,1% [85]. Đây cũng là tổn thương thường gặp nhất trong các nghiên cứu.

Tổn thương Wireloop/hyaline thrombi gặp 55,9%. Đây là một dạng tổn thương do lắng đọng PHMD dưới nội mô tạo ra hình ảnh trên mô bệnh học, là một dạng tổn thương đặc hiệu trong LBDHT. Tương tự như một số tác giả: Phạm Hoàng Ngọc Hoa 55,3% [83]; Bancha Satirapoj 63,1% [76]; Zhaleh S.S 51,8% [85].

Tổn thương liềm tế bào và tổn thương hoại tử/karryohexis là những tổn thương nặng trên mô bệnh học, những bệnh nhân có tổn thương này trên sinh thiết thường có biểu hiện trên lâm sàng cũng như cận lâm sàng nặng (tràn dịch đa màng; THA; suy thận; HCTH...). Kết quả nghiên cứu này gặp 46,7% bệnh nhân có tổn thương liềm tế bào và 13,2% có tổn thương hoại tử/karryohexis, kết quả này chứng tỏ bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu tổn thương thận nặng. Tổn thương liềm tế bào trong nghiên cứu của Zhaleh S.S là 40,8% [85]; Bancha Satirapoj là 38,5% [76]; Hamid Nasri 42,86% [99]; GA Mahmoud chỉ có 15,6% [100], thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi.

- *Các tổn thương mạn tính:*

Tổn thương xơ hóa cầu thận trong nghiên cứu này của chúng tôi bao gồm xơ hóa cầu thận toàn bộ, cục bộ hoặc chỉ có dải xơ dính vào cầu thận. Tổn thương xơ hóa cầu thận gặp 31,6% bệnh nhân, thấp hơn nghiên cứu của Bancha Satirapoj 49,6%; Zhaleh S.S 38,0%; GA Mahmoud 36,3% [76, 85, 100]. Nhiều nghiên cứu khẳng định đây là một dạng tổn thương mạn tính quan trọng ảnh hưởng đến tiên lượng lâu dài cũng như tử vong của bệnh nhân [88, 100]. Tỷ lệ xơ hóa cầu thận trong nghiên cứu này của chúng tôi thấp hơn một số tác giả nước ngoài có thể do nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có đến 76 (50%) bệnh nhân lần đầu được chẩn đoán LBDHT; 28 bệnh nhân (18,4%) mắc bệnh dưới 1 năm, do vậy tổn thương thận sớm và mang tính chất cấp tính.

Tỷ lệ gặp teo ống thận trong nghiên cứu là 75 (49,3%) bệnh nhân, đây là một tổn thương mạn tính thường gặp nhất và hay đi cùng với xơ hóa mô kẽ. Trong nghiên cứu này tỷ lệ xơ mô kẽ là 29% (bảng 3.12), chủ yếu là xơ mô kẽ nhẹ (19,1%), xơ mô kẽ nặng chỉ gặp 2,0%. Tỷ lệ teo ống thận tương tự như nghiên cứu của Bancha Satirapoj là 49,6% nhưng xơ hóa mô kẽ lại thấp hơn khá nhiều 57% [76]; trong khi nghiên cứu của Zhaleh S.S tỷ lệ teo ống thận là 40,8% và xơ mô kẽ là 38,0% [85].

Viêm mô kẽ là hiện tượng xâm nhập tế bào bạch cầu đơn nhân vào mô kẽ giữa các ống thận, mà bản chất từ hiện tượng lắng đọng các PHMD gây ra do đó đây là loại tổn thương thường gặp ở hầu hết các bệnh nhân VTL đặc biệt là loại class III; IV. Trong 152 bệnh nhân sinh thiết có 126 bệnh nhân có viêm mô kẽ (83,0%) trong đó viêm nhẹ là chủ yếu (58,6%) (bảng 3.12). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với một số nghiên cứu: Đỗ Thị Liễu (78,8%) [72]; Phạm Hoàng Ngọc Hoa 77,7% [83]; AO Alsuwaida 58,9% trong đó viêm nhẹ là chủ yếu chiếm 31,5% [101]; Bancha Satirapoj 61,5% [76]; Zhaleh S.S 62,0% [85].

Tổn thương mạch máu chủ yếu gặp xơ hóa mạch máu gặp 23,7%, các tổn thương mạch máu khác không gặp trong nghiên cứu này của chúng tôi. Điều này cũng phù hợp với các mô tả về lý thuyết thường gặp nhất là xơ hóa mạch máu, rất hiếm gặp viêm mạch và viêm mạch hoại tử.

4.3.2. Đặc điểm lắng đọng miễn dịch trên miễn dịch huỳnh quang

Biểu đồ 3.8 mô tả tổng hợp tỷ lệ lắng đọng miễn dịch trên nhuộm MDHQ cho thấy C3 có tỷ lệ lắng đọng cao nhất là 90,5%, tiếp đến là với C1q và IgG lần lượt là 85,8% và 85,1%; tỷ lệ lắng đọng thấp nhất là C4 với 39,9% và đặc biệt có 37,7% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu dương tính với cả 5 loại miễn dịch “fullhouse” (IgG, IgA, IgM, C3, C1q). Kết quả này cũng tương tự với một số tác giả trong và ngoài nước: Phạm Hoàng Ngọc Hoa dương tính cao với 3 loại IgG, C3, C1q với tỷ lệ khoảng 90% và C4 cũng gặp tỷ lệ thấp nhất [83]; Wafaey G. tỷ lệ dương tính cao nhất với C3 và IgG 97-98% [82]. Tác giả Stewart Cameron cũng cho rằng tỷ lệ “fullhouse” xuất hiện trong khoảng 1/4 số bệnh nhân trong đó IgG, C3 và C1q cũng được xếp vào 3 loại có khả năng dương tính cao nhất trên nhuộm MDHQ [1]. Lắng đọng đồng thời nhiều PHMD rất có ý nghĩa trong việc gợi ý chẩn đoán VTL khi các tiêu chuẩn lâm sàng và cận lâm sàng chưa đầy đủ cho chẩn đoán bệnh.

Về mức độ lắng đọng trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu dương tính (1+) dao động từ 28% đến 44% (biểu đồ 3.8), chỉ có lắng đọng C3 là mức độ (3+) cao nhất với 34,4%. Trong nghiên cứu này của chúng tôi với những trường hợp dương tính dạng vết chúng tôi coi là âm tính. Nghiên cứu của Wafaey G. tỷ lệ dương tính cao hơn do dạng vết cũng được thống kê là dương tính mức độ nhẹ nhất. Mức độ dương tính phụ thuộc chủ quan của nhà giải phẫu bệnh và không có hình ảnh mẫu làm tiêu chuẩn so sánh nên kết quả ở các nghiên cứu có nhiều chênh lệch.

4.3.3. Phân loại tổn thương mô bệnh học theo ISN/RPS 2003

Kết quả mô bệnh học của 152 bệnh nhân VTL phân loại theo ISN/RPS 2003 gồm class I: 3(2,0%); class II: 4(2,6%); class III đơn độc: 15(9,9%); class III+V: 10(6,6%); class IV đơn độc: 84(55,3%); class IV+V: 11(7,2%); class V: 21(13,8%) và không có bệnh nhân nào class VI. Các tổn thương dạng phối hợp khi xếp phân loại gộp chúng tôi xếp vào class III hoặc IV.

Rất nhiều các báo cáo nghiên cứu của nhiều trung tâm trên thế giới về phân loại tổn thương mô bệnh học của VTL. Bảng phân loại của ISN/RPS 2003 về cơ bản tương tự như bản phân loại của WHO 1974 kèm theo một số các khái niệm trong tổn thương class III và IV, đây cũng là loại tổn thương nặng và thường gặp trên sinh thiết khi bệnh nhân đã có tổn thương thận rõ ràng trên lâm sàng. Có thể minh họa rõ nét về tỷ lệ phân loại tổn thương mô bệnh học trong VTL của các tác giả trên thế giới như sau (bảng 4.1):

Bảng 4.1. Tổng hợp phân loại mô bệnh học VTL trong và ngoài nước

Tác giả	Class	Số BN	Quốc gia	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)	V (%)	VI (%)
Nghiên cứu này		166	Việt Nam	1,8	3,0	19,9	62,6	12,7	0,0
Đỗ T. Liệu [72]		80	Việt Nam	2,5	8,8	11,3	67,4	10,0	0,0
Phạm H.N Hoa [83]		94	Việt Nam	2,1	3,2	23,4	57,6	10,6	3,2
Phạm V. Bùi [102]		40	Việt Nam	7,5	10,0	10,0	70,0	2,5	0,0
IG Okpechi [77]		251	Nam Phi	0,4	15,5	31,9	29,1	14,7	8,4
Nezhad ST [84]		122	Iran	0,0	18,0	12,3	50,0	19,7	0,0
Yi Tang [88]		681	Trung Quốc	0,0	5,9	11,2	61,4	18,2	3,3
B. Satirapoj [76]		244	Thái Lan	0,0	3,1	17,1	69,6	19,2	0,0
I. Haddiya [81]		114	Ma-Rốc	3,1	2,0	10,4	62,5	8,3	3,1
M Kono [3]		186	Nhật Bản	2,7	33,3	11,3	39,2	13,4	0,0
AO Alsuwaida [101]		73	Ả-Rập	0,0	9,6	39,7	41,1	8,2	1,4

Kết quả sinh thiết 152 bệnh nhân VTL cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương class IV cao nhất (62,5%), tiếp theo là class III (19,1%). Đây là hai loại tổn thương thận nặng nhất theo phân loại của cả WHO và ISN/RPS 2003, điều này chứng tỏ bệnh nhân được sinh thiết đều là những bệnh nhân đang có tổn thương thận nặng. Tổn thương class III và class IV được mô tả trong phân loại của ISN/RPS 2003 có đặc điểm mô bệnh học gần giống nhau, chỉ khác về mặt tỷ lệ số cầu thận bị tổn thương (class III là < 50% trong khi class IV là > 50%). Tuy nhiên, về mặt bản chất bệnh và biểu hiện bệnh trên lâm sàng và xét nghiệm thì nghiên cứu của chúng tôi và nhiều tác giả trong nước và quốc tế cũng đã cho thấy sự khác biệt giữa hai tổn thương này, class IV biểu hiện cấp tính và nặng hơn nhiều so với class III [3, 72, 76, 85, 88, 102], điều này cũng phù hợp với các tổn thương trên mô bệnh học thường quan sát được trên tiêu bản ở bệnh nhân class III đó là các tổn thương thận nhẹ và mang tính chất cục bộ, trong khi class IV tổn thương lan tỏa toàn bộ cầu thận và phối hợp với các tổn thương ngoài cầu thận nặng khác. Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với nhiều tác giả khác trong và ngoài nước nghiên cứu về VTL, tổn thương class IV là gặp nhiều nhất (bảng 4.1).

Kết quả (bảng 3.13) phân loại dưới class cho thấy ở tổn thương class III thì class III(A) là chủ yếu (51,7%) so với dạng III (A/C) 34,5% và III (C) 13,8%. Một số nghiên cứu cũng cho thấy tổn thương class III (A) gặp chủ yếu trong phân loại class III và ít gặp class III (C) nhất, như nghiên cứu của Yokoyama tỷ lệ gặp class III (A) là 75%, III (A/C) là 25% và không gặp loại III (C) [103]; Hiramatsu N. nghiên cứu trên 92 bệnh nhân VTL trong đó 17 % có tổn thương class III trong đó 65% class III (A), 35% III(A/C) và cũng không có trường hợp nào class III(C) [104]; Stephen D. Marks tỷ lệ gặp class III (A) và III (A/C) là 50% và cũng không gặp tổn thương class III (C) trên đối tượng VTL trẻ em [105]; Zhaleh S.S tỷ lệ gặp class III (A) và III (A/C) là bằng nhau 26,7% trong đó class III (C) là 46,6% [85].

Gần như ở tất cả các nghiên cứu, tỷ lệ gặp tổn thương class IV là cao nhất, trong đó class IV-G là tổn thương nặng cũng là tổn thương thường gặp của class IV. Kết quả bảng 3.14 cho thấy tỷ lệ gặp tổn thương IV-G là 57/95 (60,0%) và IV-S là 38/95 (40,0%). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như một số tác giả khác như: Yokoyama class IV-G 73,9%; IV-S 26,1% [103]; M Kono 90% tổn thương class IV-G chỉ có 10% class IV-S [3]. Trong phân loại của ISN/RPS 2003, tổn thương class IV-G và IV-S tiếp tục được chia nhỏ thành A, A/C và C dựa theo đặc điểm tổn thương dạng hoạt động, hoạt động kết hợp với mạn tính hay mạn tính đơn độc được quan sát trên tiêu bản sinh thiết. Điều này có thể làm phức tạp hơn cho cách phân loại nhưng nó chi tiết hơn giúp các nhà lâm sàng tiên lượng cho bệnh nhân, các bệnh nhân có tổn thương IV (C) tiên lượng tiến triển đến class VI là rất gần. Tổn thương hoạt động và mạn tính (A/C) gặp tỷ lệ khoảng 50% ở cả IV-S và IV-G vì trong cách phân loại của ISN/RPS 2003 thì cho dù tất cả các cầu thận có tổn thương dạng hoạt động nhưng chỉ cần 1 cầu thận có tổn thương dạng mạn tính thì bệnh nhân đó cũng sẽ được xếp loại A/C, nhưng tiên lượng cho các bệnh nhân đó thì hoàn toàn khác nhau, cũng chính vì lý do này các nhà lâm sàng thường kết hợp với bảng chỉ số hoạt động và mạn tính của N.I.H để tiên lượng cho vấn đề điều trị. Đây cũng là lý do giải thích vì sao nhiều nghiên cứu các nhà lâm sàng thường chỉ so sánh sự khác biệt cũng như đánh giá yếu tố nguy cơ cho bệnh nhân giữa tổn thương class IV-G và IV-S [3, 88, 103].

Tỷ lệ tổn thương class I, II trong nghiên cứu này của chúng tôi là thấp (class I: 2,0%; class II: 2,6%). Tổn thương class I, II được quan sát trên mô bệnh học cầu thận gần như bình thường hoặc chỉ có tăng sinh nhẹ tế bào gian mạch trên kính HVQH, ngoài ra có thể quan sát thấy lắng đọng PHMD trên kính HVHQ hay kính HVĐT. Đây là hai tổn thương thận nhẹ trên sinh thiết đồng thời cũng tương quan khá rõ với biểu hiện trên lâm sàng và xét nghiệm sẽ được phân tích kỹ hơn trong phần tương quan lâm sàng và mô bệnh học. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với một số nghiên cứu của các tác giả

trong nước và quốc tế, tỷ lệ tổn thương class I, II tỷ lệ thấp (bảng 4.1).

Tổn thương class V (viêm thận lupus màng) gặp 13,8% trong nghiên cứu này. Đặc điểm tổn thương class V là lắng đọng PHMD dưới biểu mô có thể quan sát được ở ngay tiêu bản nhuộm bạc trên kính HVQH với các hình ảnh đặc trưng như: hình ảnh gai (spike), hốc (lucency) trên màng đáy cầu thận. Do màng đáy cầu thận bắt màu với nhuộm bạc mà không bắt màu PHMD do vậy tạo hình ảnh khuyết giống gai trên màng đáy (phần khuyết chính là phần PHMD không bắt màu trên nhuộm bạc). Tổn thương class V là tổn thương mạn tính, ngoài lắng đọng PHMD màng đáy thường không có các tổn thương khác, nếu kèm theo các tổn thương khác thì xếp loại class V phối hợp (class III, class IV). Trong trường hợp này, các tác giả sẽ phân loại gộp trong tổn thương class III hay class IV nhằm giúp các nhà lâm sàng tiên lượng và điều trị đầy đủ vì class III, IV là dạng tổn thương hoạt động.

Chúng tôi không gặp trường hợp nào có tổn thương class VI trong nghiên cứu này, một số nghiên cứu trong nước và quốc tế cũng không gặp tổn thương class VI hoặc gặp tỷ lệ rất thấp (bảng 4.1). Điều này có thể được giải thích do tổn thương class VI tình trạng suy thận nặng trên lâm sàng kết hợp thận xơ hóa và kích thước nhỏ nên không còn chỉ định sinh thiết. Nghiên cứu này chúng tôi gặp 2 bệnh nhân có tổn thương class IV S-(C), không gặp bệnh nhân class IV G-(C), một số tác giả nhận định con đường từ class VI (C) đặc biệt IV G(C) tiến triển đến đến class VI là rất gần [85, 88].

4.3.4. Chỉ số hoạt động và mạn tính

Cách phân loại của ISN/RPS 2003 đi vào chi tiết các tổn thương dưới lớp giúp các nhà lâm sàng tiên lượng cho bệnh nhân, tuy nhiên trong đặc tính phân loại hoạt động kèm mạn tính thì lượng giá về mạn tính nhiều trường hợp chưa thực sự chính xác. Chính vì lý do này nên thang điểm chỉ số hoạt động (AI) và mạn tính (CI) giúp các thầy thuốc lâm sàng lượng giá tốt hơn trong vấn đề lựa chọn điều trị. Thang điểm N.I.H được tính căn cứ vào các loại tổn thương chi tiết được quan sát thấy trên tiêu bản, các tính toán tỷ lệ cầu thận

tổn thương và mức độ tổn thương để cho điểm. Kết quả bảng 3.15 cho thấy điểm AI trung bình nhóm nghiên cứu là $6,3 \pm 4,2$, trong đó 66,5% số bệnh nhân có điểm AI từ 0-8 điểm; 32,2% có điểm AI từ 9-16 điểm và 1,3% bệnh nhân có điểm AI trên 16 điểm. Điểm AI trung bình thể hiện tổng quan của cả nhóm nghiên cứu, kết quả của chúng tôi cao hơn một số tác giả khác trên thế giới: AO Alsuwaida $3,37 \pm 2,19$ [101]; A. Hurtado $2,1 \pm 3,2$ [106]; N. Hiramatsu $5,3 \pm 4,1$ [104] và tương tự như một số nghiên cứu: Zhaleh S.S 6.2 ± 3.1 [85]; M. Sui chỉ số AI nhóm tổn thương thận mạn là $6,73 \pm 3,66$ trong khi nhóm không có tổn thương thận mạn là $4,99 \pm 2,9$ [90]. Kết quả chỉ số AI có nhiều dao động trong các nghiên cứu là do đối tượng chọn lựa nghiên cứu khác nhau hơn nữa tính điểm AI phụ thuộc khá nhiều vào chủ quan đánh giá của bác sĩ giải phẫu bệnh.

Cũng tương tự như chỉ số hoạt động (AI), chỉ số mạn tính (CI) có vai trò quan trọng trong tiên lượng bệnh, các tổn thương mạn tính thường không hồi phục do vậy bệnh nhân nào có chỉ số CI cao tiên lượng tiến triển đến bệnh thận mạn giai đoạn cuối sớm hơn. Trung bình chỉ số CI nhóm nghiên cứu của chúng tôi là $2,03 \pm 2,16$ tập trung chủ yếu là bệnh nhân có $CI \leq 1$ (53,3%); từ 2 đến 3 điểm là 27,0% và ≥ 4 điểm là 19,7% (bảng 3.16). Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Zhaleh S.S $1,7 \pm 1,5$ mặc dù tương đồng về chỉ số hoạt động [85]; N. Hiramatsu $1,9 \pm 2,1$ [104]. Kết quả thấp hơn nghiên cứu của M. Sui trên nhóm bệnh nhân chẩn đoán bệnh thận mạn do VTL chỉ số trung bình CI là 2.89 ± 1.74 [90]. Bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu trên 50% là lần đầu chẩn đoán bệnh LBDHT và VTL điều này có thể giải thích cho việc các biểu hiện mạn tính trên sinh thiết sẽ thấp do đó nhóm bệnh nhân chỉ số $CI \leq 1$ chiếm tỷ lệ cao.

4.3.5. Mối liên quan giữa tổn thương trên mô bệnh học với các biểu hiện lâm sàng

Các biểu hiện triệu chứng lâm sàng trong LBDHT thể hiện tình trạng cấp tính của bệnh. Do bệnh có đặc điểm tổn thương nhiều cơ quan (thần kinh, da

liều, tim mạch, cơ xương khớp...) nên tổn thương thận nặng qua sinh thiết chưa hẳn biểu hiện trên lâm sàng đã đa dạng. Chính vì lý do đó, tìm hiểu mối quan hệ giữa tổn thương mô bệnh học với triệu chứng LBDHT trên lâm sàng luôn là đề tài hấp dẫn không chỉ với các nhà lâm sàng trong nước mà cả ở các quốc gia khác trên thế giới. Tổn thương class III và IV là hai tổn thương thận nặng nhất trên mô bệnh học (tổn thương có tăng sinh) thường được đem ra so sánh với các nhóm tổn thương còn lại.

Do tổn thương class I và II là những tổn thương nhẹ và tương đồng trên sinh thiết, tỷ lệ xuất hiện không cao nên chúng tôi gộp class I, II vào cùng một nhóm. Kết quả phân tích (bảng 3.16) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có biểu hiện ban cánh bướm, tăng huyết áp, tràn dịch màng tim/phổi ở nhóm class IV cao hơn bệnh nhân các nhóm tổn thương còn lại, khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Nói một cách khác, không chỉ bệnh nhân có tổn thương thận nặng trên sinh thiết, mà các biểu hiện triệu chứng lâm sàng ngoài thận kèm theo cũng đa dạng. Chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ xuất hiện tổn thương thần kinh, viêm khớp giữa các nhóm mô bệnh học khác nhau mặc dù tổn thương tâm thần kinh chỉ có 7 trường hợp đều nằm ở nhóm bệnh nhân class III; IV tuy nhiên do số lượng gặp thấp nên kết quả phân tích không có sự khác biệt. Kết quả nghiên cứu này cũng tương đồng với một số nghiên cứu trong nước và quốc tế: nghiên cứu của Đỗ Thị Liệu cho kết quả tỷ lệ tràn dịch đa màng, biểu hiện rối loạn tâm thần kinh chủ yếu gặp ở bệnh nhân nhóm class III và IV theo phân loại của WHO [72]; nghiên cứu của Bancha Satirapoj và cộng sự trên 224 bệnh VTL tại Thái Lan cũng cho thấy ở nhóm bệnh nhân class IV có tỷ lệ tăng huyết áp, ban má và viêm khớp, loét miệng cao hơn có ý nghĩa thống kê với các nhóm tổn thương còn lại, trong khi dạng tổn thương mạn tính như ban dạng đĩa chủ yếu xuất hiện nhóm class V [76]; nghiên cứu của Yi Tang và Zhaleh S.S cũng cho kết luận nhóm bệnh nhân class IV tỷ lệ tăng huyết áp tương tự class VI và cao hơn các nhóm còn lại [85, 88]; nghiên cứu của Intissar Haddiya và cộng sự lại cho kết quả tình

trạng đau khớp và viêm khớp hay tổn thương da lại xu hướng cao ở nhóm class I, II và III trong khi nhóm class IV chỉ có tăng huyết áp là vượt trội [81].

4.3.6. Mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với một số xét nghiệm cận lâm sàng

Nếu như các triệu chứng lâm sàng phụ thuộc chủ quan của bác sĩ thăm khám thì các thăm dò cận lâm sàng là phản ánh trung thực nhất chứng minh mối liên quan giữa tổn thương trên mô bệnh học với các xét nghiệm có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của LBDHT và VTL. Bảng 3.17 cho thấy hầu hết các xét nghiệm cận lâm sàng đều có sự khác biệt giữa nhóm class IV và các nhóm tổn thương còn lại, $p < 0,001$.

- *Tình trạng thiếu máu qua chỉ số hemoglobin*: nhóm bệnh nhân class IV-S; IV-G có chỉ số hemoglobin $90,6 \pm 17,1$ và $90,1 \pm 16,9$ thấp hơn các nhóm tổn thương còn lại, $p < 0,001$. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Bancha Satirapoj và Yi Tang tổn thương class IV có tình trạng thiếu máu nặng hơn nhóm tổn thương còn lại, $p < 0,01$ [76, 88].
- *Nồng độ ure, creatinin máu và MLCT*: mức độ tổn thương thận thể hiện qua nhiều thông số trong đó có nồng độ ure và creatinin máu. Tổn thương class IV là một tổn thương lan tỏa với $> 50\%$ số cầu thận bị tổn thương thường kèm theo các tổn thương ngoài cầu thận, chính vì vậy sẽ ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng đào thải chất độc dẫn tới nồng độ ure và creatinin máu tăng, MLCT giảm. Kết quả bảng 3.18 cho thấy nồng độ ure, creatinin nhóm class IV cao hơn, MLCT thấp hơn rõ rệt nhóm bệnh nhân còn lại, $p < 0,001$. Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của Đỗ Thị Liệu [72]; Phạm Hoàng Ngọc Hoa [83]; Yi Tang [88]; Intissar Haddiya [81]; Bancha Satirapoj [76] và nhiều tác giả khác [84, 101]. Nồng độ creatinin máu thời điểm nhập viện được đánh giá rất quan trọng trong tiên lượng lâu dài và nguy cơ tử vong của bệnh nhân đã được khẳng định qua nhiều nghiên cứu [3, 88, 107].

- *Tỷ lệ protein niệu 24h $\geq 3,5$ gr và HCTH:* theo cơ chế tổn thương cầu thận, protein niệu 24h và HCTH xuất hiện tỷ lệ cao trong VTL class V. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu của chúng tôi thể hiện qua bảng 3.17 và một số báo cáo quốc tế lại cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có protein niệu 24h $\geq 3,5$ gr và HCTH chủ yếu xuất hiện trong VTL class IV đặc biệt là class IV-G. Ở nhóm bệnh nhân tổn thương class IV-G 87,7% có protein niệu 24h $\geq 3,5$ gr và 82,5% đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTH, cao hơn các nhóm bệnh nhân còn lại có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$ và đặc biệt không có bệnh nhân nào HCTH xuất hiện ở nhóm class I; II. Điều này cũng hoàn toàn phù hợp với cơ chế tổn thương class IV-G là tổn thương lan tỏa, cấp tính và nặng. Kết quả nghiên cứu này cũng tương tự như một số nghiên cứu trong nước và quốc tế [72, 76, 77, 81, 85, 88, 104, 106]. Protein niệu cao và HCTH được một số nghiên cứu đánh giá là yếu tố nguy cơ xấu cho tiên lượng hay làm tăng khả năng tiến triển đến suy thận mạn [3, 107, 108].
- *Mức độ đái máu và tỷ lệ xuất hiện trụ niệu:* mức độ đái máu và xuất hiện trụ niệu là hai biểu hiện thường gặp và cơ bản trong tổn thương cầu thận, tổn thương thận càng nặng thì mức độ đái máu càng nhiều. Mối liên quan giữa mức độ đái máu và tỷ lệ xuất hiện trụ niệu trong nghiên cứu của chúng tôi được chứng minh từ kết quả nghiên cứu. Mức độ đái máu và tỷ lệ có trụ niệu cao nhất ở nhóm class IV-G so với các nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê, $p = 0,001$. Nghiên cứu của Zhaleh S.S; Yi Tang và Nezhad S.T cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân đái máu và trụ niệu ở nhóm class IV là cao nhất, khác biệt so với các nhóm tổn thương class I; II; III và V có ý nghĩa thống kê [84, 85, 88].
- *Nồng độ kháng thể kháng ANA và kháng thể kháng dsDNA:* trong khi kháng thể ANA không có độ đặc hiệu cao thì độ đặc hiệu của kháng thể dsDNA đã được khẳng định qua nhiều nghiên cứu. So sánh nồng độ kháng thể kháng ANA và dsDNA giữa các nhóm bệnh nhân tổn thương thận theo phân loại ISN/RPS 2003 kết quả có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa

nồng độ kháng thể kháng dsDNA của nhóm class III; IV với các nhóm còn lại, $p=0,01$; với nồng độ kháng thể kháng ANA thì không có sự khác biệt giữa các nhóm (bảng 3.18). Kết quả cũng phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới về mối quan hệ giữa kháng thể kháng ANA và dsDNA với tổn thương trên mô bệnh học: nghiên cứu của IG Okpechi [77]; Bancha Satirapoj [76]; Stephen D. Marks [105]; Yi Tang [88].

- *Nồng độ bổ thể C3, C4*: bổ thể tham gia trong cơ chế bệnh sinh của LBDHT đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Tổn thương VTL class III; IV là những tổn thương nặng và mang tính chất cấp tính. Nồng độ C3; C4 nhóm bệnh nhân có tổn thương class III; IV thấp hơn so với các nhóm còn lại, $p=0,0001$. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như một số nghiên cứu quốc tế: nghiên cứu của Yi Tang; A. Hurtado cũng cho thấy tổn thương class III; IV có nồng độ bổ thể C3; C4 giảm có ý nghĩa so với các tổn thương còn lại [88, 106]; IG Okpechi kết luận độ nhạy và độ đặc hiệu của C3; C4 trong VTL class III; IV so với các loại tổn thương còn lại, trong đó độ nhạy/độ đặc hiệu của C3 là 86,3%/51,7% và của C4 là 42,3%/80,4% [77].

Đối chiếu tổn thương trên mô bệnh học với các đặc điểm cận lâm sàng, một số nhà nghiên cứu đưa ra các giá trị tiên đoán cho tổn thương thận tăng sinh (class III/IV) khi có các biểu hiện cận lâm sàng xuất hiện đồng thời như: đái máu; protein niệu cao; albumin máu thấp; giảm C3 và tăng dsDNA với giá trị tiên đoán chính xác lên đến trên 81% [77]. Điều này có thể hữu ích cho một số trung tâm còn hạn chế trong việc sinh thiết thận và đọc tiêu bản mô bệnh học, giúp các nhà lâm sàng có thể tiên đoán để điều trị sớm cho bệnh nhân.

4.3.7. Mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với điểm SLEDAI

Nhiều nghiên cứu đối chiếu tổn thương mô bệnh học VTL với các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng đã được báo cáo. Tuy nhiên, thang điểm

SLEDAI cho các nhà lâm sàng một cách nhìn tổng quan về mức độ hoạt động của bệnh tại thời điểm hiện tại bao gồm cả biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng. Không có nhiều nghiên cứu thể hiện đầy đủ được khái niệm này. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không những đã phân tích tách biệt giữa mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng, mà còn đưa ra cái nhìn tổng quan hơn đó là đối chiếu với thang điểm SLEDAI. Kết quả bảng 3.23 cho thấy điểm trung bình SLEDAI nhóm bệnh nhân có tổn thương class IV cao nhất $19,7 \pm 4,9$; đứng thứ 2 là class III $17,8 \pm 5,1$ cao hơn các nhóm class I; II và V khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Hơn nữa, Bảng 3.24 và hình 3.10 còn thể hiện một cách chi tiết hơn về mối tương quan chặt chẽ giữa điểm SLEDAI với chỉ số hoạt động (AI) qua sinh thiết thận. Kết quả này cho thấy điểm SLEDAI phần nào có thể dự đoán tổn thương thận qua sinh thiết trong một số trường hợp có chống chỉ định sinh thiết hoặc bệnh nhân chưa thể sinh thiết.

Kết quả nghiên cứu đối chiếu điểm SLEDAI với tổn thương trên sinh thiết của nghiên cứu này cũng khá tương đồng với một số báo cáo trên thế giới: nghiên cứu của Yi Tang và cộng sự điểm SLEDAI nhóm bệnh nhân class IV là 28 so với class II; III là 24 [88]; hay nghiên cứu của Hanna S.G trên nhóm bệnh nhân VTL trẻ em cũng nhận thấy rằng điểm SLEDAI ở những trẻ tổn thương class IV-G là cao nhất so với các tổn thương còn lại [94]. Kết quả này cũng phù hợp với cơ chế bệnh sinh rằng tổn thương class IV là tổn thương nặng và cấp tính, bệnh nhân thường có các biểu hiện lâm sàng cũng như cận lâm sàng đa dạng và nặng, chứng minh rằng đây là một bệnh lý hệ thống, tổn thương không chỉ biểu hiện ở một cơ quan đơn thuần mà thường phối hợp tổn thương nhiều cơ quan trong đợt kịch phát của bệnh.

Không chỉ có vậy, điểm SLEDAI còn có mối liên quan với các loại tổn thương cấp tính trên mô bệnh học (bảng 3.25). Tỷ lệ xuất hiện các loại tổn thương: viêm tế bào; tăng sinh tế bào nội mao mạch; wire-loop; hoại tử ở

nhóm hoạt động rất cao cao hơn so với nhóm hoạt động cao và trung bình có ý nghĩa thống kê, $p < 0,01$. Điều càng khẳng định thang điểm SLEDAI có mối liên quan với các đặc điểm tổn thương trên mô bệnh học.

4.4. Đa hình thái gen *STAT4*, *CDKN1A* và *IRF5* của nhóm bệnh nhân viêm thận lupus và nhóm chứng

4.4.1. Đa hình kiểu gen *STAT4*

Gen *STAT4* nằm trên nhiễm sắc thể 2q32.3, bao gồm 24 exon kéo dài một vùng 120 kb. *STAT4* thuộc họ *STAT* được biểu hiện trong lympho bào, đại thực bào và các tế bào đuôi gai, mã hóa một nhân tố phiên mã nằm trong nguyên sinh chất. Nó truyền các tín hiệu nội bào gây ra bởi các cytokine bao gồm interleukin-12 (IL-12), IL-23, IL-27 và interferon typ 1 (IFN-1) [109]. Khi có tín hiệu từ cytokine, *STAT4* được phosphoryl hóa và được vận chuyển vào nhân đóng vai trò chính làm gia tăng tế bào Th1 phụ thuộc IL-12 [110],[111].

Các nghiên cứu gần đây ở nhiều quốc gia trên thế giới cho thấy có sự kết hợp đáng kể của đa hình gen *STAT4* với các bệnh lý tự miễn trong đó có LBDHT [112, 113, 114]. Tuy nhiên, tại Việt Nam chưa có một nghiên cứu nào đánh giá tính đa hình thái gen *STAT4* trong LBDHT và VTL. Nghiên cứu này của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên về vấn đề này.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự khác biệt trong phân bố kiểu gen *STAT4* vị trí rs7582694 giữa nhóm bệnh nhân VTL với nhóm chứng. Cụ thể tỷ lệ phân bố kiểu gen bệnh/chứng như sau: kiểu gen GG 39,5%/56,6%; CG 57,2%/42,1%; CC 3,3%/1,3%. Người mang alen C có nguy cơ mắc VTL cao gấp 2 lần người không mang alen C (95% CI: 1,14-3,19), với $p < 0,05$.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của một số tác giả quốc tế, có sự khác biệt trong phân bố kiểu gen *STAT4* giữa nhóm bệnh nhân LBDHT với nhóm người khỏe mạnh [113, 114]. Chúng tôi quan sát thấy

rằng, alen nguy cơ trên gen *STAT4* rs7582694 có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh LBDHT trong dân số Balan [114]. Điều này tương tự như nghiên cứu gần đây của tác giả Luan và cộng sự [113] trong khi nghiên cứu của chúng tôi những người mang alen C vị trí rs7582694 trên *STAT4* có nguy cơ mắc bệnh cao gấp 2 lần so với những người không mang alen này. Không chỉ vị trí rs7582694 được đánh giá mà một số vị trí SNP khác trên *STAT4* cũng được nghiên cứu, trong đó sự kết hợp của đa hình *STAT4* G/T (rs7574865) với sự phát triển của LBDHT cũng đã được quan sát ở các nhóm dân tộc châu Á khác như: Hồng Kông, Trung Quốc và Nhật Bản [112, 115, 116]. Sự đóng góp của đa hình thái kiểu gen *STAT4* G/C (rs7582694) hoặc *STAT4* G/T (rs7574865) đối với tần số mắc LBDHT cũng được quan sát thấy ở các nhóm bệnh nhân có nguồn gốc châu Âu như: Phần Lan, Tây Ban Nha, Thụy Điển và các quần thể khác [8, 12, 117]. Tuy nhiên vị trí rs7574865 lại không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh và chứng tại Thổ Nhĩ Kỳ [118] hay nghiên cứu của Vương Tuyết Mai trên đối tượng bệnh nhân LBDHT và VTL tại Thụy Điển cũng không tìm thấy sự khác biệt về kiểu gen trong nhóm bệnh và nhóm chứng ở cả hai gen *STAT4* và *IRF5* [119]. Tại cùng một vị trí SNP không phải tất cả các quốc gia khác nhau đều cho cùng một kết quả, chính vì vậy mỗi một chủng tộc khác nhau thì tần suất phân bố alen không giống nhau.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, những bệnh nhân có các kiểu gen *STAT4* C/C hoặc G/C có nguy cơ đái máu và tỷ lệ kháng thể dsDNA cao hơn 2,5 lần so với nhóm không mang kiểu gen này, $p < 0,05$. Triệu chứng đái máu và dương tính với kháng thể dsDNA cũng là hai biểu hiện khá đặc trưng của tổn thương VTL.

Một mối liên hệ giữa đa hình *STAT4* G/C (rs7582694) hoặc *STAT4* G/T (rs7574865) đối với việc sản xuất kháng thể kháng dsDNA đã được tìm thấy ở người Thụy Điển và người Mỹ gốc châu Âu [117, 120, 121]. Gen *STAT4* G/T (rs7574865) cũng có liên quan đến hội chứng kháng phospholipid ở các nhóm người Ý [122], cũng như việc sản xuất kháng thể kháng Sm ở nhóm

bệnh nhân bắc Hán Trung Quốc [116]. Ngoài ra, các SNP khác trên *STAT4* cũng tương quan với bệnh VTL, viêm khớp và sản xuất các kháng thể kháng SSA/B ở nhóm bệnh nhân bắc Hán Trung Quốc [116]. Sự khác nhau của các nghiên cứu trên gen *STAT4* G/C (rs7582694) hoặc G/T (rs7574865) đối với các biểu hiện lâm sàng ở các dân tộc khác nhau có thể là kết quả từ các cỡ khác nhau của các nhóm nghiên cứu, sự không đồng nhất di truyền hoặc tương tác của bệnh nhân với các yếu tố môi trường khác nhau [123].

Nghiên cứu di truyền của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu khác đã chứng minh kiểu gen trên *STAT4* G/C (rs7582694) như một yếu tố nguy cơ đáng kể của tỷ lệ mắc LBDHT. Hơn nữa, chúng tôi thấy rằng SNP này có thể liên quan đến triệu chứng nặng của bệnh LBDHT qua thang điểm SLEDAI. Kết quả bảng 3.32 cho thấy mặc dù không tìm thấy sự khác biệt ở nhóm bệnh nhân mang alen nguy cơ C nhưng 5 bệnh nhân có kiểu gen đồng hợp tử C/C đều nằm ở nhóm bệnh nhân có điểm SLEDAI mức độ hoạt động cao và rất cao, trong đó 4/5 bệnh nhân kiểu gen C/C ở nhóm hoạt động rất cao. Cho dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê rất có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa lớn, nhưng cũng là một giả thiết cho việc sự xuất hiện của alen nguy cơ có thể làm tăng tình trạng nặng ở bệnh nhân LBDHT cũng như VTL. Một số nghiên cứu khác trên thế giới cũng khẳng định sự xuất hiện của alen nguy cơ làm tăng khả năng xuất hiện một số triệu chứng nặng như tổn thương thận và thần kinh [114, 120]; tổn thương da và huyết học [112]; miễn dịch và một số loại kháng thể [11, 120, 124].

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là nhóm bệnh nhân VTL, do vậy phân loại tổn thương thận theo ISN/RPS 2003 qua sinh thiết có ý nghĩa tiên lượng quan trọng với bệnh nhân. Kết quả bảng 3.33 cho thấy những bệnh nhân mang alente C có nguy cơ bị tổn thương thận nặng (class III; IV) cao từ 8,9 đến 11,4 lần so với bệnh nhân không mang alente này, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, điều đặc biệt từ kết quả nghiên cứu cho thấy có 5 bệnh nhân có kiểu gen đồng hợp tử C/C thì cả 5 bệnh nhân này đều có tổn thương class IV, là loại tổn thương nặng và cấp tính của VTL. Các nghiên cứu trên

thế giới chỉ đề cập đến alen nguy cơ lên một số biểu hiện lâm sàng, các xét nghiệm kháng thể cũng như tổn thương hệ cơ quan chung [112, 120], có lẽ kết quả nghiên cứu này của chúng tôi là báo cáo đầu tiên về liên quan giữa alen nguy cơ với một tổn thương thận theo phân loại mô bệnh học quốc tế.

Kết quả phân tích từ bảng 3.34 cho thấy, các bệnh nhân mang alen C (G/C và C/C) có tuổi mắc bệnh thấp hơn nhóm bệnh nhân không mang alen C, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. Một số nghiên cứu cho thấy *STAT4* có thể gây biểu hiện lâm sàng sớm và nặng của bệnh [8], nhưng kết quả này của chúng tôi không khẳng định được điều này, cũng có thể do số lượng bệnh nhân chưa đủ lớn.

Vì LBDHT là một bệnh tự miễn có tổn thương rất đa dạng nên các nghiên cứu sâu hơn về ảnh hưởng đa hình này đối với các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng của LBDHT ở các quần thể khác sẽ rất có giá trị đặc biệt trong tiên lượng bệnh.

4.4.2. Đa hình kiểu gen *CDKN1A*

Vai trò của *CDKN1A* (*p21*) đã được nghiên cứu trên chuột, những con chuột thiếu hụt *p21* có biểu hiện bệnh lý VTL nặng hơn và sớm hơn so với những con chuột nhóm chứng. Thời gian và mức độ nghiêm trọng của các biểu hiện huyết thanh học, tế bào và mô học ở những con chuột thiếu *p21* không bị ảnh hưởng bởi giới tính. Như vậy, sự thiếu hụt *p21* làm tăng đáng kể sự hoạt hóa tế bào T, có thể gây biểu hiện tự miễn dịch nhẹ ở một tỷ lệ thấp mà không có sự khác biệt về giới. Phản ứng hệ miễn dịch với các kháng nguyên bên ngoài liên quan đến một chuỗi quy trình hoạt hóa tế bào lympho B và T. Tế bào T CD4 chống lại sự tăng sinh và tế bào chết theo chương trình [125]. Một vài nghiên cứu cũng cho thấy rằng mức độ biểu hiện của *CDKN1A* thấp hơn đáng kể ở bệnh nhân LBDHT so với người khỏe mạnh [126].

Kết quả phân tích gen *CDKN1A* vị trí SNP rs 762624 của 152 bệnh nhân VTL và 76 người khỏe mạnh thể hiện bảng 3.32 cho thấy tỷ lệ phân bố kiểu gen CC; AC; AA giữa nhóm bệnh và nhóm chứng không có sự khác biệt. Alen A được coi là yếu tố nguy cơ làm tăng sự xuất hiện của bệnh LBDHT và

VTL ở một số nghiên cứu thì trong nghiên cứu của chúng tôi tần suất xuất hiện giữa nhóm bệnh và nhóm chứng là ngang nhau. Kiểu gen AA xuất hiện 17,8% ở nhóm bệnh và 18,4% ở nhóm chứng, kiểu gen AC xuất hiện 53,3% ở nhóm bệnh và 50% ở nhóm chứng, cũng như kiểu gen CC xuất hiện ở 28,9% nhóm bệnh và 31,6% ở nhóm chứng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nghiên cứu của K Kim và cộng sự trên 742 bệnh nhân LBDHT và 1017 người nhóm chứng lần đầu tiên tìm ra một alen A của SNP vị trí rs762624 - tại vị trí gắn kết Myb của promoter *CDKN1A* liên quan đến việc làm giảm mức độ tế bào mRNA và tăng tính nhạy cảm đối với LBDHT cũng như VTL [14]. Tuy nhiên, cũng một nghiên cứu khác được tiến hành tại Hồng Kông, Kong và cộng sự phân tích kiểu gen *CDKN1A* trên bệnh nhân LBDHT cho kết quả tìm thấy hai vị trí SNP rs4135234 và rs762623 khác biệt giữa nhóm bệnh và chứng có ý nghĩa thống kê. Một trong hai SNP là rs762623 không khác biệt ở nhóm bệnh nhân và nhóm chứng trong nghiên cứu tại Hàn Quốc của K Kim và cộng sự [16]. Tính không đồng nhất alen này có thể là kết quả của sự khác biệt tần số alen, cấu trúc mất cân bằng alen hoặc biến thể ở các dân tộc khác nhau: ví dụ, tần số allele nhỏ của rs762623 ở các đối tượng dường như thay đổi đáng kể giữa các quần thể khác nhau, cụ thể là 6,7% ở Hồng Kông [16]. 5,5% ở người châu Phi cận Sahara (HapMap YRI); 11,1% ở người Hán (HapMap HCB); 12,2% ở người Hàn Quốc (K Kim và cộng sự) [14]; 13,3% ở châu Âu Caucasians (HapMap CEU) và 21,1% ở Nhật Bản (HapMap JPT). Hơn nữa, SNP ở khu vực promoter *CDKN1A* dường như không liên quan chặt chẽ với nhau ở một số dân tộc khác nhau. Do đó, việc rs762624 trên *CDKN1A* trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với nghiên cứu của K Kim và cộng sự được giải thích liên quan đến vấn đề chủng tộc cũng tương tự như vị trí rs762623 trong kết quả nghiên cứu của Kong tại Hồng Kông với của K Kim tại Hàn Quốc. Từ kết quả nghiên cứu này cho thấy các vị trí SNP khác trong promoter *CDKN1A* cần được thử nghiệm thêm ở các dân tộc khác cũng như thử nghiệm thêm trên nhiều vị trí SNP khác.

4.4.3. Đa hình kiểu gen *IRF5*

Gen *IRF5* được mã hoá trên nhiễm sắc thể 7q32 và được thể hiện trong tế bào B và tế bào đuôi gai, là chìa khóa quan trọng của con đường sản xuất IFN typ 1, có liên quan chặt chẽ trong cơ chế bệnh sinh của LBDHT. Nồng độ IFN typ 1 huyết thanh có tương quan đến cả mức độ hoạt động của bệnh lẫn mức độ nghiêm trọng của LBDHT [127],[128]. Do vậy không ngạc nhiên khi rất nhiều nghiên cứu di truyền đã hỗ trợ sự kết hợp giữa LBDHT và các đa hình nucleotide khác nhau (SNPs) của gen *IRF5*. Các bệnh tự miễn dịch khác như: viêm khớp, hội chứng Sjogren, chứng xơ cứng hệ thống và bệnh viêm ruột tự miễn cũng đã được kết hợp với đa hình của *IRF5*, cho thấy vai trò của *IRF5* trong cơ chế bệnh sinh của các bệnh tự miễn.

Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phương pháp giải trình tự gen trực tiếp trên một đoạn exon chứa 3 SNP (rs6953165; rs2004640 và rs41298401) đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu quốc tế là có sự khác biệt giữa bệnh nhân LBDHT và người khỏe mạnh [129, 130]. Kết quả nghiên cứu tại 3 vị trí SNP được khảo sát trên gen *IRF5* ở cả 152 bệnh nhân VTL và 76 người khỏe mạnh làm nhóm chứng 100% đều mang đồng hợp tử cùng loại alen, không có sự phân bố kiểu gen khác, khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi khác rất nhiều so với các nghiên cứu khác trên thế giới. Nghiên cứu của Aya Kawasaki và cộng sự tại Nhật Bản trên 277 bệnh nhân LBDHT và 201 người khỏe mạnh làm nhóm chứng tìm thấy sự khác biệt tại hai vị trí SNP là rs6953165 và rs41298401 giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, cụ thể: người mang alen G vị trí rs6953165 có nguy cơ mắc LBDHT cao hơn 1,76 lần và vị trí rs41298401 mang alen G nguy cơ ít mắc hơn người không mang alen G là 0,64 lần, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$; không có sự khác biệt về phân bố kiểu gen tại vị trí rs2004640 [130]. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu tại vị trí rs2004640 trên *IRF5* lại tìm thấy sự khác biệt rõ ràng giữa nhóm bệnh nhân LBDHT và nhóm chứng, khẳng định người mang alen T có nguy cơ mắc LBDHT cao hơn người không mang alen này từ 1,3 đến 1,6 lần [120, 131].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đánh giá mức độ hoạt động ở 152 bệnh nhân viêm thận lupus bằng thang điểm SLEDAI đối chiếu với đặc điểm tổn thương mô bệnh học qua sinh thiết và tính đa hình thái gen *STAT4*, *CDKN1A*, *IRF5* chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đánh giá mức độ hoạt động của viêm thận lupus theo thang điểm SLEDAI

- Điểm SLEDAI trung bình của nhóm nghiên cứu là $18,0 \pm 5,6$. Bệnh nhân có điểm hoạt động cao và rất cao chiếm tỷ lệ lớn 86,8%, không có bệnh nhân có điểm hoạt động thấp.
- Thang điểm SLEDAI có mối liên quan với các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng. Những bệnh nhân ở nhóm hoạt động rất cao có biểu hiện lâm sàng đa dạng, các xét nghiệm cận lâm sàng (thiếu máu; tăng huyết áp; suy thận; giảm bô thể; tăng nồng độ kháng thể ANA và dsDNA...) nặng hơn nhóm hoạt động cao và trung bình, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Điểm SLEDAI có mối tương quan nghịch với nồng độ hemoglobin, nồng độ bổ thể C3, C4 và tương quan thuận với nồng độ kháng thể dsDNA; ure máu và creatinin máu.
- Điểm SLEDAI có tương quan tuyến tính đa biến với nồng độ bổ thể C3; C4; nồng độ hemoglobin; triglyceride; nồng độ albumin máu và định lượng kháng thể kháng dsDNA với $R^2 = 0,5$, $p < 0,05$.

2. Đặc điểm tổn thương mô bệnh học viêm thận lupus theo phân loại ISN/RPS 2003 và đối chiếu với tổn thương lâm sàng, cận lâm sàng và thang điểm SLEDAI

- Tổn thương class IV chiếm tỷ lệ cao nhất trong số bệnh nhân viêm thận lupus được sinh thiết (62,5%), Tiếp đến thứ 2 là class III chiếm 19,1%. Đây là hai loại tổn thương nặng nhất và mang tính hoạt động nhất của bệnh. Không gặp bệnh nhân nào có tổn thương class VI.

- Tổn thương class III và class IV là hai loại tổn thương nặng trên mô bệnh học cũng đồng thời cũng có tỷ lệ biểu hiện lâm sàng cao hơn và các xét nghiệm cận lâm sàng nặng hơn (thiếu máu tăng nồng độ ure và creatinin máu; nồng độ kháng thể kháng dsDNA; giảm bổ thể C3, C4...) so nhóm bệnh nhân class I, II, V khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Tổn thương trên mô bệnh học có mối liên quan với mức độ hoạt động qua thang điểm SLEDAI. Bệnh nhân có tổn thương nặng trên mô bệnh học (class III; class IV) có điểm trung bình SLEDAI cao hơn nhóm bệnh nhân tổn thương class I; II và V khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điểm SLEDAI có mối tương quan mức độ trung bình với điểm hoạt động (AI) trên sinh thiết ($r = 0,45$; $p < 0,05$).

3. Đa hình thái gen *CDKN1A*; *STAT4* và *IRF5* ở bệnh nhân viêm thận lupus và nhóm chứng.

- Có sự khác biệt trong phân bố kiểu gen *STAT4* vị trí rs7582694 giữa nhóm bệnh nhân viêm thận lupus và người khỏe mạnh. Người mang alen C có nguy cơ mắc viêm thận lupus cao gấp 2 lần người không mang alen này, (95% CI: 1,14-3,19), với $p < 0,05$.
- Bệnh nhân viêm thận lupus mang alen C trên *STAT4* vị trí rs7582694 có nguy cơ gặp tổn thương thận class III cao gấp 11,4; class IV-S là 13 lần và IV-G là 8,9 lần so với gặp tổn thương class I+II, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ phân bố kiểu gen giữa nhóm bệnh nhân viêm thận lupus và nhóm chứng ở gen *CDKN1A* vị trí SNP rs762624, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.
- Không tìm thấy sự khác biệt trong phân bố kiểu gen *IRF5* ở 3 vị trí SNP rs6953165; rs2004640; rs41298401 giữa nhóm bệnh nhân viêm thận lupus và nhóm chứng. Cả 3 vị trí SNP trên ở cả hai nhóm đều cho kết quả đồng hợp tử với một loại nucleotide.

KHUYẾN NGHỊ

Thang điểm SLEDAI là một thang điểm có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán đợt cấp của LBDHT nói chung và viêm thận lupus nói riêng. Thang điểm đơn giản, dễ áp dụng trên lâm sàng trong đánh giá mức độ hoạt động của LBDHT và viêm thận lupus, cần được ứng dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng. Đặc biệt với viêm thận lupus ở một số trung tâm chưa đủ điều kiện sinh thiết thận để phân loại mô bệnh học thì thang điểm SLEDAI là một công cụ đánh giá cần thiết.

Sinh thiết thận và phân loại tổn thương mô bệnh học theo ISN/RPS rất có ý nghĩa trong chẩn đoán thể tổn thương, giúp cho các nhà lâm sàng lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp và tiên lượng cho người bệnh. Sinh thiết thận cần được đề xuất sớm khi bệnh nhân vào viện để bệnh nhân có thể được chẩn đoán thể tổn thương sớm, được áp dụng phác đồ điều trị phù hợp và tiên lượng sớm cho bệnh nhân.

Vị trí SNP rs7582694 trên gen *STAT4* ở bệnh nhân viêm thận lupus tại Việt Nam có sự khác biệt rõ rệt giữa nhóm bệnh/nhóm chứng và tổn thương thận nặng ở những bệnh nhân mang alen C trong nhóm bệnh nhân viêm thận lupus. Xét nghiệm này nên được áp dụng sớm giúp chẩn đoán và tiên lượng sớm cho bệnh nhân LBDHT hoặc đối tượng có nguy cơ cao (yếu tố gia đình).

CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ TRONG KHUÔN KHỔ ĐỀ TÀI

1. Nghiêm Trung Dũng, Đỗ Gia Tuyển, Đặng Thị Việt Hà (2015). “Đặc điểm mô bệnh học viêm cầu thận lupus và mối liên quan với triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng”, Tạp chí Nội khoa Việt Nam, số đặc biệt.
2. Nghiêm Trung Dũng, Đỗ Gia Tuyển, Đặng Thị Việt Hà (2016). “Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm thận lupus bằng thang điểm SLEDAI và mối liên quan với lâm sàng và sinh hóa”, Tạp chí Y học Việt Nam, số đặc biệt.
3. Nghiêm Trung Dũng, Đỗ Gia Tuyển, Đặng Thị Việt Hà, Trần Văn Khánh, Trần Huy Thịnh, Nguyễn Quý Linh, Nguyễn Việt Anh (2017). “Tính đa hình thái đơn nucleotide gen *CDKN1A* trong bệnh viêm thận lupus”, Tạp chí Y Dược học, số đặc biệt.
4. Lê Thúy Hằng, Đỗ Gia Tuyển, Đặng Thị Việt Hà, Nghiêm Trung Dũng (2017) “Đánh giá mức độ hoạt động của viêm thận lupus bằng thang điểm SLEDAI và mối liên quan với một số yếu tố miễn dịch”, Tạp chí Y Dược học, số đặc biệt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. J. Stewart Cameron (1999). Lupus Nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10(413-424).
2. B. Brugos, E. Kiss, P. Szodoray, *et al* (2006). Retrospective Analysis of Patients with Lupus Nephritis: Data From a Large Clinical Immunological Center in Hungary. *Scandinavian Journal of Immunology* 64(433–437).
3. M Kono, S Yasuda, M Kato, *et al* (2014). Long-term outcome in Japanese patients with lupus nephritis. *Lupus*, 0(1-9).
4. Teh CL and Ling GR. (2013). Causes and predictors of mortality in hospitalized lupus patient in Sarawak General Hospital, Malaysia. *Lupus*, 22(1), 106-111.
5. Claire Bombardier, Dafna D. Gladman, Murray B. Urowitz, *et al* (1992). Derivation of the SLEDAI. *Arthritis and Rheumatology*, 35(6), 630-640.
6. Ward M.M, Marx A.S and Barry N.N (2000). Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 27(3), 664-670.
7. George Bertias, Ricard Cervera and Dimitrios T Boumpas (2012). Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. *Eular*, 20(476-505).
8. Kimberly E. Taylor, Elaine F. Remmers, Annette T. Lee, *et al* (2008). Specificity of the *STAT4* Genetic Association for Severe Disease Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS Genetics*, 4(5), e1000084.
9. Mohan C and Putterman C. (2015). Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nature Reviews Nephrology*, 11(6), 329-341.
10. K. L. Moser, J. A. Kelly, C. J. Lessard, *et al* (2009). Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes and Immunity*, 10(5), 373-9.
11. Aya Kawasaki, Ikue Ito, Koki Hikami, *et al* (2008). Role of *STAT4*

- polymorphisms in systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study of the *STAT1-STAT4* region. *Arthritis Research & Therapy*, 10(5), R113.
12. A.K. Abelson, A.M. Delgado-Vega, S.V. Kozyrev, *et al* (2009). *STAT4* associates with systemic lupus erythematosus through two independent effects that correlate with gene expression and act additively with *IRF5* to increase risk. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(1746-1753).
 13. Candace M. Cham, Kichul Ko and Timothy B. Niewold. (2012). Interferon Regulatory Factor 5 in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical and Developmental Immunology*, ID 780436(1-11).
 14. K Kim, Y-K Sung, CP Kang, *et al* (2009). A regulatory SNP at position 899 in *CDKN1A* is associated with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Genes and Immunity*, 10(482-486).
 15. Chuan Wang, Johanna K Sandling, Niklas Hagberg, *et al* (2013). Genome-wide profiling of target genes for the systemic lupus erythematosus-associated transcription factors *IRF5* and *STAT4*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(96-102).
 16. E. K.-P. Kong, W.-P. Chong, W. H.-S. Wong, *et al* (2007). *p21* gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 46(220-226).
 17. J.W. Blotzer (1983). Systemic lupus erythematosus I: historical aspects. *Maryland State Medical Journal*, 32(6), 439-441.
 18. Alberto de Zubiria Salgado and Catalina Herrera-Diaz (2012). Lupus Nephritis: An Overview of Recent Findings. *Autoimmune Diseases*, Article ID 849684(1-21).
 19. Emily C. Somers, Wendy Marder, Patricia Cagnoli, *et al* (2014). Population-Based Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatology*, 66(2), 369–378.
 20. Johnson AE, Hobbs FD, Bacon PA, *et al* (1996). Undiagnosed systemic lupus erythematosus in the community. *Lancet*, 347(8998), 367-369.

21. E. Osio-Salido H and Manapat-Reyes (2010). Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia. *Lupus*, 19(12), 1365-1373.
22. Cervera R, Khamashta MA, Font J, *et al* (1993). Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*, 72(2), 113-124.
23. GK Bertsias, JPA Ioannidis, M Aringer, *et al* (2010). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(2070-2082).
24. Tan EM, Cohen AS and Fries JF (1982). The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatology*, 25(11), 1271-1277.
25. Michelle Petri, Ana-Maria Orbai, Graciela S. Alarcón, *et al* (2012). Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatology*, 64(8), 2677–2686.
26. Subramanian Shankar and Maj Abhishek Pathak (2013), Chapter 99: Redefining Lupus in 2012, 449-451.
27. Guillermo J. Pons-Estel, Graciela S. Alarcón, Lacie Scofield, *et al* (2010). Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 39(4), 1-23.
28. Buckman KJ, Moore SK and Ebbin AJ (1978). Familial systemic lupus erythematosus. *Archives of Internal Medicine*, 138(11), 1674-1676.
29. Walter A. Sifuentes Giraldo, María J. García Villanueva, Alina L. Boteanu, *et al* (2012). New Therapeutic Targets in Systemic Lupus. *Reumatologia Clinica*, 8(4), 201-207.

30. Tamara K Nowling and Gary S Gilkeson (2011). Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis. *Arthritis Research & Therapy*, 13(6), 1-9.
31. Block SR, Winfield JB and Lockshin MD (1975). Studies of twins with systemic lupus erythematosus. A review of the literature and presentation of 12 additional sets. *American Journal of Medicine*, 59(4), 533-552.
32. Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, *et al* (2005). Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis and Rheumatology*, 52(4), 1138-1147.
33. Castillejo-López C, Delgado-Vega AM, Wojcik J, *et al* (2012). Genetic and physical interaction of the B-cell systemic lupus erythematosus-associated genes *BANK1* and *BLK*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71(1), 136-142.
34. Coughlin JJ, Stang SL, Dower NA, *et al* (2005). *RasGRP1* and *RasGRP3* regulate B cell proliferation by facilitating B cell receptor-Ras signaling. *Journal of Immunology*, 175(11), 7179-7184.
35. Yu CC, Mamchak AA and DeFranco AL (2003). Signaling mutations and autoimmunity. *Current Directions in Autoimmunity*, 6(61-88).
36. Hata A, Sabe H, Kurosaki T, *et al* (1994). Functional analysis of *Csk* in signal transduction through the B-cell antigen receptor. *Molecular and Cellular Biology*, 14(11), 7306-7313.
37. Manjarrez-Orduño N, Marasco E, Chung SA, *et al* (2012). *CSK* regulatory polymorphism is associated with systemic lupus erythematosus and influences B-cell signaling and activation. *Nature Genetics*, 44(11), 1227-1230.
38. Ivashkiv LB (2013). *PTPN22* in autoimmunity: different cell and different way. *Immunity*, 39(1), 91-93.
39. Graham RR, Ortmann W, Rodine P, *et al* (2007). Specific combinations of *HLA-DR2* and *DR3* class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE. *European Journal of Human Genetics*, 15(8), 823-830.

40. Michelle M. A. Fernando, Christine R. Stevens, Emily C. Walsh, *et al* (2008). Defining the Role of the MHC in Autoimmunity: A Review and Pooled Analysis. *PLoS Genetics*, 4(4), 1-9.
41. Wang D, John SA, Clements JL, *et al* (2005). *Ets-1* deficiency leads to altered B cell differentiation, hyperresponsiveness to *TLR9* and autoimmune disease. *International Immunology*, 17(9), 1179-1191.
42. Farres MN, Al-Zifzaf DS, Aly AA, *et al* (2011). *OX40/OX40L* in systemic lupus erythematosus: association with disease activity and lupus nephritis. *Annals of Saudi Medicine*, 31(1), 29-34.
43. He CF, Liu YS, Cheng YL, *et al* (2010). *TNIP1*, *SLC15A4*, *ETS1*, *RasGRP3* and *IKZF1* are associated with clinical features of systemic lupus erythematosus in a Chinese Han population. *Lupus*, 19(10), 1181-1186.
44. Brown EE, Edberg JC, Kimberly RP, *et al* (2007). Fc receptor genes and the systemic lupus erythematosus diathesis. *Autoimmunity*, 40(8), 567-581.
45. Celhar T, Magalhães R and Fairhurst AM. (2012). *TLR7* and *TLR9* in SLE: when sensing self goes wrong. *Immunologic Research*, 53(1-3), 58-77.
46. X.-J. Zhou, J.-C. Lv, W.-R. Cheng, *et al* (2010). Association of *TLR9* gene polymorphisms with lupus nephritis in a Chinese Han population *Clinical and Experimental Rheumatology*, 28(397-400).
47. Kunter U, Daniel S, Arvelo MB, *et al* (2005). Combined expression of A1 and A20 achieves optimal protection of renal proximal tubular epithelial cells. *Kidney International*, 68(4), 1520-1532.
48. Xana Kim-Howard, Amit K. Maiti, Juan-Manuel Anaya, *et al* (2010). *ITGAM* coding variant (rs1143679) influences the risk of renal disease, discoid rash, and immunologic manifestations in lupus patients with European ancestry. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(7), 1329-1332.
49. José C. Crispín, Christian M. Hedrich and George C. Tsokos (2013). Gene-function studies in systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 9(476-484).

50. Breunis WB, Van Mirre E and et al Geissler J (2009). Copy number variation at the *FCGR* locus includes *FCGR3A*, *FCGR2C* and *FCGR3B* but not *FCGR2A* and *FCGR2B*. *Human Mutation*, 30(5), 640-650.
51. Rekvig OP and Van der Vlag J (2014). The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus erythematosus: still not resolved. *Seminars in Immunopathology*, 36(3), 301-311.
52. Patole PS, Pawar RD and et al Lech M (2006). Expression and regulation of Toll-like receptors in lupus-like immune complex glomerulonephritis of *MRL-Fas(lpr)* mice. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(11), 3062-3073.
53. Ronnblom L, Alm GV, Eloranta ML, et al (2011). The type I interferon system in the development of lupus. *Seminars in Immunology*, 23(113-121).
54. Galon J, Sudarshan C, Ito S, et al (1999). IL-12 induces IFN regulating factor-1 (*IRF-1*) gene expression in human NK and T cells. *Journal of Immunology*, 162(7256–7262).
55. Letimier FA, Passini N, Gasparian S, et al (2007). Chromatin remodeling by the SWI/SNF-like *BAF* complex and *STAT4* activation synergistically induce IL-12Rbeta2 expression during human Th1 cell differentiation. *European Molecular Biology Organization Journal*, 26(1292–1302).
56. Jan J. W., Vivette D. D, Melvin M. S, et al (2004). The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(241-250).
57. Pirani CL, Pollak VE and Schwartz FD (1964). The Reproducibility of Semiquantitative Analyses of Renal Histology. *Nephron*, 1(230-237).
58. Corwin HL, Schwartz MM and Lewis EJ (1988). The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *American Journal of Nephrology*, 8(2), 85-89.
59. Petri M, Genovese M, Engle E, et al (1991). Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. *Arthritis and Rheumatology*, 34(8), 937-944.

60. Gordon C, Sutcliffe N, Skan J, *et al* (2003). Definition and treatment of lupus flares measured by the BILAG index. *Rheumatology (Oxford)*, 42(11), 1372-1379.
61. Fortin PR, Abrahamowicz M, Clarke AE, *et al* (2000). Do lupus disease activity measures detect clinically important change? *Journal of Rheumatology*, 27(6), 1421-1428.
62. Gordon K.W. Lam and M. Petri (2005). Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 23(39), 120-132.
63. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, *et al* (1992). Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis and Rheumatology*, 35(6), 630-640.
64. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, *et al* (2005). The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 142(12), 953-962.
65. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, *et al* (1994). Sensitivity to change of 3 Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Indices: international validation. *Journal of Rheumatology*, 21(8), 1468-1471.
66. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria (2004). The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: measures of overall disease activity. *Arthritis and Rheumatology*, 50(11), 3418-3426.
67. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, *et al* (2012). American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64(6), 947-808.
68. Hiroshi Tanaka, Kazushi Tsuruga, Tomomi Aizawa-Yashiro, *et al* (2012). Treatment of young patients with lupus nephritis using calcineurin inhibitors. *World Journal of Nephrology*, 1(6), 177-183.

69. Lenz O, Waheed AA, Baig A, *et al* (2013). Lupus nephritis: maintenance therapy for lupus nephritis-do we now have a plan? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(1), 162-171.
70. Đỗ Trung Phần (2003). Bệnh lý tế bào nguồn tạo máu. *Nhà xuất bản Y học*, 10-15.
71. Lung National Heart, Blood Institute (2003). Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *National High Blood Pressure Education Program*, JNC VII(3).
72. Đỗ Thị Liệu (2001). Nghiên cứu đối chiếu lâm sàng và mô bệnh học thận ở bệnh nhân viêm thận do bệnh lupus ban đỏ hệ thống. *Luận án Tiến sĩ Y học*, Học viện Quân Y.
73. Nguyễn Thị Thu Hương (2010). Đánh giá hoạt động bệnh lupus ban đỏ theo chỉ số SLEDAI và so sánh với một số chỉ số khác. *Luận văn Thạc sĩ, chuyên ngành nội khoa*, Trường Đại học Y Hà Nội.
74. Chairat Shayakul, Leena Ong-aj-yooth, Phisit Chirawong, *et al* (1995). Lupus Nephritis in Thailand: Clinicopathologic Findings and Outcome in 569 Patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 26(2), 300-307.
75. Col K Narayanan, Col V Marwaha and Col K Shanmuganandan (2010). Correlation between Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, C3, C4 and Anti-dsDNA Antibodies. *Medical Journal Armed Forces India*, 66(102-107).
76. Bancha Satirapoj, Pamila Tasanavipas and Ouppatham Supasyndh. (2015). Clinicopathological Correlation in Asian Patients with Biopsy-Proven Lupus Nephritis. *International Journal of Nephrology*, Article ID 857316(1-6).
77. IG Okpechi, CR Swanepoel, N Tiffin, *et al* (2012). Clinicopathological insights into lupus nephritis in South Africans: a study of 251 patients. *Lupus*, 21(1017-1024).
78. Đặng Thu Hương và Nguyễn Tất Thắng (2013). Ti lệ kháng thể kháng Nucleosome trong Lupus ban đỏ hệ thống – mối liên quan giữa kháng thể

kháng Nucleosome với ANA, Anti Ds DNA và độ hoạt động của bệnh. *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 17(1), 294-300.

79. Louise Watson, Valentina Leone, Clarissa Pilkington, *et al* (2012). Disease Activity, Severity, and Damage in the UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis and Rheumatology*, 64(7), 2356-2365.
80. Đỗ Kháng Chiến (1988). Những kết quả bước đầu nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và miễn dịch trong viêm cầu thận lupus. *Luận văn Tiến sĩ Y học*, Đại học Y Hà Nội.
81. Intissar Haddiya, Hakim Hamzaoui, Nabil Tachfouti, *et al* (2013). Features and outcomes of lupus nephritis in Morocco: analysis of 114 patients. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 6(249-258).
82. Wafaey Gomaa, Sami Bahlas, Wael Habhab, *et al* (2014). Clinicopathological characteristics of lupus nephritis in Western region of Saudi Arabia: An experience from two tertiary medical centres. *Journal of Microscopy and Ultrastructure* 2(12-19).
83. Phạm Hoàng Ngọc Hoa (2015). Áp dụng phân loại ISN/RPS 2003 và đối chiếu với một số biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng của viêm cầu thận lupus. *Luận văn Thạc sĩ*, Trường Đại học Y Hà nội.
84. Simin Torabi Nezhad and Roushank Sepaskhah. (2008). Correlation of Clinical and Pathological Findings in Patients with Lupus Nephritis: A Five-Year Experience in Iran. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 19(1), 32-40.
85. Zhaleh S.S, Amin R., Seyed M. M, *et al* (2013). Analysis of clinicopathologic correlations in Iranian patients with lupus nephritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 16(731-738).
86. On Pamuk, FG Akbay, S Doñ nmez, *et al* (2013). The clinical manifestations and survival of systemic lupus erythematosus patients in Turkey: report from two centers. *Lupus*, 22(1416-1424).

87. Seyedeh T. F, Mahdieh H. A, Mahmood A, *et al* (2014). Clinical and immunological pattern of systemic lupus erythematosus in men in a cohort of 2355 patients. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 17(394-399).
88. Yi Tang, XiaoYan Zhang, Ling Ji, *et al* (2015). Clinicopathological and outcome analysis of adult lupus nephritis patients in China. *International Urology and Nephrology*, 47(513-520).
89. Young Bin Joo and Sang-Cheol BAE. (2015). Assessment of clinical manifestations, disease activity and organ damage in 996 Korean patients with systemic lupus erythematosus: comparison with other Asian populations. *International Journal of Rheumatic Diseases* 18(117-128).
90. M. Sui, X. Ye, J. Ma, *et al* (2015). Epidemiology and risk factors for chronic kidney disease in Chinese patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Internal Medicine Journal (Royal Australasian College of Physicians)*, 1167-1172.
91. S. Saisong, S. Eiam-Ong and O. Hanvivatvong. (2006). Correlations between antinucleosome antibodies and antidouble-stranded DNA antibodies, C3, C4, and clinical activity in lupus patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 24(51-58).
92. Pritesh Lalwani, Giselle Katiane Bonfim Bacelar de Souza, Domingos Savio Nunes de Lima, *et al* (2014). Serum Thiols as a Biomarker of Disease Activity in Lupus Nephritis. *PLOS One*, 10(3), e0119947.
93. Li Wang, Hua Chen, Yao Zhang, *et al* (2015). Clinical Characteristics of Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Single-Centre Experience in China. *Journal of Immunology Research*, Article ID 540738(1-7).
94. Hanna Szymanik-Grzelak, Elżbieta Kuźma-Mroczkowska, Jadwiga Małdyk, *et al* (2016). Lupus nephritis in children – 10 years' experience *Central European Journal of Immunology*, 41(3), 248-254.

95. CC Mok, CS Lau, TM Chan, *et al* (1999). Clinical characteristics and outcome of southern Chinese males with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 8(188-196).
96. Ling Zhou, Guoyuan Lu, Lei Shen, *et al* (2014). Serum Levels of Three Angiogenic Factors in Systemic Lupus Erythematosus and Their Clinical Significance. *BioMed Research International*, Article ID 627126(1-6).
97. Barbara Dema, Christophe Pellefigues, Sarfaraz Hasni, *et al* (2014). Autoreactive IgE Is Prevalent in Systemic Lupus Erythematosus and Is Associated with Increased Disease Activity and Nephritis. *PLOS One*, 9(2), e90424.
98. Ter Borg E.J, Horst G, Hummel E.J, *et al* (1990). Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. A long term prospective study. *Arthritis and Rheumatology*, 33(634-643).
99. Hamid Nasri, Ali Ahmadi, Azar Baradaran, *et al* (2014). Clinicopathological correlations in lupus nephritis; a single center experience. *Journal of Nephropathology*, 3(3), 115-120.
100. GA Mahmoud, HS Zayed and SA Ghoniem. (2015). Renal outcomes among Egyptian lupus nephritis patients: a retrospective analysis of 135 cases from a single centre. *Lupus*, 0(1-8).
101. AO Alsuwaida (2013). Interstitial inflammation and long-term renal outcomes in lupus nephritis. *Lupus*, 22(1446-1456).
102. Phạm Văn Bùi và Nguyễn Thanh Hiệp (2010). Tương quan giữa tổn thương vi thể thận và các biểu hiện lâm sàng-sinh hóa trong viêm thận do Lupus. *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 14(148-153).
103. Hitoshi Yokoyama, Takashi Wada, Akinori Hara, *et al* (2004). The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney International*, 66(2382-2388).

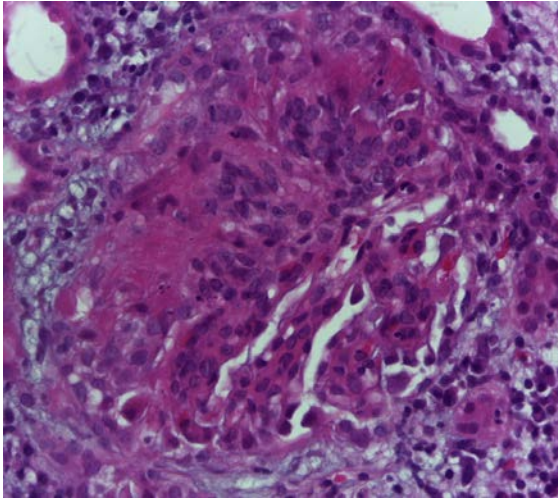
104. N. Hiramatsu, T. Kuroiwa, H. Ikeuchi, *et al* (2008). Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. *Rheumatology (Oxford)*, 47(702-707).
105. Stephen D. Marks, Neil J. Sebire, Clarissa Pilkington, *et al* (2007). Clinicopathological correlations of paediatric lupus nephritis. *Pediatric Nephrology*, 22(77-83).
106. Abdias Hurtado, Carmen Asato and Elizabeth Escudero (1999). Clinicopathologic Correlations in Lupus nephritis in Lima, Peru. *Nephron*, 83(323-330).
107. Wallace D.J, Podell T.E, Weinter J.M, *et al* (1982). Experience with 230 patients in a private practice from 1950-1980. *American Journal of Medicine*, 72(209-220).
108. Newman K, Wallce DJ, Azen C, *et al* (1995). Lupus in 1980. Influence of clinical variable, biopsy and treatment on the outcome in 150 patients with lupus nephritis seen in a single center. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 25(47-55).
109. Korman B.D., Kastner D.L., Gregersen P.K, *et al* (2008). *STAT4*: Genetics, mechanisms, and implications for autoimmunity. *Current Allergy and Asthma Reports*, 8(398-403).
110. Watford W.T, Hissong B.D, Bream J.H, *et al* (2002). Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of *STAT4*. *Immunological Reviews*, 202(139-156).
111. Mathur A.N., Chang H.C., Zisoulis D.G., *et al* (2007). *Stat3* and *Stat4* direct development of IL-17-secreting Th cells. *Journal of Immunology*, 178(4901–4907).
112. W Yang, P Ng, M Zhao, *et al* (2009). Population differences in SLE susceptibility genes: *STAT4* and *BLK*, but not *PXK*, are associated with

- systemic lupus erythematosus in Hong Kong Chinese. *Genes and Immunity*, 10(219-226).
113. Haixia Luan, Ping Li, Chunwei Cao, *et al* (2012). A single-nucleotide polymorphism of the *STAT4* gene is associated with systemic lupus erythematosus (SLE) in female Chinese population. *Rheumatology International*, 32(1251-1255).
 114. Piotr Piotrowski, Margarita Lianeri, Mariusz Wudarski, *et al* (2012). Contribution of *STAT4* gene single-nucleotide polymorphism to systemic lupus erythematosus in the Polish population. *Molecular Biology Reports*, 39(8861-8866).
 115. Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, *et al* (2008). Association of *STAT4* with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *Arthritis and Rheumatology*, 58(1940-1946).
 116. Li P, Cao C, Luan H, *et al* (2011). Association of genetic variations in the *STAT4* and *IRF7/KIAA1542* regions with systemic lupus erythematosus in a Northern Han Chinese population. *Human Immunology*, 72(249-255).
 117. Taylor KE, Remmers EF, Lee AT, *et al* (2008). Specificity of the *STAT4* genetic association for severe disease manifestations of systemic lupus erythematosus. *PLoS Genetics*, 4(e1000084).
 118. Zervou MI, Vazgiourakis VM, Yilmaz N, *et al* (2011). *TRAF1/C5*, *eNOS*, *C1q*, but not *STAT4* and *PTPN22* gene polymorphisms are associated with genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in Turkey. *Human Immunology*, 72(1210-1213).
 119. Vuong Tuyet Mai, Gunnarsson I, Lundberg S, *et al* (2010). Genetic risk factors in Lupus nephritis and IgA nephropathy - No support of an overlap. *PLOS One*, 5(5), e10559.
 120. Snaevar Sigurdsson, Harald H.H. Goering, Gudlaug Kristjansdottir, *et al* (2008). Comprehensive evaluation of the genetic variants of interferon

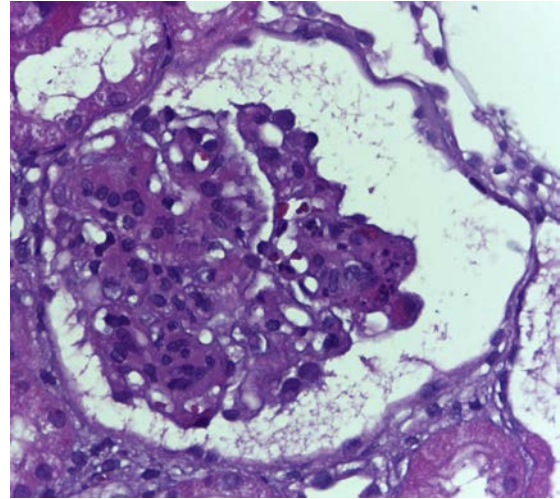
- regulatory factor 5 (*IRF5*) reveals a novel 5 bp length polymorphism as strong risk factor for systemic lupus erythematosus. *Human Molecular Genetics*, 17(6), 872-881.
121. Chung SA, Taylor KE, Graham RR, *et al* (2011). Differential genetic associations for systemic lupus erythematosus based on anti-dsDNA autoantibody production. *PLoS Genetics*, 7(e1001323).
 122. Yin H, Borghi MO, Delgado-Vega AM, *et al* (2009). Association of *STAT4* and *BLK*, but not *BANK1* or *IRF5*, with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis and Rheumatology*, 60 (2468-2471).
 123. Joensen A, Bengtsson AA, Nived O, *et al* (2007). Gene-environment interactions in the aetiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*, 40(8), 613-617.
 124. Bahram Namjou, Andrea L. Sestak, Don L. Armstrong, *et al* (2009). High-Density Genotyping of *STAT4* Reveals Multiple Haplotypic Associations With Systemic Lupus Erythematosus in Different Racial Groups. *Arthritis and Rheumatology*, 60(4), 1085-1095.
 125. Marie-Laure Santiago-Raber, Brian R. Lawson, Wolfgang Dummer, *et al* (2001). Role of Cyclin Kinase Inhibitor p21 in Systemic Autoimmunity. *The Journal of Immunology*, 167(4067-4074).
 126. Ho C.Y, Wong C.K, Li E.K, *et al* (2002). Expression of cyclin B1 and cyclin dependent kinase inhibitor *p21* in lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 29(2537-2544).
 127. Bengtson A., Sturfelt G., Truedsson L., *et al* (2000). Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not antiretroviral antibodies. *Lupus*, 9(664-671).
 128. T. Krausgruber, K. Blazek, T. Smallie, *et al* (2011). *IRF5* promotes inflammatory macrophage polarization and T H1-TH17 responses. *Nature Immunology*, 12(3), 231-238.

129. Sergey V. Kozyrev, Susanna Lew´en, Prasad M. V. Linga Reddy, *et al* (2007). Structural Insertion/Deletion Variation in *IRF5* Is Associated With a Risk Haplotype and Defines the Precise *IRF5* Isoforms Expressed in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatology*, 56(4), 1234-1241.
130. Aya Kawasaki, Chieko Kyogoku, Jun Ohashi, *et al* (2008). Association of *IRF5* Polymorphisms With Systemic Lupus Erythematosus in a Japanese Population. *Arthritis and Rheumatology*, 58(3), 826-834.
131. Hyoung Doo Shin, Yoon-Kyoung Sung, Chan-Bum Choi, *et al* (2007). Replication of the genetic effects of IFN regulatory factor 5 (*IRF5*) on systemic lupus erythematosus in a Korean population. *Arthritis Research & Therapy*, 9(2), 1-5.

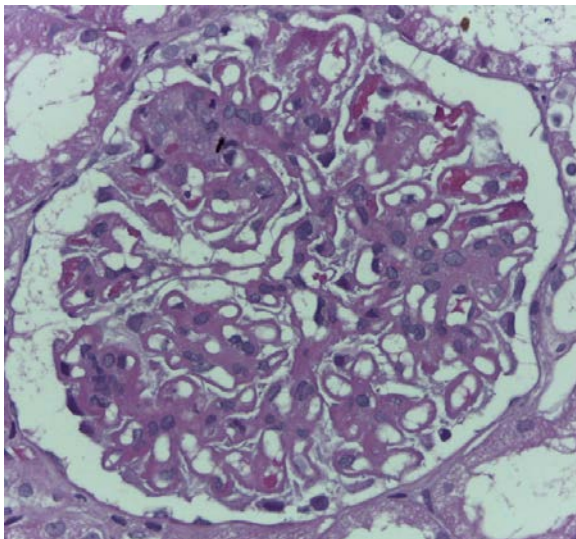
MỘT SỐ HÌNH ẢNH MÔ BỆNH HỌC ĐIỂN HÌNH
NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU



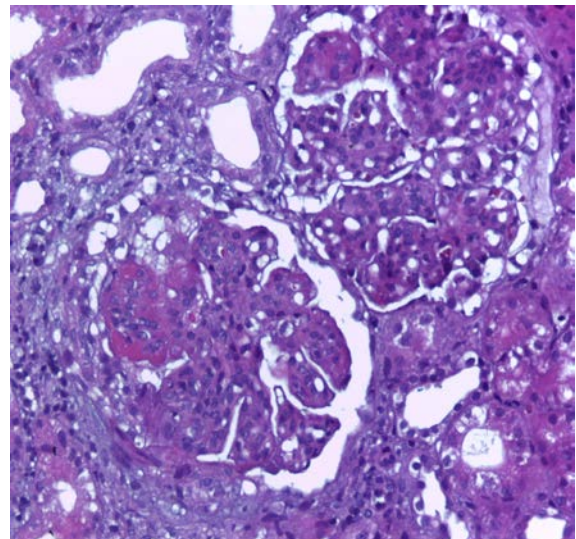
Hình ảnh tăng sinh nội mạch+hoại tử
Bệnh nhân Nguyễn Thị D 22 tuổi
Mã số tiêu bản: SH 5888 (HE x 400)



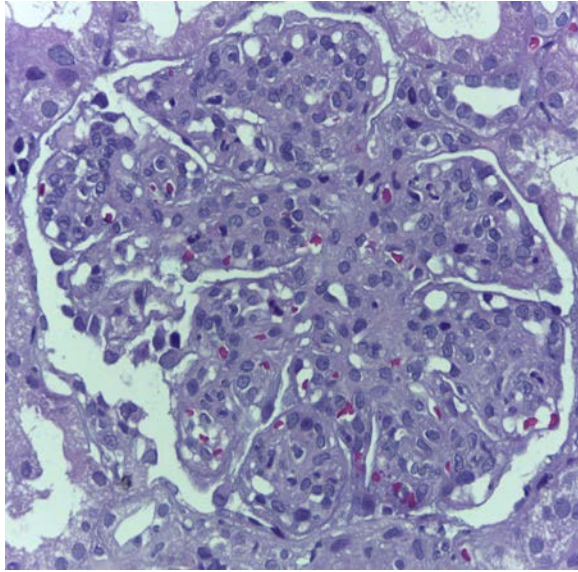
Hình ảnh karyorrhexis
Bệnh nhân Trần Thị T. 46 tuổi
Mã số tiêu bản: SH 1205 (HE x 200)



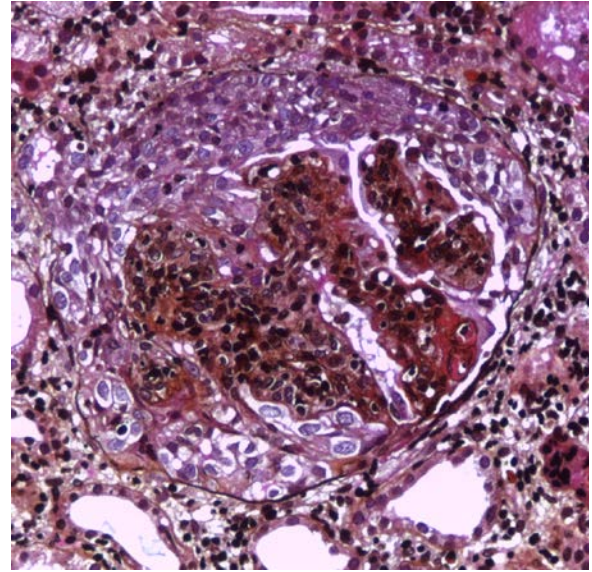
Hình ảnh dày màng đáy + tăng sinh tế
bào nội mạch (class III+V)
Bệnh nhân Phạm Thị H. 18 tuổi
Mã số tiêu bản: SH9370 (PAS x 400)



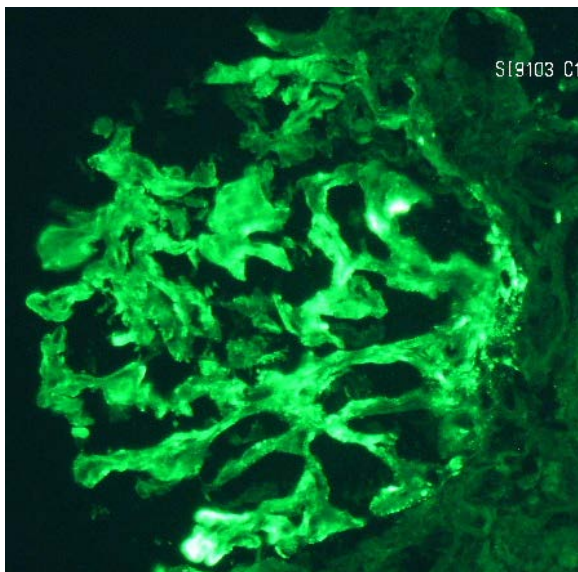
Hình ảnh wire-loop
Bệnh nhân Đoàn Thị H. 28 tuổi
Mã số tiêu bản: SH 7789
(PAS x 200)



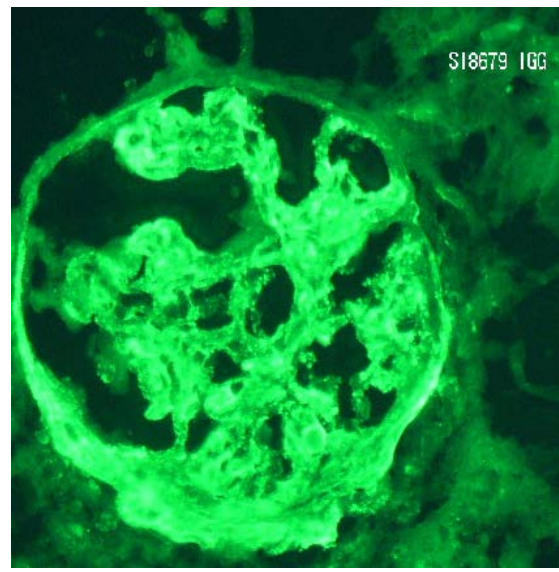
Hình ảnh xâm nhập bạch cầu ĐN
Bệnh nhân Lưu Thị Nh. 22 tuổi
Mã số tiêu bản: SH 3983 (PASx400)



Hình ảnh liềm tế bào, nhuộm bạc
Bệnh nhân Nguyễn Thị H. 32 tuổi
Mã số tiêu bản: SH 5779 (Bạc x 200)



Nhuộm MDHQ class IV-G (C1q 3+)
Bệnh nhân Phạm Thị Ng. 33 tuổi
Mã số tiêu bản: SI 9103 (x400)



Nhuộm MDHQ class IV-G (IgG 3+)
Bệnh nhân Lê Thị Ph. 22 tuổi
Mã số tiêu bản: SI 8879 (x400)

DANH SÁCH NHÓM CHỨNG 1
QUẢN LÝ SỨC KHỎE TẠI Y TẾ CƠ QUAN BỆNH VIỆN BẠCH MAI

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Quê quán	Ngày khám
1	Đỗ Thị Lan H	51	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
2	Đoàn Minh L	48	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
3	Lâm Thị Kim O	45	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
4	Lê Thanh Đ	39	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
5	Lê Thị H	31	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
6	Lê Thị L	44	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
7	Mai Thị H	43	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
8	Nguyễn Bích H	42	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
9	Nguyễn Thị H	26	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
10	Nguyễn Hồng P	32	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
11	Nguyễn Phương T	32	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
12	Nguyễn Thị H	37	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
13	Nguyễn Thị L	27	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
14	Nguyễn Thị H	35	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
15	Nguyễn Thị L	46	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
16	Nguyễn Thị Lệ T	39	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
17	Nguyễn Thị T	30	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
18	Nguyễn Thu T	27	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
19	Nguyễn Tuyết N	44	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
20	Phạm Thị H	44	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
21	Phan Tuệ D	48	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
22	Trần Bích N	40	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
23	Nguyễn Thị T	27	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
24	Lê Thị L	39	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
25	Nguyễn Thị T	24	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
26	Tạ Thị Thu H	25	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2015
27	Vũ Thị H	26	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2016
28	Lê Thu M	24	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2016

TRƯỞNG PHÒNG
KHÁM BỆNH
TS.BS. Nguyễn Thị Bích Ngọc

29	Trần Thị D	24	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2016
30	Nguyễn Thị L	23	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2016
31	Nguyễn thị T	26	Nữ	Hà nội	YTCQ 12/2016
32	Trần Thị N	28	Nữ	Hà-nội	YTCQ 12/2016

Xác nhận của Khoa khám bệnh

PHÒNG KHOA
KHÁM BỆNH
TS.BS. Nguyễn Chí Bích Ngọc

Hà nội, ngày 10 tháng 05 năm 2017
Phòng KHTH Bệnh viện Bạch mai



PHÓ TRƯỞNG PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP
ThS.BS. Trần Chí Sơn

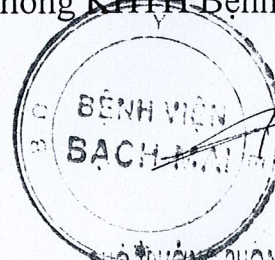
DANH SÁCH NHÓM CHỨNG 2
KHÁM TẠI PHÒNG TÁI KHÁM KHOA THẬN-TIẾT NIỆU

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Quê quán	Ngày khám
1	Trần Thị T	30	Nữ	Thái nguyên	14/12/2015
2	Trần Văn Đ	28	Nam	Thái nguyên	14/12/2015
3	Bùi Minh T	32	Nam	Hà nội	14/12/2015
4	Cao Thị N	27	Nữ	Nghệ an	5/4/2017
5	Nguyễn Thị V	27	Nữ	Nghệ an	5/4/2017
6	Trần Thị H	26	Nữ	Hà nội	5/4/2017
7	Lê Thúy H	26	Nữ	Thanh hóa	5/4/2017
8	Man Thị Thu H	26	Nữ	Hà nội	5/4/2017
9	Ngô Thị V	26	Nữ	Hà nội	5/4/2017
10	Đào Thị T	26	Nữ	Hà nội	5/4/2017
11	Trần Tuyết T	26	Nữ	Hà nội	5/4/2017
12	Nguyễn Thị H	25	Nữ	Hà nội	5/4/2017
13	Đỗ Hoàng A	30	Nữ	Hà nội	7/4/2017
14	Đình Thị Như V	28	Nữ	Nghệ an	7/4/2017
15	Tạ Thị C	25	Nữ	Hà nội	7/4/2017
16	Đình Thị Thu H	28	Nữ	Hà nội	7/4/2017
17	Dương Thị D	23	Nữ	Hà nội	7/4/2017
18	Phạm Thị Vân H	22	Nữ	Hà nội	7/4/2017
19	Mai Thị B	24	Nữ	Hà nội	7/4/2017
20	Nguyễn Thị Bích P	24	Nữ	Hà nội	7/4/2017
21	Bùi Thị N	23	Nữ	Hà nội	7/4/2017
22	Nguyễn Thị T	22	Nữ	Hà nội	7/4/2017
23	Nguyễn Thị H	24	Nữ	Hà nội	7/4/2017

Xác nhận BCN Khoa Thận-Tiết niệu

Ho
TS.BS *Dương Chi Việt Hà*
PHÓ TRƯỞNG KHOA THẬN TIẾT NIỆU

Hà nội, ngày 10 tháng 5 năm 2017
Phòng KHTH Bệnh viện Bạch mai



PHÓ TRƯỞNG PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP
TS.BS. *Trần Chí Sơn*

**DANH SÁCH NHÓM CHỨNG 3
BỆNH NHÂN VÀO VIỆN KHOA THẬN TIẾT NIỆU HIẾN THẬN**

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Mã bệnh án	Ngày vào viện	ICD10
1	Nguyễn Thị N	Nữ	23	1500. 18836	4/6/2015	Z520/9
2	Phan Thị M	Nữ	43	1500. 23348	8/7/2015	Z520/4
3	Nguyễn Thanh Q	Nữ	23	1500. 14183	27/4/2015	Z520/8
4	Trần Quốc T	Nam	23	1500. 12898	16/4/2015	Z520/12
5	Bùi Thị Lưu L	Nữ	41	1600. 10845	30/3/2016	Z520/10
6	Nguyễn Trà M	Nữ	19	1520,03406	6/12/2015	N300/134
7	Vũ thị O	Nữ	51	1500. 42979	26/4/2015	Z520/24
8	Trần quốc T	Nam	27	1600. 00688	7/1/2016	Z520/2
9	Nguyễn Thị N	Nữ	35	1600. 40218	26/10/2016	Z520/37
10	Đoàn Thị N	Nữ	50	1600. 15386	5/5/2016	Z520/5
11	Nguyễn Thị T	Nữ	53	1600. 36976	12/10/2016	Z520/38
12	Đỗ Châu Q	Nữ	21	1600. 01763	14/1/2016	Z520/3
13	Nguyễn Thị T	Nữ	44	1600. 00882	18/2/2016	Z520/7
14	Nguyễn Thị L	Nữ	43	1600. 21309	8/6/2016	Z520/19
15	Phan Thị T	Nữ	38	1600. 08977	17/3/2016	Z520/9
16	Nguyễn Đình T	Nam	24	1600. 06183	25/2/2016	Z520/13
17	Nguyễn Sỹ A	Nam	32	1600. 10057	24/3/2016	Z520/8
18	Nguyễn Thành T	Nam	21	1600. 07072	25/2/2016	Z520/12
19	Trần Thị Thu T	Nữ	23	1600. 33560	7/9/2016	Z520/29
20	Tạ Hồng C	Nữ	41	1600. 32974	1/9/2016	Z520/28
21	Vũ Thị C	Nữ	54	1600. 41964	9/11/2016	Z520/32

Xác nhận của Tổ lưu trữ hồ sơ

Hà nội, ngày tháng năm 2017
Phòng KHTH Bệnh viện Bạch mai

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU
TẠI KHOA THẬN-TIẾT NIỆU BỆNH VIỆN BẠCH MAI**

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Ngày vào viện	Mã Lưu trữ
1	Chu Thị B	37	Nữ	16/6/2014	N05/51
2	Nguyễn Quang H	30	Nam	25/6/2014	N08/127
3	Trần Thị T	46	Nữ	19/6/2014	N08/83
4	Âu Diệu T	19	Nữ	7/11/2014	N08/151
5	Trần Thị H	30	Nữ	15/7/2014	N08/137
6	Nguyễn Thị T	28	Nữ	7/8/2014	N08/178
7	Hoàng Thị H	18	Nữ	7/2/2014	N08/202
8	Tạ T. Bích N	37	Nữ	14/7/2014	N08/160
9	Phạm Diệu X	16	Nữ	23/7/2014	N08/135
10	Trần Thị N	38	Nữ	28/7/2014	N08/142
11	Nguyễn Thị B	40	Nữ	8/1/2014	N05/70
12	Lưu Thị N	22	Nữ	18/8/2014	N05/82
13	Lê Thị P	22	Nữ	13/8/2014	N08/155
14	Lê Thị Y	19	Nữ	9/5/2014	N08/154
15	Đặng Thị Đ	29	Nữ	9/5/2014	N08/1128
16	Lê Thị H	26	Nữ	9/4/2014	N05/115
17	Lê Thị M	38	Nữ	9/9/2014	N05/116
18	Trần T. Kim X	27	Nữ	9/8/2014	N08/146
19	Nguyễn Thị H	32	Nữ	22/9/2014	N05/116
20	Đinh Thị T	43	Nữ	21/9/2014	N05/133
21	Phan T. Thúy P	38	Nữ	15/9/2014	N04/47
22	Nguyễn Thị D	22	Nữ	10/9/2014	N05/117
23	Trần Thị H	44	Nữ	10/4/2014	N08/211
24	Vũ T. Thanh H	20	Nữ	30/5/2014	N08/185
25	Triệu Thị L	20	Nữ	9/4/2014	N08/226
26	Hà Thị T	32	Nữ	10/7/2014	N08/223
27	Đặng Thị L	57	Nữ	10/7/2014	N05/108
28	Nguyễn Thị N	19	Nữ	10/8/2014	N08/229
29	Hoàng Thị N	26	Nữ	10/8/2014	N08/221
30	Phùng Thị H	50	Nữ	10/9/2014	N08/124
31	Phạm Thị N	33	Nữ	19/9/2014	N08/227

Handwritten signature

32	Đặng Thị T	27	Nữ	17/11/2014	J18/44
33	Nguyễn Thị N	36	Nữ	11/6/2014	H25/53
34	Đỗ Thu V	30	Nữ	15/9/2014	N08/207
35	Đoàn Thị H	28	Nữ	28/10/2014	N08/232
36	Nguyễn Thị D	35	Nữ	17/10/2014	N05/147
37	Trần Văn T	19	Nam	27/10/2014	N08/219
38	Vũ Đức A	17	Nam	11/11/2014	N08/215
39	Phạm Thị H	18	Nữ	11/9/2014	N08/174
40	Lã T. Minh T	28	Nữ	11/11/2014	N08/259
41	Mai Thị C	20	Nữ	30/10/2014	N08/261
42	Bùi Kim N	25	Nữ	11/3/2014	N08/260
43	Nguyễn Thị H	28	Nữ	2/3/2015	N08/28
44	Nguyễn Thị B	29	Nữ	2/2/2015	N05/1
45	Nguyễn Phúc K	23	Nam	30/6/2015	N03/143
46	Vũ Thị H	25	Nữ	19/11/2014	N05/145
47	Vũ Công V	39	Nam	14/4/2015	N08/161
48	Hoàng T. Thu H	15	Nữ	4/6/2015	N05/30
49	Nguyễn Thị H	37	Nữ	14/4/2015	N08/39
50	Hoàng Thị H	20	Nữ	4/3/2015	N08/215
51	Bùi Thị C	34	Nữ	28/1/2015	N08/26
52	Trần Thị H	25	Nữ	3/10/2015	N08/4
53	Hoàng T. Vân A	24	Nữ	7/8/2015	N08/116
54	Vũ Thị Thu T	23	Nữ	22/11/2014	N08/224
55	Nguyễn Thị H	26	Nữ	1/9/2015	N05/11
56	Trần Thị L	39	Nữ	1/6/2015	N08/5
57	Nguyễn Thị N	34	Nữ	1/9/2015	N08/23
58	Phùng Thị L	25	Nữ	27/11/2015	N08/257
59	Nguyễn T. Mỹ H	20	Nữ	26/11/2014	N08/241
60	Nguyễn Thị N	58	Nữ	12/9/2014	N08/255
61	Nguyễn Đình N	24	Nam	15/7/2015	N08/178
62	Nguyễn Quang H	26	Nam	25/2/2015	N04/35
63	Nguyễn T. Thanh H	39	Nữ	18/3/2015	N05/206
64	Nguyễn Thị P	29	Nữ	9/11/2014	N05/121
65	Hoàng Thị T	25	Nữ	7/1/2014	N05/53
66	Bùi Mỹ L	24	Nữ	24/4/2015	N05/294
67	Nguyễn Thị H	23	Nữ	4/9/2015	N05/32

HS

68	Nguyễn Thị H	28	Nữ	15/4/2015	N05/221
69	Đặng Thị T	45	Nữ	23/4/2015	N08/40
70	Lý Thị Y	33	Nữ	24/4/2015	N05/300
71	Vũ Văn T	31	Nam	22/1/2015	N08/167
72	Phạm Thu H	20	Nữ	5/11/2015	N08/45
73	Cao Xuân H	32	Nam	5/9/2015	N08/186
74	Lê Hồng Đ	55	Nam	5/5/2015	N08/155
75	Nguyễn T. Kim T	30	Nữ	5/8/2015	N05/301
76	Nguyễn Thị N	25	Nữ	18/5/2015	N08/218
77	Nguyễn Thị H	22	Nữ	21/5/2015	N08/43
78	Lê Thị T	27	Nữ	26/5/2015	N08/47
79	Nguyễn Thị T	22	Nữ	15/5/2015	N08/82
80	Phan Thị Đ	48	Nữ	6/4/2015	N08/49
81	Nguyễn Thị Đ	39	Nữ	6/8/2015	N08/17
82	Trần Thị Q	19	Nữ	17/6/2015	N08/101
83	Nguyễn T. Lan N	16	Nữ	16/6/2015	N08/52
84	Nguyễn Thị H	34	Nữ	17/6/2015	N08/213
85	Nguyễn Thị S	21	Nữ	6/5/2015	N05/223
86	Lê Thị T	20	Nữ	6/9/2015	N05/295
87	Nguyễn Thị H	33	Nữ	13/6/2015	N05/224
88	Nguyễn Thị B	25	Nữ	26/6/2015	N08/92
89	Nguyễn Thị N	36	Nữ	29/6/2015	N08/95
90	Trần Thị H	37	Nữ	27/6/2015	N08/64
91	Bùi Thị Q	26	Nữ	30/6/2015	N05/196
92	Đinh Thị Thùy L	21	Nữ	26/5/2015	N08/214
93	Nguyễn Thị M	35	Nữ	7/8/2015	N05/296
94	Nguyễn Khắc X	48	Nam	7/1/2015	N08/65
95	Bách T. Phương H	23	Nữ	7/1/2015	N05/93
96	Nguyễn Thị T	30	Nữ	7/1/2015	N08/94
97	Nguyễn Hằng C	32	Nữ	13/7/2015	N05/72
98	Vũ Thị L	46	Nữ	24/7/2015	N05/86
99	Đào Thị H	32	Nữ	24/12/2014	N05/211
100	Chu Thị N	26	Nữ	5/11/2015	N08/151
101	Phạm Văn Đ	40	Nam	17/7/2015	N05/198
102	Nông Thị C	40	Nữ	17/8/2015	N05/65
103	Dương Thị T	32	Nữ	16/7/2015	N08/133

Handwritten signature

104	Phùng Thị V	35	Nữ	29/7/2015	N08/180
105	Từ Thúy N	19	Nữ	8/4/2015	N08/104
106	Đỗ Thị H	42	Nữ	10/1/2015	N05/201
107	Nguyễn Thị H	33	Nữ	8/10/2015	N05/298
108	Nguyễn Xuân H	35	Nam	23/1/2015	N08/152
109	Đặng Thị T	20	Nữ	27/11/2015	N05/166
110	Đào T. Thùy T	17	Nữ	10/5/2015	N08/107
111	Bùi Sơn T	28	Nam	9/9/2015	N05/66
112	Lê Thị H	23	Nữ	15/12/2015	N05/143
113	Nguyễn Thị T	55	Nữ	11/4/2015	N05/244
114	Nguyễn Mai A	24	Nữ	19/10/2015	N08/122
115	Nguyễn Thanh T	33	Nữ	11/11/2015	N05/159
116	Trần Tuyết P	33	Nữ	11/3/2015	N08/1093
117	Bùi Hồng P	37	Nữ	11/1/2015	N04/539
118	Trần Thị H	33	Nữ	12/3/2015	N03/218
119	Phùng Thị O	23	Nữ	29/12/2015	N05/218
120	Phùng Thị T	27	Nữ	14/12/2015	N05/152
121	Phùng Thị Thùy L	23	Nữ	25/3/2016	N05/142
122	Bùi Thị T	37	Nữ	11/9/2015	N03/194
123	Nguyễn Thị H	26	Nữ	25/5/2016	N08/32
124	Dương Thị B	19	Nữ	25/2/2016	N05/22
125	Hà Thị M	29	Nữ	1/11/2016	N08/55
126	Nguyễn T. Phương N	23	Nữ	18/1/2016	N08/5
127	Trần Thị K	29	Nữ	3/4/2016	N05/426
128	Hoàng Thị D	38	Nữ	3/11/2016	N05/323
129	Đỗ Thị G	31	Nữ	16/5/2016	N05/67
130	Cà Thị D	38	Nữ	23/3/2016	N05/48
131	Nguyễn Thị C	38	Nữ	22/4/2016	N05/102
132	Lương Kim D	34	Nữ	7/11/2016	N05/197
133	Triệu Thị H	27	Nữ	8/12/2016	N08/37
134	Nguyễn Thị L	25	Nữ	8/8/2016	N08/39
135	Dương Thị P	34	Nữ	19/8/2016	N05/221
136	Kha Thị E	37	Nữ	8/10/2016	N05/442
137	Vũ T. Thanh V	28	Nữ	30/8/2016	N05/441
138	Đinh Thị T	21	Nữ	9/5/2016	N05/443
139	Phạm T. Thu H	34	Nữ	9/12/2016	N05/259

HSC

140	Nguyễn T. Hà G	27	Nữ	11/11/2016	N05/449
141	Bàn Thị T	27	Nữ	11/12/2016	N05/359
142	Ngô Khánh H	17	Nữ	8/3/2016	N05/151
143	Nguyễn Thị H	31	Nữ	27/11/2015	N05/154
144	Trần Thị T	23	Nữ	29/3/2016	N05/59
145	Lại Thị D	32	Nữ	23/12/2016	N08/14
146	Ngô T. Thanh V	26	Nữ	1/5/2017	N05/2
147	Lê T. Thanh N	22	Nữ	21/7/2016	N05/362
148	Phạm T. Phương T	18	Nữ	14/7/2016	N05/444
149	Lã Thị T	31	Nữ	27/12/2016	CCM
150	Nguyễn Thị C	58	Nữ	27/12/2016	N05/448
151	Vũ T. Thu T	27	Nữ	19/3/2017	N08/12
152	Nguyễn T. Tú A	20	Nữ	16/2/2016	N05/38

Xác nhận của Tổ lưu trữ hồ sơ
Bác sỹ Nghiêm Trung Dũng đã
nghiên cứu 152 bệnh án có tên
và mã lưu trữ như trên

Người xác nhận



Nguyễn Thị Lý

Hà nội, ngày 10 tháng 10 năm 2017
Phòng KHTH Bệnh viện Bạch Mai

