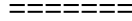


BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

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

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2018**

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

*Người hướng dẫn khoa học:*

**PGS.TS. Đỗ Gia Tuyên**

*Phản biện 1:* **PGS.TS Đinh Thị Kim Dung**

*Phản biện 2:* **PGS.TS Nông Văn Hải**

*Phản biện 3:* **PGS.TS Trịnh Tuấn Dũng**

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án tiến sĩ Y học cấp Trường tại Trường Đại học Y Hà Nội  
*Vào hồi      giờ      ngày      tháng      năm 2018*

*Có thể tìm hiểu luận án tại:*

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Thông tin y học trung ương
- Thư viện trường Đại học Y Hà Nội
- Thư viện bệnh viện Bạch Mai

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ACR	American College of Rheumatology ( <i>Hội Khớp học Mỹ</i> )
HCTH	Hội chứng thận hư
HVQH	Hiên vi quang học
LBĐHT	Lupus ban đỏ hệ thống
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
VTL	Viêm thận lupus

## ĐẶT VẤN ĐỀ

### 1. Tính cấp thiết của đề tài

Viêm thận lupus (VTL) là một tổn thương thường gặp của lupus ban đỏ hệ thống (LBĐHT). Bệnh có diễn biến phức tạp và tỷ lệ tử vong cao trong đợt kịch phát. 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 LBĐHT 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 LBĐHT. Sinh học phân tử phát triển trong vài thập niên gần đây không những đã chứng minh ngày càng rõ vai trò của di truyền trong cơ chế bệnh sinh của LBĐHT mà còn khẳng định được vai trò của di truyền trong biểu hiện lâm sàng và thể tổn thương nặng của bệnh. Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài này với 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.

## 2. Những đóng góp mới của luận án

Luận án đã tìm ra một mối liên quan đầy đủ và có hệ thống giữa tổn thương trên mô bệnh học với mức độ hoạt động qua thang điểm SLEDAI. Mô tả các chỉ số tương quan mạnh trên xét nghiệm cận lâm sàng và miễn dịch với các tổn thương nặng trên mô bệnh học giúp cho các nhà lâm sàng trong dự đoán tổn thương ở một số đơn vị hoặc bệnh nhân chưa có đủ điều kiện sinh thiết thận.

Đây cũng là luận án đầu tiên ở Việt Nam đề cập vấn đề gen trong VTL. Luận án đã tìm ra alen C vị trí rs7582694 trên gen *STAT4* có nguy cơ mắc VTL gấp 2 lần so với người không mang alen này; nguy cơ dương tính với kháng thể dsDNA gấp 2,51 lần so với bệnh nhân không mang alen C; gấp tổn thương class III cao gấp 11,4 lần so với bệnh nhân gấp 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.

Với hai gen *CDKN1A* và *IRF5* không tìm thấy khác biệt giữa nhóm bệnh nhân VTL và nhóm chứng, cũng đã khẳng định được phân bố kiểu gen của người Việt Nam có sự khác biệt với các chủng tộc khác trên Thế giới.

## 3. Bố cục luận án

Luận án gồm 134 trang, gồm: đặt vấn đề (2 trang), tổng quan tài liệu 39 trang; đối tượng và phương pháp nghiên cứu 16 trang; kết quả nghiên cứu 38 trang; bàn luận 36 trang; phần kết luận 2 trang và phần kiến nghị 1 trang. Luận án gồm 42 bảng, 26 hình, 131 tài liệu tham khảo (Tiếng Việt: 7; Tiếng Anh: 124).

### Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 2.1. 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. Phân tích yếu tố di truyền tham gia vào cơ chế bệnh sinh của LBDHT và VTL gồm 4 cơ chế chính sau:

- 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 là các gen (*BANK1*; *RasGRP3*; *LYN*; *BLK*; *CSK*; *PTPN22*).

- + Tương tác giữa tế bào lympho B và lympho T: *HLA-DR2* và *HLA-DR3*, đại diện cho hai trong số những gen đặc trưng nhất liên quan nhiều với LBĐHT theo cơ chế này.
- + Hình thành các tế bào miễn dịch đặc hiệu (Th17 và plasma): 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.
- Kích hoạt hệ thống miễn dịch bẩm sinh:
  - + Điều biến tín hiệu của interferon-1 (IFN-1): Tín hiệu thông qua thụ thể IFN-1 được quy định bởi *JAK1*, *TYK2* và biến thể *STAT* khác nhau, bao gồm *STAT4*. Một gen khác có liên quan đến LBĐHT là *IKZF1*, là gen điều hòa phiên mã của *STAT4* và đa hình thái của *IKZF1* cũng có liên quan đến VTL.
  - + 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 LBĐHT và VTL.
  - + Kích hoạt *NF-kB*: *NF-kB* 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 LBĐHT ở người.
- Thúc đẩy tổn thương mô thận: 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.
  - + Giải phóng các PHMD tại cầu thận: SNPs liên quan trong LBĐHT 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.
  - + Lắng đọng tại thận các sản phẩm từ nhân tế bào.
  - + Điều tiết di truyền ở các tế bào tại thận: gen được đề xuất trong loại này có *ACE* (Angiotensin converting enzyme).

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

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.

*CDKN1A* là gen nằm trên NST số 6 mã hóa chất ức chế chu kỳ tế bào *p21* (*WAF1 / Cip1*) trong bệnh LBĐHT. Giảm mức độ hoặc mất *p21* có liên quan đến bệnh LBĐHT và VTL.

## **2.2. Thang điểm SLEDAI trong đánh giá mức độ hoạt động của lupus ban đỏ hệ thống**

Không có yếu tố đơn lẻ để đánh giá mức độ hoạt động của LBĐHT. Chưa có công cụ đánh giá và đo lường mức độ hoạt động bệnh một cách tối ưu. 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 LBĐHT 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. 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.

## **2.3. Phân loại tổn thương mô bệnh học 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 (VTL 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 (VTL 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 (VTL ổ): 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.
  - + III(A) - tổn thương hoạt động: viêm thận tăng sinh cục bộ
  - + III(A/C) - tổn thương hoạt động và mạn tính: viêm cầu thận xơ hóa và tăng sinh cục bộ.
  - + III(C) - tổn thương mạn tính không hoạt động: viêm cầu thận xơ hóa cục bộ.
- Class IV (VTL lan tỏa): 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.
  - + Class IV-S(A) - Các tổn thương hoạt động: VTL tăng sinh mảnh lan tỏa.
  - + Class IV-G(A) - Các tổn thương hoạt động: VTL tăng sinh lan tỏa toàn bộ cầu thận.
  - + Class IV-S(A/C) - Các tổn thương hoạt động và mạn tính: VTL lan tỏa và viêm cầu thận lupus xơ hóa.
  - + Class IV-G(A/C) - Các tổn thương hoạt động và mạn tính: VTL 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: VTL xơ hóa mảnh lan tỏa.
  - + Class IV-G(C) - Vùng tổn thương mạn tính không hoạt động: VTL xơ hóa lan tỏa toàn bộ cầu thận.

- Class V (VTL màng): 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.
- Class VI (VTL xơ hóa):  $\geq 90\%$  cầu thận xơ hóa toàn bộ không dấu hiệu hoạt động

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

##### Nhóm bệnh

- *Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nhóm bệnh:*

- Tiêu chuẩn chẩn đoán LBĐHT: theo tiêu chuẩn SLICC 2012. Các bệnh nhân được chẩn đoán LBĐHT khi có đủ  $\geq 4$  tiêu chuẩn (có ít nhất 1 tiêu chuẩn lâm sàng và 1 tiêu chuẩn cận lâm sàng)..
- Tiêu chuẩn chẩn đoán VTL: bệnh nhân được chẩn đoán LBĐHT 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.
  - + Mảnh nhuộm hiển vi quang học (HVQH) đảm bảo đủ 10 cầu thận trở lên, phân loại theo ISN/RPS 2003.
  - + Mảnh nhuộm MDHQ ít nhất có 01 cầu thận để đánh giá (không bắt buộc).
- 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.

- *Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân*



- Bệnh nhân < 15 tuổi
- Chống chỉ định sinh thiết thận hoặc có sinh thiết thận nhưng mảnh sinh thiết HVQH < 10 cầu thận.
- Không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- *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). Các đối tượng lựa chọn vào nhóm chứng được tiến hành lấy máu toàn phần phân tích gen *STAT4*; *CDKN1A* và *IRF5*.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Phương pháp 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 của nghiên cứu:

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \times \frac{\{1/[p_1 \times (1-p_1)] + 1/[p_0 \times (1-p_0)]\}}{[\ln(1-\varepsilon)]^2}$$

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).
- $\varepsilon = 0,22$ : 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).
- $\alpha$ : 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. Phân tích số liệu:

Số liệu được thu thập theo bệnh án mẫu. Các số liệu được nhập và xử lý trên phần mềm STATA 12.0. Kết quả kiểm định được đánh giá có ý nghĩa thống kê với giá trị  $p < 0,05$  (độ tin cậy trên 95%).

### Chương 3: KẾT QUẢ 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 viêm thận lupus và 76 người nhóm chứng để đánh giá kiểu gen *STAT4*, *CDKN1A*, *IRF5* cho kết quả như sau:

#### 3.1 Đặc điểm tuổi và giới của nhóm nghiên cứu

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,  $p > 0,05$ .

#### 3.2 Đánh giá mức độ hoạt động của viêm thận lupus bằng thang điểm SLEDAI

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 3.1 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 3.2 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

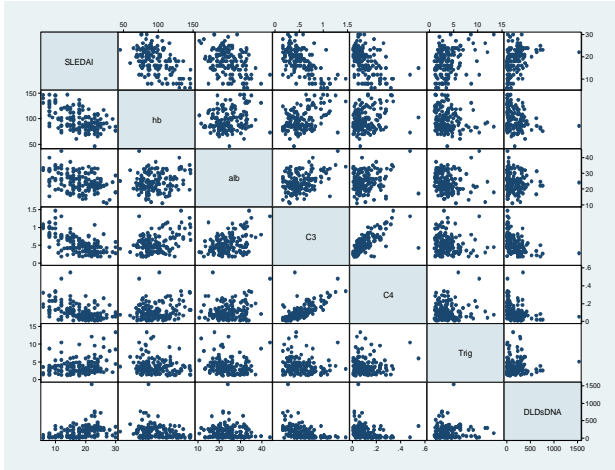
Nhận xét: tổn thương thận có điểm số trung bình cao nhất với  $9,7 \pm 2,7$ ; tiếp đến là tổn thương tâm/thần kinh với trung bình 8 điểm gặp 6 bệnh nhân (4,0%); Tổn thương da và niêm mạc gặp tỷ lệ cao; không có bệnh nhân nào tổn thương viêm mạch.

*Bảng 3.3 Mối liên quan giữa điểm SLEDAI với các đặc điểm cận lâm sàng*

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

\* Có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$

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,  $p > 0,05$ .



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
<b>Cons.=31,4 (R<sup>2</sup>=0,55)</b>			
<i>SLEDAI= -4,68*C3 - 0,08*Hemoglobin - 0,17*Albumin + 0,005*nồng độ DsDNA + 0,37*Triglycerid - 10,5*C4 +31,4</i>			

*Hình 3.1* Mối tương quan giữa SLEDAI với nồng độ kháng thể kháng ANA và kháng thể kháng DsDNA

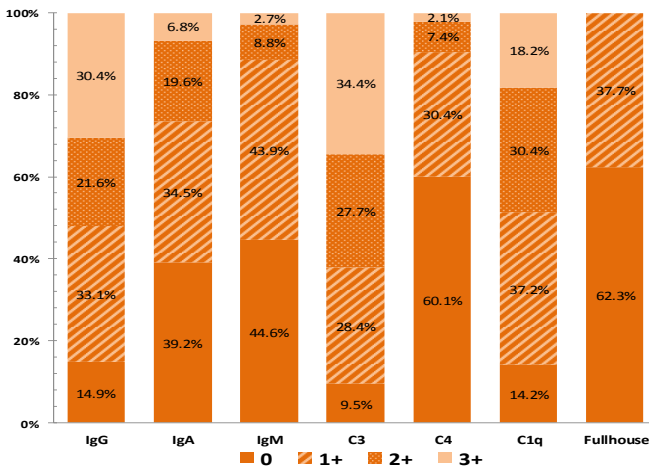
Nhận xét: có nhiều yếu tố tương quan đơn biến với điểm SLEDAI. Tuy nhiên, khi đưa các yếu tố cận lâm sàng vào mô hình hồi quy tuyến tính đa biến, kết quả cho thấy với 55% sự thay đổi của điểm SLEDAI được giải thích bởi các biến số độc lập sau: nồng độ bổ thể C3; nồng độ bổ thể C4; nồng độ hemoglobin; 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  $p < 0,05$ ; ( $R^2 = 0,55$ ).

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

Bảng 3.4 Đặc điểm tổn thương cầu thận, ống thận, mô kẽ và mạch máu

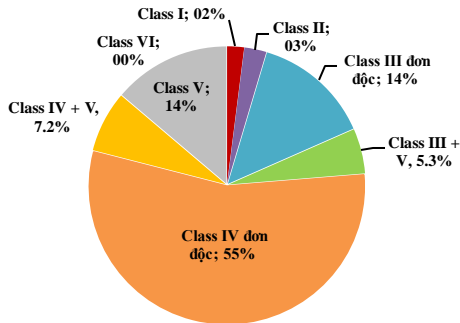
Đặc điểm tổn thương	Số bệnh nhân (n=152)	Tỷ lệ %
Xơ hóa cầu thận (xơ hóa ổ/toàn bộ)	48	31,6
Teo ống thận	75	49,3
Thoái hóa ống thận	42	27,6
Mạch máu xơ hóa	36	23,7
Viêm mô kẽ	Không	17,0
	Nhẹ	58,6
	Vừa	15,8
	Nặng	8,6
Xơ mô kẽ	Không	71,0
	Nhẹ	19,1
	Vừa	7,9
	Nặng	2,0

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. Số bệnh nhân có viêm mô kẽ là 126 chiếm 83,0%, xơ mô kẽ ít gặp, chỉ có 44/152 (29,0%).



Hình 3.2 Phân bố lắng đọng miễn dịch trên HVHQ

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%.



Hình 3.3 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 3.6 Mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với lâm sàng

Phân loại class Lâm sàng	Class I và II	Class III	Class IVS	Class IVG	Class V	p
Ban cánh bướm	3 (42,9)	18 (62,1)	25 (65,8)	38 (66,7)	1 (4,8)	0,001*
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  $p < 0,05$ .

*Bảng 3.7 Mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với cận lâm sàng*

<b>Phân loại class</b>	<b>Class I và II</b>	<b>Class III</b>	<b>Class IVS</b>	<b>Class IVG</b>	<b>Class V</b>	<b>p</b>
<b>Cận lâm sàng</b>						
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*
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*
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*
Hội chứng thận hư	0 (0,0)	13 (44,8)	18 (47,4)	47 (82,5)	6 (28,6)	0,001*

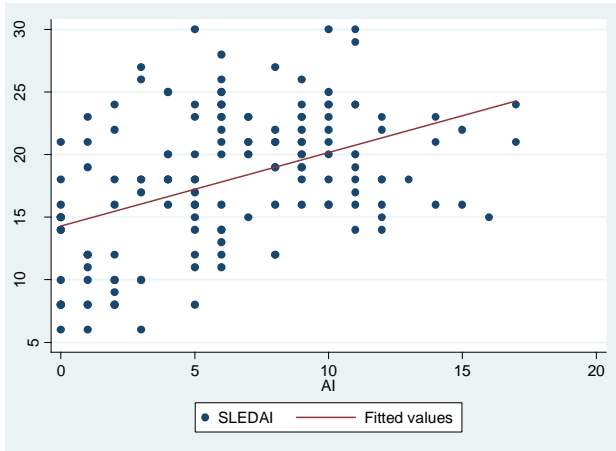
\* Có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$

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 3.8 So sánh điểm SLEDAI với tổn thương từng nhóm theo phân loại của ISN/RPS 2003*

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

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  $p < 0,05$ .



Hình 3.4 Mối tương quan chỉ số hoạt động (AI) với điểm SLEDAI

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  $p < 0,05$

$$. SLEDAI = 0,6 * AI + 14,3 (r = 0,45; p = 0,0001)$$

Bảng 3.9 Điểm AI và CI theo phân loại SLEDAI

Phân loại SLEDAI	Trung bình (n=20)	Cao (n=66)	Rất cao (n=66)	p
Đặc điểm	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
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: hệ số tương quan r giữa điểm SLEDAI và điểm AI là 0,45 nghĩa là mối 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  $p < 0,05$ .



### 3.4 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

Bảng 3.10 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  $p > 0,05$ .

Bảng 3.11 Tỷ lệ kiểu gen *STAT4* vị trí rs7582694 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 (0,4 – 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 3.12 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
THA	25	40	3	1,19	2,1	1,23

Triệu chứng	GG	GC	CC	GC/GG	CC/GG	GC+CC/GG
	(n=60) n (%)	(n=87) n (%)	(n=5) n (%)	OR (95% CI) p	OR (95% CI) p	OR (95% CI) p
	(41,7)	(46,0)	(60,0)	(0,61-2,32) 0,61	(0,32-13,51) 0,43	(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
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*
Giảm C3	52 (86,7)	79 (90,8)	5 (100)	1,52 (0,54-4,3) 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

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),  $p=0,008$

*Bảng 3.13 Tỷ lệ kiểu gen IRF5 nhóm nghiên cứu*

Kiểu gen	Bệnh		Chứng	
	(n= 152)		(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.

*Bảng 3.14 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
<b>Class I+II</b>	6 (10,0)	1 (1,2)	0 (0)	1	1
<b>Class III</b>	10 (16,7)	19 (21,8)	0 (0)	11,4 (1,2-108,3) 0,03*	11,4 (1,2-108,3) 0,03*
<b>Class IV-S</b>	12 (20,0)	24 (27,6)	2 (40,0)	12 (1,3-111,3) 0,03*	13 (1,41-120,3) 0,02*
<b>Class IV-G</b>	23 (38,3)	31 (35,6)	3 (60)	8,09 (0,91-71,9) 0,06	8,9 (1,001-78,6) 0,05*
<b>Class V</b>	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  $p < 0,05$ .

## Chương 4: BÀN LUẬN

### 4.1. Bàn luận mục tiêu 1: Đánh giá mức độ hoạt động viêm thận lupus bằng thang điểm SLEDAI

#### 4.1.1 Đánh giá mức độ hoạt động theo thang điểm SLEDAI

Qua đánh giá 152 bệnh nhân VTL tại khoa Thận-Tiết niệu bệnh viện Bạch mai, kết quả giá trị trung bình SLEDAI là  $18,0 \pm 5,6$ , 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. 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.

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%). 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 3.1 cho thấy rằng bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi nặng với điểm hoạt động cao.

#### **4.1.2 Mối tương quan giữa điểm SLEDAI với 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. 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.
- *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. 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: 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  $\geq 25$  có tình trạng suy thận và MLCT thấp hơn nhóm bệnh nhân SLEDAI < 25 điểm.
- *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. 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.
- *Kháng thể kháng nhân và kháng thể dsDNA*: một số nhà nghiên

cứ 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. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tìm thấy sự nồng độ dsDNA nhóm hoạt động rất cao cao hơn nhóm hoạt động cao và nhóm hoạt động trung bình. Trong khi so sánh nồng độ kháng thể kháng nhân chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt này. 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 ( $r=0,356$ ;  $p=0,028$ ); 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 đó.

- *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. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy điểm SLEDAI có thể được thể hiện qua phương trình hồi quy tuyến tính đa biến với một số yếu tố như: nồng độ bổ thể C3, C4; kháng thể kháng dsDNA; nồng độ hemoglobin (biểu đồ 3.1).

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. Theo dõi liên tục các chỉ số này rất hữu ích trong việc dự báo đợt kịch phát của LBDHT.

## **4.2 Bàn luận mục tiêu 2: đặc điểm tổn thương mô bệnh học viêm thận lupus và phân loại theo ISN/RPS2003**

### **4.2.1 Phân loại mô bệnh học viêm thận lupus theo ISN/RPS 2003**

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. 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. 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 V (viêm thận lupus màng) gặp 13,8% trong nghiên cứu này. Tổn thương class V là tổn

thương mạn tính, ngoài lắng đọng phức hợp miễn dịch 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).

#### **4.2.2 Mối liên quan giữa tổn thương trên mô bệnh học với các biểu hiện lâm sàng**

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 3.5) 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. 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; nghiên cứu của Bancha Satirapoj 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.

#### **4.2.3 Mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với một số xét nghiệm cận lâm sàng**

- *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,  $p < 0,001$ .
- *Nồng độ ure, creatinin máu và mức lọc cầu thận*: 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 nặng, chính vì vậy sẽ ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng đào thải chất độc dẫn tới nồng độ ure và creatinin máu tăng, mức lọc cầu thận giảm. Kết quả bảng 3.6 cho thấy nồng độ ure, creatinin nhóm class IV cao hơn, mức lọc cầu thận thấp hơn rõ rệt nhóm bệnh nhân còn lại. Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của Đỗ Thị Liệu; Phạm Hoàng Ngọc Hoa; Yi Tang; Intissar Haddiya; Bancha Satirapoj và nhiều tác giả khác.
- *Tỷ lệ bệnh nhân có HCTH*: theo kết quả nghiên cứu bảng 3.6 và một số báo cáo quốc tế cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có 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 82,5% đủ tiêu chuẩn chẩn đoán HCTH, cao hơn các nhóm bệnh nhân còn lại 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.

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; với giá trị tiên đoán chính xác lên đến trên 81%. 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.

#### **4.2.4 Mối liên quan giữa tổn thương mô bệnh học với điểm SLEDAI**

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. Kết quả bảng 3.7 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. Hơn nữa, bảng 3.8 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.

### **4.3 Bàn luận mục tiêu 3: Đa hình thái gen *STAT4*, *IRF5* và *CDKN1A* của nhóm bệnh nhân viêm thận lupus và nhóm chứng**

#### **4.3.1 Đa hình kiểu gen *STAT4***

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 LBĐHT. Tuy nhiên, tại Việt Nam chưa có một nghiên cứu nào đánh giá tính đa hình thái gen *STAT4* trong LBĐHT 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.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của một số tác giả quốc tế (Ba Lan; Tây Ban Nha; Hồng Kông; Trung Quốc; Nhật Bản...), có sự khác biệt trong phân bố kiểu gen *STAT4* giữa nhóm bệnh nhân LBDHT với nhóm người khỏe mạnh. Hay không có sự khác biệt trong nghiên cứu của Vương Tuyết Mai trên đối tượng bệnh nhân LBDHT và VTL tại Thụy Điển về kiểu gen trong nhóm bệnh và nhóm chứng ở cả hai gen *STAT4* và *IRF5*. 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. Kết quả bảng 3.13 cho thấy những bệnh nhân mang alen 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 alen này, 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. 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, kết quả nghiên cứu 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.

#### **4.3.2 Đa hình kiểu gen *CDKN1A***

Kết quả phân tích gen *CDKN1A* vị trí SNP rs 762624 của 152 bệnh nhân VTL và 76 người khỏe mạnh thể hiện bảng 3.9 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. Nghiên cứu của K Kim lần đầu tiên tìm ra một allele A của SNP vị trí rs762624. 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. 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. 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.

#### **4.3.3 Đa hình kiểu gen *IRF5***

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. 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 đặc biệt là tại châu Âu.

### **KẾT LUẬN**

#### **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.
- Bệnh nhân ở nhóm SLEDAI hoạt động rất cao có biểu hiện lâm sàng đa dạng, các xét nghiệm cận lâm sàng 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 VTL được sinh thiết (62,5%), Tiếp đến thứ 2 là class III chiếm 19,1%. 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 so nhóm bệnh nhân class I, II, V khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- Tổng 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. 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 *STAT4*; *IRF5* và *CDKN1A* 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 VTL và người khỏe mạnh. Người mang alen C có nguy cơ mắc VTL cao gấp 2 lần người không mang alen này, (95% CI: 1,14-3,19), với  $p < 0,05$ .
- Bệnh nhân mang alen C trên *STAT4* vị trí rs7582694 có nguy cơ gặp tổn thương thận class III cao gấp 11,4 lần; tổn thương class IV-S là 13 lần và IV-G là 8,9 lần so với bệnh nhân gặp tổn thương class I+II không mang alen C.
- 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 và kiểu gen *IRF5* ở 3 vị trí SNP rs6953165; rs2004640; rs41298401.

### **KIẾN NGHỊ**

- Thang điểm SLEDAI rất hữu ích trong đánh giá mức độ hoạt động của VTL trên lâm sàng do có độ nhạy cao và dễ áp dụng.
- Sinh thiết thận và phân loại tổn thương mô bệnh học cần được tiến hành sớm cho bệnh nhân giúp cho việc lựa chọn phác đồ phù hợp đặc biệt trong giai đoạn kịch phát của VTL.
- Vị trí SNP vị trí rs7582694 trên gen *STAT4* nên được phân tích sớm ở đối tượng có yếu tố gia đình và bệnh nhân VTL.

## DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI

1. Nghiêm Trung Dũng, Đỗ Gia Tuyền, 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, 179-190.
2. Nghiêm Trung Dũng, Đỗ Gia Tuyền, 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, 323-328.
3. Nghiêm Trung Dũng, Đỗ Gia Tuyền, Đặng Thị Việt Hà, Trần Vân 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, 529-533.
4. Lê Thúy Hằng, Đỗ Gia Tuyền, 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, 513-517.