

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



THÁI THIÊN NAM

**NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG, MÔ BỆNH
HỌC VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM THẬN
LUPUS Ở TRẺ EM**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2018

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

THÁI THIÊN NAM

**NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG, MÔ BỆNH
HỌC VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM THẬN
LUPUS Ở TRẺ EM**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62.72.01.35

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS.TS LÊ THANH HẢI**
- 2. PGS.TS TRẦN VĂN HỢP**

HÀ NỘI - 2018

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Thái Thiên Nam, nghiên cứu sinh khóa 29 trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy GS.TS Lê Thanh Hải và PGS.TS Trần Văn Hợp.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam

3. 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 nơi nghiên cứu

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

Hà Nội, ngày 19 tháng 03 năm 2018

Người cam đoan

Thái Thiên Nam

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng anh	Tiếng việt
ACR	American College of Rheumatology	Hiệp hội thấp học Mỹ
Anti dsDNA	Double-stranded anti-DNA antibodies	Kháng thể kháng lõi kép ADN
Anti RNP	Antiribonucleoprotein antibody	Kháng thể kháng ribonucleoprotein
Anti Ro/SS-A, Anti La/SS-B	Extractable nuclear antigens	Kháng nguyên nguồn gốc nhân
APRIL	Proliferation inducing ligand	Phối tử gây tăng sinh
AZA	Azathioprine	Azathioprine
BC	White Blood cell	Bạch cầu
BL	B lymphocyte	Tế bào lympho B
BLyS	B lymphocyte stimulator	Yếu tố kích hoạt lympho B
CAM	Cell adhesion molecules	Phân tử bám dính tế bào
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance	Tổ chức nghiên cứu bệnh khớp và viêm khớp trẻ em
cSLE	Systemic lupus Erythematosus in children and adolescents	Lupus ban đỏ hệ thống ở trẻ em và trẻ vị thành niên
CTPs	Consensus Treatment Plans	Kế hoạch điều trị đồng thuận
CZA	Cyclosporine A	Cyclosporine A
DTCT		Diện tích cơ thể
ENAS	Extractable nuclear antigen antibodies	Kháng thể kháng nguyên nguồn gốc nhân tế bào
ESRD	End-stage renal disease	Bệnh thận giai đoạn cuối
GBM	Glomerular base membrane	Màng cơ bản cầu thận
GFR	Glomerular Filtration rate	Mức lọc cầu thận
HC	Red blood cell	Hồng cầu
HCTH	Nephrotic syndrome	Hội chứng thận hư
HLA	Human leukocyte antigen complex	Phức hợp kháng nguyên bạch cầu người
HPHT	Complete Recovery	Hồi phục hoàn toàn
HPMP	Partial Recovery	Hồi phục một phần
IF	Immunofluorescence microscopy	Kính hiển vi miễn dịch huỳnh quang
IFN	Interferon	interferon
IL	Interleukin	Interleukin
ISN/RPS	International Society of Nephrology/ Renal Pathology	Hiệp hội Thận học Quốc tế/ Hiệp hội Giải phẫu bệnh Thận

Chữ viết tắt	Tiếng anh	Tiếng việt
	Society	
IVCYC	Intravenous Cyclophosphamide	Cyclophosphamide tĩnh mạch
IVMP	Intravenous methylprednisolone	methylprednisolone tĩnh mạch
KĐƯ	No response to treatment	Không đáp ứng điều trị
KHV	Microscopy	Kính hiển vi
KTKN	Antinuclear antibodies	Kháng thể kháng nhân
LN	Lupus nephritis	Viêm thận Lupus
MBH	Pathology	Mô bệnh học
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1	Protein hóa hướng động bạch cầu đơn nhân-1
MLCT	Glomerular Filtration Rate	Mức lọc cầu thận
MMF	Mycophenolate mofetil	Mycophenolate mofetil
PDGF	Platelet-derived growth factor	Yếu tố tăng trưởng nguồn gốc tiểu cầu
PMNs	Polymorphonuclear cells	Bạch cầu đa nhân trung tính
PNL	Prednisolone	Prednisolone
SLE	Systemic lupus erythromatus	Lupus ban đỏ hệ thống
SLEDAI	SLE Disease Activity Index	Chỉ số hoạt tính của bệnh SLE
SLICC/ACR	Systemic Lupus international Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage Index	Chỉ số tổn thương lâm sàng của hiệp hội lupus Quốc tế và hội thấp học Mỹ
TCR	T cell receptor	Thụ thể tế bào T
TGF	Transforming growth factor	Yếu tố tăng trưởng chuyên dạng
Th1	T helper 1	Tế bào lympho T hỗ trợ 1
Th17	T helper 17	Tế bào lympho T hỗ trợ 17
Th2	T helper 2	Tế bào lympho T hỗ trợ 2
TL	T lymphocyte	Tế bào lympho T
TNF-α	Tumor necrosis factor alpha	Yếu tố hoại tử u alpha
ỨCMĐ	Immunosuppression	Ức chế miễn dịch
Up/c	Urine protein to creatinine ratio	Chỉ số protein/creatinine
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	i
CÁC CHỮ VIẾT TẮT	ii
DANH MỤC BẢNG	vii
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN	3
1.1 Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của viêm thận lupus	4
1.1.1 Nguyên nhân của bệnh SLE.....	4
1.1.2 Sinh bệnh học của tổn thương thận trong bệnh lupus ban đỏ.....	7
1.2 Dịch tễ học	10
1.3 Đặc điểm lâm sàng của viêm thận lupus	10
1.3.1 Triệu chứng lâm sàng	10
1.3.2 Biểu hiện lâm sàng tổn thương thận trong lupus (viêm thận lupus).....	12
1.4 Biến đổi xét nghiệm trong SLE và viêm thận lupus	13
1.4.1 Biểu hiện huyết học	13
1.4.2 Kháng thể kháng nhân (KTKN):.....	13
1.4.3 Kháng thể kháng nguyên nhân chiết (ENAs):	14
1.4.4 Các thăm dò xét nghiệm khác:.....	15
1.5 Phân loại mô bệnh học viêm thận Lupus:	15
1.5.1 Phân loại tổn thương mô bệnh học theo ISN/RPS năm 2003	16
1.5.2 Chỉ số hoạt động và mạn tính	19
1.5.3 Tổn thương mô kẽ ống thận.....	19
1.6 Phân loại, chẩn đoán cSLE và viêm thận lupus	20
1.6.1 Tiêu chuẩn chẩn đoán.....	20
1.6.2 Chẩn đoán SLE và viêm thận lupus	23
1.7 Biến chứng, tiên lượng trong bệnh SLE và viêm thận lupus	24
1.7.1 Nhiễm trùng	24
1.7.2 Theo dõi lâu dài (Tiên lượng).....	25
1.7.3 Tử vong:.....	25
1.8 Điều trị viêm thận lupus ở trẻ em	26
1.8.1 Điều trị viêm thận lupus dựa vào phân loại ISN/RPS.....	26

1.8.2	Điều trị viêm thận lupus tăng sinh (lớp III và IV)	28
1.9	Các vấn đề hiện tại và phương hướng nghiên cứu về SLE và viêm thận lupus ở trẻ em ở các nước trên thế giới.....	31
1.9.1	Dịch tễ học	31
1.9.2	Lâm sàng và xét nghiệm	31
1.9.3	Tổn thương mô bệnh học thận và liên quan	32
1.9.4	Chẩn đoán SLE và viêm thận lupus	35
1.9.5	Điều trị.....	36
	CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	44
2.1	Đối tượng nghiên cứu:.....	44
2.1.1	Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân vào nghiên cứu:	44
2.1.2	Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu	46
2.2	Phương pháp nghiên cứu	46
2.2.1	Thiết kế nghiên cứu.....	46
2.2.2	Phương pháp thu thập số liệu.....	46
2.2.3	Phương pháp áp dụng để chẩn đoán xác định và đánh giá bệnh nhân.....	54
2.2.4	Tiêu chuẩn đánh giá kết cục điều trị	59
2.2.5	Phương pháp theo dõi bệnh nhân.....	61
2.3	Nội dung nghiên cứu	64
2.3.1	Nghiên cứu lâm sàng và cận lâm sàng	64
2.3.2	Phân loại tổn thương mô bệnh học thận và phân tích liên quan giữa mô bệnh học thận với lâm sàng và cận lâm sàng.....	64
2.3.3	Đánh giá kết quả điều trị.....	64
2.4	Xử lý số liệu	65
2.5	Khía cạnh đạo đức của đề tài.....	66
	CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	67
3.1	Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân	67
3.1.1	Đặc điểm nhân khẩu học:	67
3.1.2	Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân	68
3.2	Tổn thương mô bệnh học thận và liên quan giữa mô bệnh học với biểu hiện lâm sàng và sinh học.....	74

3.2.1	Tồn thương mô bệnh học thận theo phân loại ISN/RPS	74
3.2.2	Mối liên quan giữa mô bệnh học thận với biểu hiện lâm sàng và biến đổi sinh học.....	78
3.3	Kết quả điều trị.....	83
3.3.1	Phác đồ điều trị trong viêm thận lupus.....	83
3.3.2	Kết quả điều trị.....	86
3.3.3	Biến chứng trong các đợt điều trị qua các kỳ đánh giá	96
3.3.4	Tác dụng phụ của các thuốc điều trị ÚCMD.....	98
3.3.5	Mối liên quan biểu hiện lâm sàng và MBH với kết quả điều trị (yếu tố tiên lượng xấu).....	99
	CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	101
4.1	Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và xét nghiệm.....	101
4.1.1	Đặc điểm dịch tễ lâm sàng.....	101
4.1.2	Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng	102
4.2	Tồn thương MBH thận theo phân loại ISN/RPS và mối liên quan giữa MBH thận và lâm sàng, xét nghiệm.....	110
4.2.1	Tồn thương MBH thận	110
4.2.2	Liên quan giữa mô bệnh học thận với biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm	112
4.3	Kết quả điều trị.....	114
4.3.1	Phác đồ điều trị.....	114
4.3.2	Kết quả điều trị.....	116
4.3.3	Biến chứng nhiễm trùng trong theo thời gian đánh giá.....	130
4.3.4	Tác dụng phụ của các thuốc điều trị ÚCMD.....	131
4.3.5	Yếu tố tiên lượng kết quả điều trị	132
	KẾT LUẬN	136
	NHỮNG ĐIỂM MỚI CỦA ĐỀ TÀI	139
	KIẾN NGHỊ.....	140
	CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN.....	141
	TÀI LIỆU THAM KHẢO	
	PHẦN PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Tần suất xuất hiện các triệu chứng lâm sàng SLE ở trẻ em và trẻ vị thành niên.....	11
Bảng 1.2:	Phân loại viêm thận lupus năm 2003 của Hội Thận học Quốc tế/ Hội Giải phẫu bệnh Thận	17
Bảng 1.3:	Tóm tắt phân loại viêm thận lupus ISN/RPS năm 2003	19
Bảng 1.4:	Tổn thương cầu thận hoạt động và mạn tính	20
Bảng 1.5:	Tiêu chuẩn chẩn đoán ACR trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống.	21
Bảng 1.6:	Tiêu chuẩn phân loại SLICC 2012 trong bệnh SLE	22
Bảng 1.7:	Điều trị dẫn nhập (tấn công) cho LN trẻ em.....	29
Bảng 1.8:	Điều trị duy trì viêm thận lupus ở trẻ em	30
Bảng 1.9:	Tóm tắt các dấu ấn sinh học và ứng dụng trong viêm thận lupus ở trẻ em.	32
Bảng 1.10:	Tóm tắt các khuyến nghị chính từ hướng dẫn/CTPs trong điều trị viêm cầu thận tăng sinh lupus trẻ em.....	39
Bảng 1.11:	Điều trị sinh học mới trong bệnh SLE	43
Bảng 2.1:	Chọn lựa kiểm định phù hợp	66
Bảng 3.1:	Tuổi trung bình đối tượng nghiên cứu (tính theo năm)	67
Bảng 3.2:	Phân bố giới tính theo tuổi.....	67
Bảng 3.3:	Biểu hiện lâm sàng ngoài thận của bệnh nhân tại thời chẩn đoán bệnh .	68
Bảng 3.4:	Biểu hiện lâm sàng tổn thương thận tại thời điểm chẩn đoán bệnh.....	69
Bảng 3.5:	Các biến đổi xét nghiệm huyết học của bệnh nhân vào thời điểm chẩn đoán.	70
Bảng 3.6:	Các thay đổi xét nghiệm sinh hóa máu vào thời điểm chẩn đoán	71
Bảng 3.7:	Các biến đổi miễn dịch và chỉ số hoạt tính SLEDAI trong bệnh SLE vào thời điểm chẩn đoán.....	72
Bảng 3.8:	Các biến đổi về xét nghiệm nước tiểu vào thời điểm chẩn đoán.....	73
Bảng 3.9:	Phân bố tổn thương mô bệnh học thận theo phân loại ISN/RPS	74
Bảng 3.10:	Lắng đọng miễn dịch IgG, IgM, IgA, C1q, C3 trên KHV huỳnh quang trên bệnh nhân viêm thận lupus.....	75

Bảng 3.11: Liên quan giữa mô bệnh học thận với tuổi, giới, một số biểu hiện lâm sàng và chỉ số SLEDAI	78
Bảng 3.12: Liên quan giữa xét nghiệm và tổn thương mô bệnh học thận	79
Bảng 3.13: Liên quan giữa MBH thận với các xét nghiệm miễn dịch trong lupus ...	81
Bảng 3.14: Liên quan phân lớp mô bệnh học với tổn thương fullhouse, liên tế bào, chỉ số hoạt tính.....	82
Bảng 3.15: Phác đồ điều trị theo phân loại MBH.....	83
Bảng 3.16: Tình hình sử dụng các phác đồ điều trị theo các lớp mô bệnh học	84
Bảng 3.17: Kết quả đáp ứng lâm sàng qua các kỳ đánh giá.....	86
Bảng 3.18: Thay đổi các trị số sinh học qua các kỳ đánh giá	88
Bảng 3.19: Thay đổi các chỉ số và xét nghiệm qua các kỳ đánh giá	89
Bảng 3.20: Kết quả đáp ứng điều trị theo mô bệnh học thận.....	93
Bảng 3.21: Kết quả điều trị tại thời điểm kết thúc nghiên cứu	94
Bảng 3.22: Thời gian trung bình của các biến kết cuộc (tháng).....	95
Bảng 3.23: Biến chứng nhiễm trùng qua các kỳ đánh giá	96
Bảng 3.24: Tác dụng phụ của thuốc PNL và thuốc UCMD khác	98
Bảng 3.25: Hồi qui đơn biến các yếu tố liên quan với kết cục xấu	99
Bảng 3.26: Hồi qui đa biến liên quan với kết cục xấu	100
Bảng 4.1 So sánh biểu hiện lâm sàng ngoài thận ở trẻ bị LN với các nghiên cứu gần đây.....	103
Bảng 4.2. So sánh biểu hiện lâm sàng tổn thương thận với các nghiên cứu gần đây..	105
Bảng 4.3: So sánh các biến đổi miễn dịch ở trẻ bị LN với các nghiên cứu gần đây ...	109
Bảng 4.4: So sánh tỷ lệ tổn thương MBH thận với các nghiên cứu gần đây	111
Bảng 4.5: So sánh các chỉ số đánh giá kết quả điều trị tại thời điểm 6 tháng với các nghiên cứu gần đây	117
Bảng 4.6: So sánh các chỉ số đánh giá hồi phục tại thời điểm 12 tháng với các nghiên cứu gần đây	117
Bảng 4.7: So sánh kết quả điều trị tại thời điểm kết thúc nghiên cứu với các nghiên cứu gần đây	122

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Diễn biến sử dụng phác đồ điều trị theo kỳ đánh giá	83
Biểu đồ 3.2: Tình hình sử dụng các phác đồ điều trị theo lớp tăng sinh và không tăng sinh	85
Biểu đồ 3.3: Lũy tích khả năng HPHT theo lớp MBH theo thời gian	90
Biểu đồ 3.4: Lũy tích khả năng hồi phục hoàn toàn theo mức độ suy thận.....	90
Biểu đồ 3.5: Lũy tích khả năng hồi phục hoàn toàn theo phác đồ điều trị.....	91
Biểu đồ 3.6: Lũy tích nguy cơ kết cục xấu theo thời gian	91
Biểu đồ 3.7: Lũy tích khả năng kết cục xấu theo phân loại mô bệnh học.	92
Biểu đồ 3.8: Lũy tích khả năng kết cục xấu theo mức độ suy thận đầu vào.	92
Biểu đồ 3.9: Tần suất số đợt nhiễm khuẩn qua các kỳ đánh giá	97
Biểu đồ 3.10: Tần suất nhiễm khuẩn theo phác đồ điều trị qua các kỳ	97

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Mô hình gen di truyền liên kết SLE trong đáp ứng miễn dịch	5
Hình 1.2:	Cơ chế lắng đọng phức hợp miễn dịch anti-dsDNA tại chỗ.....	8
Hình 1.3:	Cơ chế tổn thương viêm thận trong lupus: mất cân bằng hằng định nội môi các cytokine và lắng đọng phức hợp miễn dịch.....	9
Hình 2.1:	Lược đồ tóm tắt qui trình nghiên cứu về viêm thận lupus.....	47
Hình 3.1:	Viêm cầu thận tăng sinh lan tỏa (lớp IV). Nhuộm Bạc x 100	76
Hình 3.2:	Viêm cầu thận tăng sinh lan tỏa (lớp IV). Nhuộm HE x 400	77
Hình 3.3:	Viêm cầu thận tăng sinh khu trú (lớp III). HE x400	77

ĐẶT VẤN ĐỀ

Lupus ban đỏ hệ thống (SLE) là một bệnh tự miễn, hệ thống, mạn tính, diễn biến tự nhiên khó tiên đoán, nếu không được điều trị, SLE thường tiên triển tổn thương cơ quan mạn tính và có tỷ lệ tử vong cao [1],[2].

Viêm thận Lupus (LN) là một trong những biểu hiện lâm sàng chính để xác định mức độ trầm trọng và tiên lượng lupus ban đỏ ở trẻ em. Tổn thương thận xảy ra khoảng 50-75% bệnh nhi bị SLE lúc khởi phát bệnh và có thể lên đến 90% sau 2 năm khởi phát bệnh [2],[3],[4]. SLE ở trẻ em có tỷ lệ tổn thương thận và tử vong cao hơn so với người lớn [3],[4],[5]. Tuy nhiên, với những tiến bộ gần đây trong chẩn đoán và điều trị, tiên lượng LN cho cả trẻ em và người lớn cải thiện rõ rệt [6],[7],[8],[9],[10],[11],[12],[13].

Nhìn chung đa số các tác giả và hội nghị đồng thuận tán đồng sử dụng kết hợp prednisone với các thuốc ức chế miễn dịch trong điều trị LN, giúp cải thiện kết cục điều trị. Hiện nay có rất nhiều phác đồ điều trị LN ở trẻ em, nhưng phần lớn được áp dụng từ các nghiên cứu của người lớn, rất ít nghiên cứu về phác đồ điều trị LN ở trẻ em và vẫn còn nhiều tranh cãi về tính hiệu quả của một phác đồ ức chế miễn dịch này so với phác đồ khác [2],[14],[15],[16],[17],[18].

Nghiên cứu trên thế giới về LN chủ yếu ở các nước phát triển, rất ít thông báo đầy đủ về LN ở các nước đang phát triển. Ở Việt Nam, các công trình nghiên cứu về LN chủ yếu ở người lớn, Đ.T. Liệu (1994) [19], T.N.Duy [20]... nghiên cứu các vấn đề về đặc điểm nhân khẩu học, đặc điểm lâm sàng, tổn thương giải phẫu bệnh, kết quả điều trị nhưng thời gian theo dõi ngắn chủ yếu tại bệnh viện [19],[20].

Các công trình nghiên cứu về LN ở trẻ em tại Việt Nam còn rất khiêm tốn, tác giả N.T.T. Hồng (2000) nghiên cứu về tuổi, giới, đặc điểm lâm sàng của bệnh [21]. Nghiên cứu của tác giả D.M. Điền (2005), N.T.N.Dung (2014)

tại Hồ Chí Minh có thêm điểm mới là đi sâu vào sinh thiết và giải phẫu bệnh nhưng chưa đề cập đến mối liên quan, kết quả điều trị, theo dõi lâu dài tiến triển của bệnh [22],[23]. Vì vậy, cũng chưa đánh giá được liên quan giữa MBH thận và lâm sàng, kết quả điều trị và các yếu tố tiên lượng xấu trên bệnh nhân LN.

Hiện nay tại Việt Nam, phác đồ điều trị LN ở trẻ em chưa có sự thống nhất, chưa có các đánh giá về kết quả điều trị ngắn hạn và dài hạn về LN ở trẻ em. Vì vậy, năm 2010 chúng tôi tiến hành nghiên cứu thử nghiệm về đặc điểm lâm sàng, tổn thương mô bệnh học và kết quả điều trị ban đầu viêm thận lupus ở trẻ em dựa theo tổn thương mô bệnh học và phác đồ điều trị mới của bệnh viện Nhi trung ương. Mặc dù thời gian nghiên cứu và theo dõi ngắn nhưng kết quả sơ bộ cho thấy tuổi, giới, biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị ban đầu không khác nhiều so với các tác giả ở các nước phát triển [24],[25]. Chúng tôi đặt vấn đề phải chăng nhờ có sinh thiết thận và áp dụng các phác đồ điều trị mới mà LN ở trẻ em có tiên lượng khả quan hơn?. Vì vậy cần có một nghiên cứu với thời gian theo dõi đủ dài để đánh giá đúng mức LN ở trẻ em Việt Nam

Để trả lời câu hỏi nghiên cứu trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: *“Nghiên cứu lâm sàng, mô bệnh học và kết quả điều trị viêm thận lupus ở trẻ em”* với 3 mục tiêu:

- 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng viêm thận lupus ở trẻ em.**
- 2. Đối chiếu giữa tổn thương mô bệnh học viêm thận lupus với một số triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm.**
- 3. Đánh giá kết quả điều trị viêm thận lupus ở trẻ em.**

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

Thuật ngữ "lupus" (tiếng La tinh 'sói') lần đầu tiên được sử dụng trong thời Trung Cổ để mô tả các tổn thương ăn mòn da giống như "vết cắn của chó sói". Năm 1846 bác sĩ Ferdinand von Hebra (1816-1880) ở Vienna, Áo giới thiệu thuật ngữ "ban cánh bướm", "lupus ban đỏ" và công bố các hình ảnh minh họa đầu tiên trong Atlas về bệnh da. Tính chất hệ thống với tổn thương đa phủ tạng của bệnh Lupus lần đầu tiên được mô tả bởi Moriz Kaposi (1837-1902), sau đó là Osler ở Baltimore và Jadassohn ở Vienna. Những thay đổi cầu thận được mô tả đầu tiên bởi BAEHR năm 1935 [26]. Hiện nay đa số các tác giả thống nhất sử dụng thuật ngữ bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), lupus ban đỏ hệ thống ở trẻ em (cSLE) và viêm thận lupus (LN) trong y văn và các nghiên cứu khoa học.

Lupus ban đỏ hệ thống là bệnh tự miễn mạn tính đặc trưng bởi mất dung nạp chống lại tự kháng nguyên nhân, tăng sinh tế bào lympho, sản xuất tự kháng thể đa dòng, bệnh phức hợp miễn dịch và liên quan đến tổn thương nhiều cơ quan trong cơ thể với các biểu hiện lâm sàng khác nhau. Trong đó, viêm thận Lupus là một trong những biểu hiện lâm sàng chính xác định mức độ trầm trọng và tiên lượng lupus ban đỏ ở trẻ em. Tổn thương thận xảy ra khoảng 50-75% bệnh nhân nhi bị SLE lúc khởi phát bệnh và có thể lên đến 90% sau 2 năm khởi phát bệnh [2]. Trẻ em có tỷ lệ tổn thương thận cao và nặng hơn người lớn [5],[27]. Mức độ nghiêm trọng về lâm sàng có thể thay đổi từ biểu hiện viêm cầu thận nhẹ đến nghiêm trọng dẫn đến bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), thậm chí tử vong [1],[2].

Những hiểu biết về cơ chế bệnh sinh liên tục được cập nhật và áp dụng để diễn giải các hình thái tổn thương thận khác nhau trong viêm thận lupus. Mô tả và phân loại viêm thận lupus rất quan trọng trong điều trị, so sánh các kết quả đầu ra về điều trị và tiên lượng bệnh.

Với sự xuất hiện nhiều phương pháp điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch trong những thập kỷ gần đây, tỷ lệ cứu sống bệnh nhân LN tốt hơn từ 30% trong những năm 1950 tăng lên hơn 90-95% vào cuối năm 1990 [14],[17],[28]. Tuy nhiên, bệnh vẫn có thể tiến triển đến bệnh thận mạn, thậm chí là bệnh thận giai đoạn cuối và tử vong. Vì vậy, trẻ em mắc bệnh viêm thận lupus cần điều trị sớm kịp thời nhưng không quá mức để bảo vệ thận chậm tiến triển đến tổn thương mạn tính, phòng tránh tác dụng phụ, nguy cơ nhiễm trùng nặng và khối u ác tính về sau [2],[27],[29]. Điều trị hiệu quả nhất viêm thận lupus ở trẻ em vẫn còn rất nhiều tranh cãi do thiếu các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên lớn đối với trẻ em, hầu hết các phương pháp điều trị mới và điều trị sinh học ở trẻ em hiện nay đều dựa trên các nghiên cứu được tiến hành trên người lớn [17],[30],[31].

Phần tổng quan trình bày cập nhật các kiến thức, các nghiên cứu gần đây về cơ chế bệnh sinh, dịch tễ học, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tổn thương mô bệnh học thận, và các lựa chọn có sẵn cũng như các phát hiện mới trong điều trị viêm thận lupus giúp định hướng, thiết kế và thực hiện đề tài nghiên cứu.

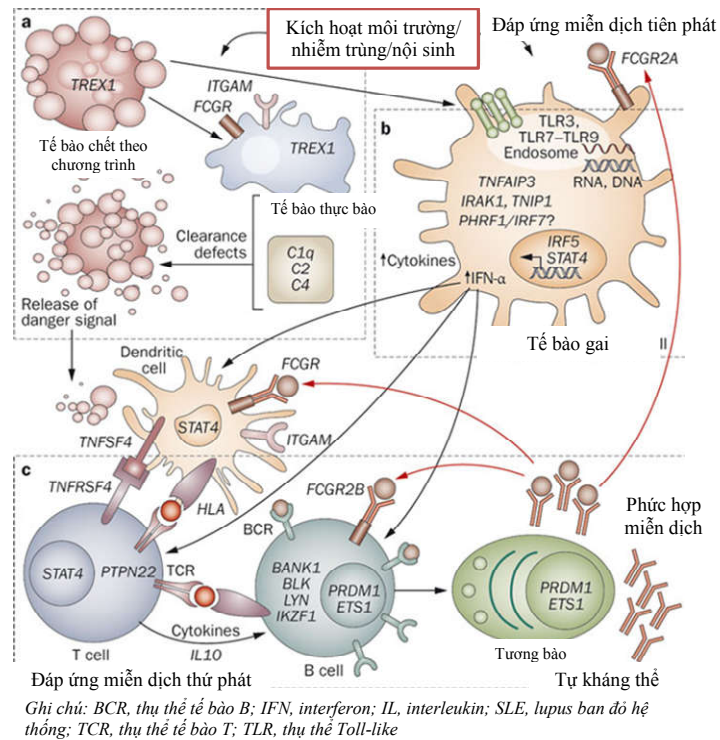
1.1 Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của viêm thận lupus

1.1.1 Nguyên nhân của bệnh SLE

Cho đến nay căn nguyên của bệnh SLE vẫn chưa hiểu biết tường tận nhưng hầu hết các tác giả đều thống nhất nguyên nhân là do sự kết hợp giữa yếu tố di truyền với các yếu tố khác như miễn dịch, hormone nữ và môi trường [1],[30],[32],[33]. Tự kháng nguyên là sản phẩm tương tác giữa các yếu tố di truyền, môi trường, và miễn dịch dẫn đến khuếch đại hiệu ứng miễn dịch thông qua cả hai cơ chế miễn dịch bẩm sinh và mắc phải, và khởi phát bệnh tự miễn [30].

1.1.1.1 Yếu tố di truyền

Mô hình 1.1 trình bày những hiểu biết hiện tại về các con đường miễn dịch quan trọng liên quan đến cơ chế bệnh sinh SLE và nhấn mạnh vào các đoạn gen dễ mắc bệnh SLE.



Hình 1.1: Mô hình gen di truyền liên kết SLE trong đáp ứng miễn dịch [34]

Hình a: Xử lý và thanh lọc kháng nguyên nhân. Các yếu tố kích hoạt từ môi trường gây ra chết tế bào theo chương trình và giải phóng các kháng nguyên nhân có thể tổn thương tế bào thực bào (gồm đại thực bào và bạch cầu trung tính), làm cho quá trình thanh lọc kháng nguyên nhân bị khiếm khuyết. Hình b: Tín hiệu TLR-IFN. Yếu tố kích hoạt môi trường gồm tia cực tím, thuốc khử methyl và virus có thể sản xuất DNA hoặc RNA, dẫn đến kích hoạt TLRs, bài tiết IFN I. Hình c: Dẫn truyền tín hiệu trong các đáp ứng miễn dịch thích ứng. Các kháng nguyên nhân trình diện trên các tế bào gai kích hoạt một chuỗi đáp ứng miễn dịch tạo thành các tự kháng thể và phức hợp miễn dịch. Quá trình này được khuếch đại bởi cả hai phản ứng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng [34].

Những tiến bộ trong nghiên cứu về di truyền của bệnh SLE phát triển nhanh chóng trong vài năm gần đây. Những nghiên cứu này đã xác định được hơn 30 gen có khuynh hướng mắc bệnh SLE cao (phụ lục 1). Một số đoạn

(locus) gen liên quan không những khả năng dễ mắc bệnh, mà còn tăng mức độ nghiêm trọng của bệnh như STAT4 phối hợp với bệnh lupus ban đỏ nặng hoặc đột biến exon-3 (rs1143679 A) của Intergrin- α -M (ITGRAM) liên quan viêm thận lupus [35],[36]. Việc phát hiện các đoạn gen liên quan đến bệnh SLE có thể cung cấp bằng chứng mới về cơ chế phân tử góp phần vào cơ chế bệnh sinh, phát triển của bệnh SLE và phương pháp điều trị sinh học mới dựa vào cơ chế bệnh [31],[35]. Ceccarelli (2015) đã công bố các gen liên quan đến các biểu hiện lâm sàng bệnh SLE và các bệnh tự miễn, trong đó tổn thương LN liên quan đến các gen HLADR2, HLADR3 rs2187668, STAT4 rs7574865, rs11889341, rs7568275, and rs7582694; ITGAM rs1143683, rs1143679; IRF5 rs2004640, rs2079197, and rs10488631; IRF7 rs4963128; TNFS4 rs2205960; DNase I Q222R [32]

1.1.1.2 Các yếu tố môi trường

Các yếu tố môi trường làm bùng phát SLE gồm ánh sáng cực tím, thuốc khử methyl và nhiễm trùng do virus nội sinh hoặc tác nhân giống virus. Ánh sáng mặt trời là yếu tố môi trường rõ ràng nhất có thể khởi phát và làm trầm trọng hơn bệnh lupus ban đỏ. Nhiễm Epstein-Barr Virus (EBV) có thể gây ra bệnh lupus. EBV cư trú trong tế bào và tương tác với các tế bào B, thúc đẩy tế bào gai huyết tương sản xuất interferon α (IFN α), làm khởi phát bệnh SLE.

Một số loại thuốc có thể kích thích sản xuất tự kháng thể, tuy nhiên hầu hết trong số đó không gây ra bệnh tự miễn. Hơn 100 loại thuốc được thông báo có thể gây lupus bao gồm một số tác nhân sinh học mới và các thuốc kháng virus. Mặc dù cơ chế bệnh sinh của lupus do thuốc chưa rõ ràng nhưng yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng, đặc biệt là các loại thuốc chuyển hóa bởi acetyl hóa như procainamide và hydralazine [30].

1.1.1.3 Yếu tố nội tiết

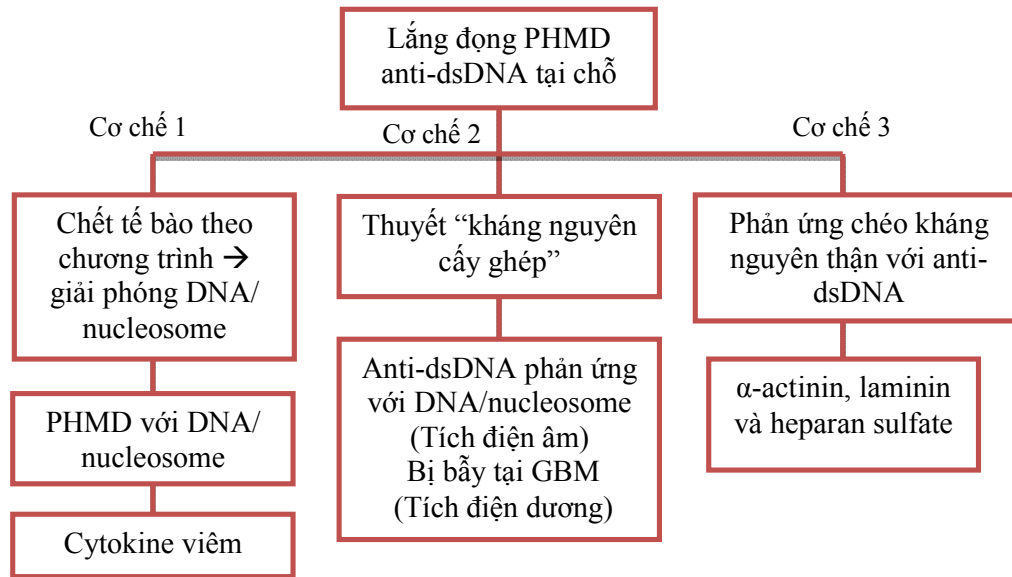
Trong hầu hết các nghiên cứu về SLE ở người lớn và trẻ em, nữ giới và trẻ gái tuổi vị thành niên có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn nam giới (tỉ lệ 7-9/1) [2],[26],[37]. Lupus xuất hiện chủ yếu ở bệnh nhân nữ tuổi bắt đầu kinh

nguyệt cho đến khi mãn kinh. Yếu tố nguy cơ gây bệnh chính là sự hiện diện nồng độ estrogen cao và androgens thấp. Các nghiên cứu trước đây cho thấy trẻ em bị lupus thường có nồng độ cao hormone FSH, luteinizing, prolactin và nồng độ androgens ở mức thấp. Estrogen có nhiều tác dụng miễn dịch, bao gồm điều hòa đáp ứng miễn dịch tiên phát và thứ phát; thay đổi số lượng tế bào giải phóng immunoglobulin; ảnh hưởng đến sự trình diện kháng nguyên trên tế bào gai và đại thực bào; điều chỉnh các đáp ứng tế bào Th1 và Th2. Bệnh nhân hội chứng Klinefelter có nguy cơ cao bị lupus, viêm thận lupus và suy thận [26].

1.1.2 Sinh bệnh học của tổn thương thận trong bệnh lupus ban đỏ

Tổn thương thận bắt đầu bằng sự lắng đọng phức hợp miễn dịch tại cầu thận, những phức hợp miễn dịch này chủ yếu là có nguồn gốc từ kháng thể chống lại 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 [38].

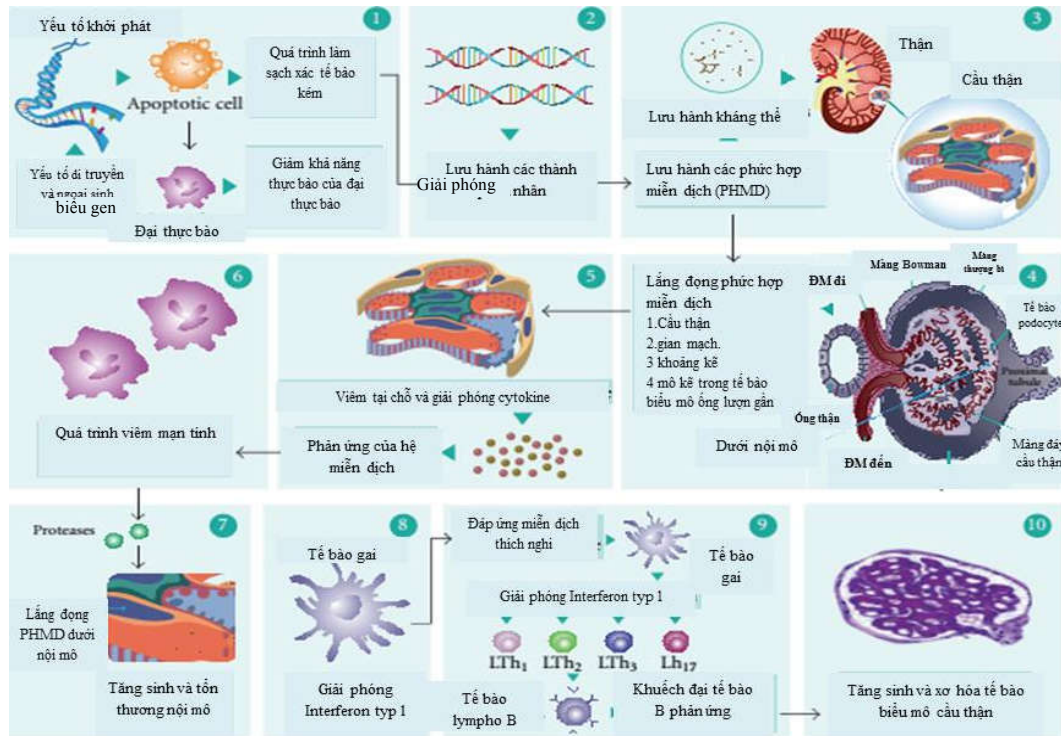
Ba cơ chế được đưa ra để giải thích các khả năng kháng thể anti-dsDNA lắng đọng tại thận (Hình 1.2). Cơ chế 1: các tự kháng thể kháng dsDNA có thể hình thành phức hợp miễn dịch với DNA/nucleosome được giải phóng trước đó từ các tế bào chết theo chương trình. Những phức hợp miễn dịch này có thể lắng đọng tại thận và bắt đầu dòng thác viêm. Cơ chế 2: gọi là giả thuyết kháng nguyên cấy ghép. Cơ chế này cho rằng các DNA/nucleosome tích điện âm bị bắt lại tại màng đáy cầu thận mang điện tích dương và kháng thể anti-dsDNA phản ứng với DNA/nucleosome bị giữ lại trong các màng đáy cầu thận (GBM). Cơ chế 3: liên quan đến phản ứng chéo giữa kháng thể anti-dsDNA với các kháng nguyên thận gồm các thành phần alpha-actinin, laminin, và sulfat heparan [38],[39].



Hình 1.2: Cơ chế lắng đọng phức hợp miễn dịch anti-dsDNA tại chỗ [38].

(PHMD: Phức hợp miễn dịch; GBM: màng đáy cầu thận; Nucleosome: chiết hạt nhân)

Một khi phức hợp miễn dịch được lắng đọng, chúng có thể không bị thực bào bởi các tế bào gian mạch và sẽ lắng đọng dưới nội mạch. Hiện tượng lắng đọng PHMD kích thích sản xuất cytokine tiền viêm, hoạt hóa hệ thống bổ thể dẫn đến sự di cư, xâm nhập của các bạch cầu đơn nhân (monocyte) và các bạch cầu đa nhân (PMNs) vào gian mạch, nội mạch cuối cùng gây tổn thương mô. Hiện tượng này làm tăng giải phóng nhiều cytokine tiền viêm (IL-1, IL-6 và TNF- α) và chemokine như MCP-1, cytokine bài tiết (RANTES), TNF-liên quan đến dẫn nhập yếu của quá trình chết tế bào theo chương trình (TWEAK), và kích hoạt CAM (ICAM-1, VCAM-1), làm tăng cường và khuếch đại đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. Rối loạn điều hòa sản xuất các cytokine như IL-4, IFN- γ , yếu tố tăng trưởng chuyển dạng (TGF), yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGF), và MCP-1 có thể chịu trách nhiệm cho sự tăng sinh gian mạch, hình thành liềm, và xơ hóa cầu thận tiến triển [38],[39].



Hình 1.3: Cơ chế tổn thương viêm thận trong lupus: mất cân bằng hằng định nội môi các cytokine và lắng đọng phức hợp miễn dịch [38].

Dòng thác viêm trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh chỉ là sự khởi đầu. Phức hợp miễn dịch thúc đẩy đồng thời đáp ứng miễn dịch thích ứng (thứ phát), gây ra phản ứng trong tế bào gai dạng tương bào, và giải phóng các IFN I. INF I có tác dụng gây ra sự trưởng thành tiếp theo của tế bào gai dạng tương bào, hoạt hóa quá trình trình diện các kháng nguyên và kích hoạt các tế bào T xâm nhập, dẫn đến khuếch đại phản ứng của tế bào Th1, Th2, Th17 và BL, từ đó tiếp tục kích hoạt một làn sóng mới của các tế bào phản ứng như bạch cầu đơn nhân và PMNs (Hình 1.3) [38].

Viêm cầu thận tăng sinh màng lupus có hiện tượng lắng đọng phức hợp miễn dịch tại vị trí cầu thận. Trong cơ chế này, các kháng thể nhận ra các thụ thể của phospholipase 2 trình diện ở tế bào có chân (podocytes), lắng đọng phức hợp miễn dịch dưới tế bào biểu mô, sau đó kích hoạt một chuỗi các phản ứng gây ra tổn thương tế bào có chân như phẳng và bong tróc chân thông qua

sự kích hoạt phức hợp tấn công màng bồ thể. Cuối cùng, tổn thương màng lọc cầu thận này gây ra protein niệu. Ngược lại với tổn thương nội mạch và gian mạch, tế bào có chân không tăng sinh để đáp ứng với chấn thương nhưng gây ra dày GBM do tăng tổng hợp các protein chất nền ngoại bào [38],[39].

1.2 Dịch tễ học

Bệnh lupus ban đỏ hệ thống khởi phát trẻ em (cSLE) là một bệnh hiếm gặp với tỷ lệ mới mắc 0,3-0,9/100.000 trẻ em/năm, tỷ lệ mắc bệnh 3,3-8,8/100.000 trẻ em [2],[40]. Trong các nghiên cứu về chủng tộc, tần suất mắc bệnh cSLE cao hơn ở người châu Á, người Mỹ gốc Phi, gốc Tây Ban Nha và người Mỹ da đỏ [40],[41],[42]. Hầu hết các nghiên cứu báo cáo độ tuổi trung bình khởi phát của cSLE giữa 11-12 tuổi; bệnh khá hiếm ở trẻ dưới 5 năm tuổi. Cũng như ở SLE khởi phát người lớn, khoảng 80% bệnh nhân cSLE là nữ [41],[43]. Ở trẻ em châu Á, tỷ lệ mắc SLE là 6,3-19,3/100.000 trẻ em, tỷ lệ trẻ gái so với trẻ trai là 4,7-6,2. Độ tuổi trung bình lúc chẩn đoán khởi phát bệnh là 8,6-13,5 năm [40],[42],[44].

1.3 Đặc điểm lâm sàng của viêm thận lupus

Khi mô tả các đặc điểm lâm sàng bệnh SLE theo mục tiêu nghiên cứu, chúng tôi không cố gắng để mô tả hết các biểu hiện lâm sàng bệnh SLE, mà chỉ tập trung tóm tắt các biểu hiện lâm sàng với tỷ lệ xuất hiện cao trong năm đầu.

1.3.1 Triệu chứng lâm sàng

Các triệu chứng của SLE khởi phát ở trẻ em có thể xuất hiện từng đợt ngắt quãng hoặc kéo dài liên tục. Tuy nhiên, hầu hết trẻ mắc bệnh thường nặng với tổn thương nhiều cơ quan và bất thường xét nghiệm nhiều hơn so với người lớn (Bảng 1.1).

Hầu hết các bệnh nhân lupus trẻ em có biểu hiện triệu chứng toàn thân không điển hình như sốt, giảm cân, mệt mỏi, mất ngon miệng hoặc dấu hiệu hoạt hóa miễn dịch như hạch to và gan lách to. SLE có thể bắt đầu ở một cơ quan riêng lẻ nhưng cuối cùng sẽ biểu hiện như là một bệnh đa cơ quan.

Bảng 1.1: Tần suất xuất hiện các triệu chứng lâm sàng SLE ở trẻ em và trẻ vị thành niên [26]

Biểu hiện lâm sàng	Năm đầu tiên chẩn đoán	Bất kỳ thời điểm nào
Triệu chứng toàn thân		
Sốt	35-90%	37-100%
Hạch to	11-45%	13-45%
Gan lách to	16-42%	19-43%
Sụt cân	20-30%	21-32%
Tổn thương cơ quan		
Hệ cơ xương khớp		
Viêm khớp	60-88%	60-90%
Viêm cơ	<5%	<5%
Tổn thương da chung	60-80%	60-90%
Ban cánh bướm	22-68%	30-80%
Ban dạng đĩa	<5%	<5%
Nhạy cảm ánh sáng	12-45%	17-58%
Loét niêm mạc miệng	25-32%	30-40%
Rụng tóc	10-30%	15-35%
Ban khác	40-52%	42-55%
Viêm thận	20-80%	48-100%
Bệnh thần kinh tâm thần	5-30%†	15-95%‡
Loạn thần	5-12%	8-18%
Cơ giật	5-15%	5-47%
Đau đầu	5-22%	10-95%
Rối loạn nhận thức	6-15%	12-55%
Trạng thái lú lẫn cấp tính	5-15%	8-35%
Tổn thương thần kinh ngoại biên	<5%	<5%
Bệnh tim mạch	5-30%	25-60%
Viêm màng ngoài tim	12-20%	20-30%
Viêm cơ tim	<5%	<5%
Bệnh phổi	18-40%	18-81%
Tràn dịch màng phổi	12-20%	20-30%
Xuất huyết phổi	<5%	<5%
Viêm phổi kẽ	<5%	<5%
Bệnh tiêu hóa	14-30%	24-40%
Viêm phúc mạc (vô khuẩn)	10-15%	12-18%
Rối loạn chức năng gan	20-40%	25-45%
Viêm tụy cấp	<5%	<5%

† Tỷ lệ hiện mắc bệnh thần kinh trung ương cao nhất nhưng không mô tả tỷ lệ mới mắc trong năm đầu; ‡ Đau đầu chiếm 95% ở bệnh nhân.

Trích dẫn từ Klein-Gitelman M. và Lane J.C. (2016). "Chapter 23 - Systemic Lupus Erythematosus A2 - Petty, Ross E". trong Laxer R.M., Lindsley C.B. và Wedderburn L.R., *Textbook of Pediatric Rheumatology (Seventh Edition)*, W.B. Saunders, Philadelphia, 285-317.e14. [26]

1.3.2 Biểu hiện lâm sàng tổn thương thận trong lupus (viêm thận lupus)

Tổn thương thận là nguyên nhân chính làm tăng tỷ lệ mắc bệnh mạn tính và tử vong ở cả người lớn và trẻ em bị SLE. Khoảng 20% đến 75% trẻ em mắc bệnh SLE sẽ bị viêm thận, và 18 - 50% tiến triển đến ESRD [2],[26]. Nói chung, tỷ lệ hiện mắc LN ở trẻ em (50% - 67%) cao hơn so với người lớn (34% - 48%). 80- 90% LN trẻ em xuất hiện trong năm đầu tiên của chẩn đoán SLE. Còn lại 10 - 20% bệnh nhân viêm thận lupus xảy ra từ giữa năm thứ 1 và thứ 2 sau khi chẩn đoán, nhưng có thể muộn hơn sau 5 năm [26],[45].

Các biểu hiện ban đầu bệnh thận thay đổi từ protein nhẹ, tiểu máu vi thể đến protein niệu kiểu thận hư, trụ niệu, tăng huyết áp trầm trọng, phù ngoại biên, và suy thận cấp. Bệnh SLE thường tổn thương tiểu cầu thận nhiều nhất (còn gọi là "viêm thận lupus"), hiếm khi tổn thương mô kẽ, ống thận. Biểu hiện lâm sàng thận thường phát triển đồng thời hoặc ngay sau khi khởi phát bệnh lupus ban đỏ. Sáu biểu hiện lâm sàng tổn thương thận có thể gặp trên lâm sàng ở bệnh nhân LN. *Đầu tiên*, bất thường nước tiểu chủ yếu là protein niệu nhẹ, hồng cầu niệu hoặc trụ hoạt tính. *Thứ hai*, suy thận cấp tính hoặc mạn tính, tuy nhiên, giảm mức lọc cầu thận ít gặp trong năm đầu tiên, ngoại trừ chủng tộc không phải da trắng. *Thứ ba*, hội chứng viêm thận cấp tính có hoặc không có suy thận, đặc biệt là trong các lớp LN tăng sinh. *Thứ tư*, viêm cầu thận tiến triển nhanh mà biểu hiện trên sinh thiết thận là các tổn thương hình liềm, xảy ra chủ yếu trong các lớp LN tăng sinh. *Thứ năm*, hội chứng thận hư đơn độc có thể là biểu hiện của LN lớp V (viêm cầu thận màng hoặc tăng sinh màng). *Thứ sáu*, bệnh huyết khối vi mạch như ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối/hội chứng huyết tán urê huyết cao, hội chứng cardiolipin, huyết khối tĩnh mạch thận và tăng huyết áp ác tính. Biểu hiện này có thể đi kèm với viêm cầu thận tăng sinh nghiêm trọng. Những biểu hiện thận trên lâm sàng có thể đơn độc. Tuy nhiên, hầu hết các trường hợp thường kèm theo các biểu hiện ngoài thận [46]

1.4 Biến đổi xét nghiệm trong SLE và viêm thận lupus

Khi có các dấu hiệu lâm sàng và các triệu chứng gợi ý bệnh SLE, thăm dò xét nghiệm có thể hỗ trợ và xác định chẩn đoán SLE. Một trong những xét nghiệm có giá trị chẩn đoán SLE đó là sự xuất hiện các tự kháng thể.

1.4.1 Biểu hiện huyết học

Giảm tế bào máu khá phổ biến trong cSLE với hơn 50% số bệnh nhân có giảm ít nhất một dòng tế bào. Giảm bạch cầu nhẹ (Bạch cầu 3000 - 4000/mm³) là biểu hiện huyết học phổ biến nhất, và thường do giảm bạch cầu lympho (<1500 tế bào/mm³), ít khi giảm bạch cầu trung tính. Thiếu máu có thể nhiều dạng - thiếu máu mạn tính đẳng sắc, đẳng bào, thiếu máu thiếu sắt, hoặc thiếu máu huyết tán test Coombs dương tính. Thiếu máu tán huyết xảy ra ở 10 - 15% và hiếm khi nặng đến mức cần phải truyền máu. Giảm tiểu cầu ở bệnh nhân cSLE có thể biểu hiện từ nhẹ (<150.000) đến nặng (<10,000). [2],[26],[37].

Kháng thể kháng phospholipid (lupus-anticoagulants và/hoặc anti-cardiolipin) hiện diện trong 40% bệnh nhân bị cSLE và liên quan đến hiện tượng tăng đông. Tuy nhiên, chỉ có ít hơn một nửa bệnh nhân này có biểu hiện huyết khối hay huyết khối tắc mạch. Biểu hiện phổ biến nhất là huyết khối tĩnh mạch sâu, huyết khối tĩnh mạch não và tắc mạch phổi. [1],[2],[26],[37]

1.4.2 Kháng thể kháng nhân (KTKN):

Các tự kháng thể thường gặp là kháng thể kháng nhân (KTKN), hiện diện trong hơn 95% bệnh nhân cSLE. Xét nghiệm KTKN có độ nhạy cao (> 95%), nhưng độ đặc hiệu thấp 36% [47] vì chúng được tìm thấy trong nhiều bệnh tự miễn khác. Ngược lại với giá trị tiên đoán dương tính thấp của xét nghiệm KTKN, bệnh nhân có xét nghiệm KTKN âm tính có ít hơn 3% cơ hội bị SLE. Do đó xét nghiệm KTKN âm tính rất hữu ích trong việc loại trừ chẩn

đoán SLE, tuy nhiên nó cũng phụ thuộc rất lớn vào kỹ thuật xét nghiệm (miễn dịch huỳnh quang gián tiếp (indirect immunofluorescence (IIF)), kỹ thuật miễn dịch liên kết enzyme (enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)), và kỹ thuật miễn dịch phóng xạ (farr radioimmunoassay (RIA)). IIF và ELISA (qui ước và đa giá) là kỹ thuật phổ biến nhất trong thực hành. ELISA nhạy cảm hơn nhưng ít đặc hiệu, trong khi IIF nhạy cảm, tái sử dụng, và dễ dàng thực hiện hơn, ví dụ như độ nhạy KTKN dương tính với khoảng nồng độ 1:160 đối với kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang là 70-98% [26],[37],[47],[48].

1.4.3 Kháng thể kháng nguyên nhân chiết (ENAs):

Khi có sự hiện diện của KTKN, nên tìm kiếm các tự kháng thể đặc hiệu khác gồm kháng thể anti-DsDNA và các kháng nguyên nhân chiết (ENAs) khác, mỗi tự kháng thể đặc biệt liên quan với biểu hiện đặc hiệu của bệnh tự miễn [26],[37],[47],[48].

Kháng thể kháng DNA chuỗi kép (anti-dsDNA) được tìm thấy lên đến 70% -98% trong các đợt bùng phát bệnh SLE, và độ đặc hiệu lên đến 95% trong SLE, làm cho chúng trở thành một dấu chỉ điểm rất giá trị trong chẩn đoán bệnh. IIF trên *Crithidia luciliae*, RIA, và ELISA là kỹ thuật thường được sử dụng để phát hiện kháng thể anti-dsDNA. IIF trên *Crithidia* là kỹ thuật đặc hiệu nhất, nhưng ELISA là phương pháp thực tế và sử dụng nhiều nhất trong thực hành lâm sàng [47],[48]. Kháng thể anti-Smith (anti-Sm) có tính đặc hiệu cao nhất nhưng độ nhạy thấp cho SLE. Kháng thể anti-dsDNA liên quan với LN, tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối, và tăng mức độ nghiêm trọng bệnh, tổn thương hay tỷ lệ cứu sống thấp. Kháng thể anti-phospholipid có liên quan chặt chẽ với biểu hiện hội chứng antiphospholipid (APS) (huyết khối động mạch/tĩnh mạch, sảy thai, giảm tiểu cầu), tổn thương thần kinh trung ương (CNS) (đặc biệt là bệnh mạch máu não), LN nghiêm trọng, tổn thương mạn tính và tử vong. Các kháng thể anti-Ro (SS-A) và anti-

La (SS-B) liên quan với lupus sơ sinh, và block tim bẩm sinh ở con của các bà mẹ huyết thanh dương tính. Kháng thể kháng kháng nguyên nhân chiết khác (anti-Ro/La/Sm/RNP) phối hợp với tổn thương da, niêm mạc và ít khi gây ra bệnh thận nặng trong hầu hết các nghiên cứu [26],[37],[47]

1.4.4 Các thăm dò xét nghiệm khác:

Các xét nghiệm hỗ trợ khác cho chẩn đoán SLE bao gồm giảm bổ thể (đặc biệt là C3 và C4), giảm tế bào máu của một hay nhiều dòng tế bào, và máu lắng tăng. CRP thường là bình thường hoặc chỉ tăng rất nhẹ trong đợt cấp SLE, ngoại trừ đợt cấp viêm thanh mạc, hoặc nhiễm trùng đồng thời hoặc hội chứng kích hoạt đại thực bào. Men gan tăng có thể do gan nhiễm mỡ (thứ phát do corticosteroids), tác dụng phụ của thuốc hoặc SLE hoạt động. Xét nghiệm huyết học và sinh hóa thường qui được sử dụng để theo dõi tình trạng bệnh đợt cấp hay thuyên giảm, tác dụng phụ của thuốc, hậu quả của bệnh mạn tính và tình trạng viêm. Xét nghiệm nước tiểu gồm protein niệu, tiểu máu, bạch cầu niệu, trụ niệu nên thực hiện thường xuyên. Chỉ số protein/creatinine nước tiểu (mẫu ngẫu nhiên) hay proteine niệu 24 giờ là bắt buộc để theo dõi đáp ứng điều trị của viêm thận lupus [2],[26],[37],[49].

1.5 Phân loại mô bệnh học viêm thận Lupus:

Phân loại đầu tiên của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) được xây dựng bởi Pirani và Pollak ở Buffalo, New York vào năm 1974 và được xuất bản lần đầu vào năm 1975 và 1978 [50]. Phân loại này chủ yếu mô tả tổn thương cầu thận, các tổn thương mô kẽ, ống thận và mạch máu không được đưa vào hệ thống phân loại này, đây chính là nhược điểm lớn nhất của phân loại này [50]. Năm 1982, tổ chức nghiên cứu quốc tế bệnh thận ở trẻ em sửa đổi bản gốc 1974 đưa ra phân loại sửa đổi viêm thận lupus WHO 1982. Phân loại sửa đổi này cũng chủ yếu mô tả tổn thương tại cầu thận và các dưới lớp bao gồm: hoạt động, xơ hóa, ô và các lớp hỗn hợp. Tuy nhiên việc đưa ra phân loại dưới lớp

và các lớp hỗn hợp làm cho tiến trình áp dụng phân loại sửa đổi này phức tạp đối với các nhà giải phẫu bệnh và khó trình bày kết quả MBH rõ ràng, hiệu quả với các bác sĩ lâm sàng. Những nhược điểm trên khiến nhiều nhà giải phẫu bệnh tiếp tục sử dụng phân loại cũ của WHO 1974 để đánh giá tổn thương thận trong lupus.

Bản sửa đổi năm 1995 của phân loại WHO nhấn mạnh tầm quan trọng của hoại tử thành mao mạch cầu thận ổ, dạng đặc trưng của tổn thương cầu thận trong viêm mạch máu hệ thống. Một số nhà nghiên cứu xem hoại tử thành mao mạch cầu thận ổ như là biểu hiện tổn thương lớp III, bất kể tỷ lệ phần trăm cầu thận tổn thương.

1.5.1 Phân loại tổn thương mô bệnh học theo ISN/RPS năm 2003

Để phù hợp với những hiểu biết về bệnh học lâm sàng, bệnh sinh và để loại bỏ mâu thuẫn, không rõ ràng của các phân loại trước đó. Hiệp hội Thận học Quốc tế/ Hiệp hội Giải phẫu bệnh Thận (ISN/RPS) đề xuất sửa đổi phân loại mới (Bảng 1.2 và 1.3). Phân loại sửa đổi này duy trì tính đơn giản của phân loại ban đầu của WHO, kết hợp chọn lọc các chỉ số hoạt động, mạn tính năm 1982, bảng sửa đổi năm 1995 và thêm một số thay đổi mới. Nhìn chung, nó có sự tương đồng mạnh mẽ với phân loại năm 1974, nhưng giới thiệu một số thay đổi quan trọng liên quan đến sự khác biệt về số lượng và chất lượng giữa các tổn thương lớp III và IV. Mục tiêu chính là để tiêu chuẩn hóa các định nghĩa (phụ lục 2), nhấn mạnh các tổn thương có liên quan về mặt lâm sàng, thống nhất về báo cáo kết quả giữa các trung tâm. Giống như các phân loại trước, phân loại mới này dựa hoàn toàn vào bệnh lý cầu thận. Phân loại ISN/RPS cũng khuyến cáo nên mô tả thêm các tổn thương mạch máu và mô kẽ ống thận quan trọng theo các mục riêng biệt [50],[51]. Mô tả chi tiết phân loại tổn thương mô bệnh học theo ISN/RPS năm 2003 được trình bày tóm tắt trong bảng 1.3.

Bảng 1.2: Phân loại viêm thận lupus năm 2003 của Hội Thận học Quốc tế/ Hội Giải phẫu bệnh Thận [50],[51]

<p>Lớp I: Viêm thận lupus tổn thương gian mạch tối thiểu</p> <p>Tiểu cầu thận bình thường dưới kính hiển vi quang học, nhưng lắng đọng miễn dịch gian mạch dưới miễn dịch huỳnh quang.</p> <p>Bệnh nhân lớp I LN có thể có hoặc không biểu hiện triệu chứng lâm sàng thận và chiếm tỷ lệ rất nhỏ trong các báo cáo về viêm thận lupus.</p>
<p>Lớp II: Viêm thận lupus tăng sinh gian mạch</p> <p>a. Tăng sinh tế bào gian mạch đơn thuần ở bất kỳ mức độ hoặc tăng sinh chất nền gian mạch dưới kính hiển vi quang học, với lắng đọng miễn dịch gian mạch.</p> <p>b. Có thể là lắng đọng ít, đơn độc dưới ngoại mạc hoặc dưới nội mạc nhìn thấy bằng KHV miễn dịch huỳnh quang hoặc kính hiển vi điện tử, nhưng không nhìn thấy bằng kính hiển vi quang học.</p> <p>Trên lâm sàng, gần 60% bệnh nhân có tổn thương lớp II biểu hiện hoặc protein niệu không triệu chứng (khoảng dưới thận hư), hoặc đái máu thường là vi thể, hoặc cả hai với chức năng thận bình thường. Protein niệu thận hư thường không phổ biến trong lớp này. Mặc dù tổn thương cầu thận này ổn định trong nhiều trường hợp khi theo dõi lâm sàng chặt chẽ bệnh hệ thống và điều trị hỗ trợ, tuy nhiên một số lượng đáng kể có thể tiến triển sang LN lớp III hoặc lớp IV.</p>
<p>Lớp III: Viêm thận lupus khu trú</p> <p>Viêm cầu thận nội hoặc ngoại mạch toàn bộ hoặc ổ, khu trú, hoạt động hoặc không hoạt động liên quan đến <50% của tất cả các cầu thận, đặc biệt với lắng đọng miễn dịch dưới nội mạc khu trú, có hoặc không có sự thay đổi gian mạch.</p> <p>a. Lớp III (A) tổn thương hoạt động: viêm thận lupus tăng sinh khu trú.</p> <p>b. Lớp III (A/C) tổn thương hoạt động và mạn tính: viêm thận lupus tăng sinh và xơ khu trú.</p> <p>c. Lớp III (C) tổn thương mạn tính không hoạt động với sẹo thận: viêm thận lupus xơ hóa khu trú.</p> <p>Biểu hiện lâm sàng thận của LN lớp III là không đồng nhất, có thể biểu hiện bằng tiểu máu kéo dài, protein niệu, và viêm thận với trụ hoạt động, hoặc hội chứng thận hư trong một nhóm nhỏ bệnh nhân. Tổn thương lớp III có thể đi kèm với suy thận mức độ nhẹ đến trung bình trong ít hơn 25% trường hợp. Tiên lượng của bệnh nhân LN lớp III cũng rất khác nhau, từ không thay đổi đến tiến triển sang lớp IV và lớp V, như đã thấy trong mẫu sinh thiết thận tiếp theo, và một số khác phục hồi, với tỷ lệ cứu sống thận cao sau 5 năm [52].</p>

Lớp IV: Viêm cầu thận lupus lan toả:

Viêm cầu thận nội hoặc ngoại mạch toàn bộ hoặc ổ, lan toả, hoạt động hoặc không hoạt động liên quan đến $\geq 50\%$ của tất cả các cầu thận, đặc biệt với lắng đọng miễn dịch dưới nội mạc lan toả, có hoặc không có sự thay đổi gian mạch. Lớp này được chia thành viêm thận lupus ổ lan toả (IV-S) khi $\geq 50\%$ cầu thận có tổn thương ổ, và viêm thận lupus toàn bộ lan toả (IV-G) khi $\geq 50\%$ của các cầu thận có tổn thương toàn bộ. Tổn thương ổ được định nghĩa là tổn thương cầu thận có liên quan đến ít hơn một nửa cuộn mạch cầu thận. Lớp này bao gồm các trường hợp có lắng đọng wire loop lan toả nhưng có ít hoặc không tăng sinh cầu thận

Lớp IV-S (A) tổn thương hoạt động: viêm thận lupus tăng sinh ổ lan toả.

Lớp IV-G (A) tổn thương hoạt động: viêm thận lupus tăng sinh toàn bộ lan toả.

Lớp IV-S (A/C) tổn thương hoạt động và mạn tính: viêm thận lupus tăng sinh và xơ ổ lan toả.

Lớp IV-G (A/C) tổn thương hoạt động và mạn tính: viêm thận lupus tăng sinh xơ toàn bộ lan toả.

Lớp IV-S (C) tổn thương mạn tính không hoạt động với sẹo thận: viêm thận lupus xơ ổ lan toả.

Lớp IV-G (C) tổn thương mạn tính không hoạt động với sẹo thận: viêm thận lupus xơ toàn bộ lan toả.

Biểu hiện lâm sàng LN lớp IV thường nặng với protein niệu kiểu thận hư, đái máu kéo dài, hội chứng thận hư kết hợp và thường có suy thận ở các mức độ khác nhau hoặc biểu hiện bằng viêm cầu thận tiến triển nhanh. Tuy nhiên, một số bệnh nhân chỉ biểu hiện lâm sàng thận rất nhẹ rất khó để tiên đoán liên quan. Đây là lớp tổn thương bệnh học thường gặp trong LN ở trẻ em chiếm tỷ lệ cao 38-45% và có tiên lượng xấu, tỷ lệ sống sót thận sau 5 năm 85% [12].

Lớp V: Viêm thận lupus màng

Lắng đọng miễn dịch dưới ngoại mạc ổ hoặc toàn bộ hoặc di chứng hình thái của nó dưới kính hiển vi quang học và miễn dịch huỳnh quang hoặc kính hiển vi điện tử, có hoặc không có sự thay đổi gian mạch.

Viêm thận lupus lớp V có thể xảy ra kết hợp với lớp III hoặc IV trong trường hợp này cả hai sẽ được chẩn đoán.

Viêm thận lupus lớp V cho thấy xơ hóa đang tiến triển.

Bệnh nhân LN lớp V biểu hiện lâm sàng điển hình với protein niệu thường nhiều hoặc hội chứng thận hư (gần 80%) và chức năng thận bình thường. Tiểu máu có thể quan sát trong một số lớn các trường hợp, kèm tăng huyết áp. Tuy nhiên, ngoại trừ xét nghiệm kháng thể kháng nhân dương tính, thay đổi nồng độ C3 thấp, nồng độ anti-ds DNA thấp hoặc bình thường ở hơn 50% bệnh nhân, tỷ lệ cao hơn bệnh nhân dương tính với anti-Smith, anti-ribonuclear protein, và kháng nguyên B hội chứng Sjogren được ghi nhận, thường kết hợp với triệu chứng lâm sàng ngoài thận nhẹ.

Lớp VI: Viêm thận lupus xơ hóa tiến triển

$\geq 90\%$ của tiểu cầu bị xơ hóa toàn bộ không còn hoạt động lại.

Biểu hiện lâm sàng bằng suy thận ở các mức độ khác nhau, thường tiến triển đến suy thận mạn giai đoạn cuối cần phải can thiệp lọc máu hoặc ghép tạng.

^a Chỉ một tỷ lệ tiểu cầu với hoạt động và với các tổn thương xơ.

^b Cho một tỷ lệ tiểu cầu với hoại tử fibrin và/hoặc liềm tế bào.

Chỉ ra và phân độ (nhẹ, trung bình, nặng) teo ống thận, viêm kẽ và xơ hóa, mức độ nghiêm trọng của xơ hóa động mạch hoặc các dạng tổn thương mạch máu khác.

Bảng 1.3: Tóm tắt phân loại viêm thận lupus ISN/RPS năm 2003

Lớp I Viêm thận lupus tổn thương gian mạch tối thiểu
Lớp II Viêm thận lupus tăng sinh gian mạch
Lớp III Viêm thận lupus tăng sinh khu trú (<50% tất cả cầu thận) ^a
Lớp IV Viêm thận lupus lan tỏa ($\geq 50\%$ tất cả cầu thận) ^{a,b} , ổ (IV-S) hoặc toàn bộ (IV-G)
Lớp V Viêm thận lupus màng ^c
Lớp VI Viêm thận lupus xơ hóa tiến triển

^a Phân chia dưới nhóm hoạt động và mạn tính.

^b Phân chia dưới nhóm ổ và toàn bộ

^c Lớp V có thể xảy ra phối hợp với lớp III hoặc IV, trong trường hợp này cả hai sẽ được chẩn đoán.

1.5.2 Chỉ số hoạt động và mạn tính

Chỉ số hoạt động và mạn tính được xây dựng bởi Viện Y tế quốc gia Mỹ và sử dụng điểm bán định lượng dựa trên các hình thái mô học cụ thể đã được sử dụng để hướng dẫn điều trị và đánh giá tiên lượng [51],[46]. Các tổn thương thận hoạt động ban đầu không hữu ích trong dự báo kết quả lâu dài, nhưng chúng cung cấp một hướng dẫn điều trị dựa trên sự hiện diện và mức độ nghiêm trọng của tổn thương hoạt động. Ngược lại, mức độ tổn thương mạn tính (liềm xơ, xơ hóa cầu thận toàn cầu, teo ống thận và xơ hóa mô kẽ) cung cấp liên quan tốt hơn trong dự đoán tiên lượng.

Hội nghị đồng thuận viêm thận lupus ISN/RPS đưa ra các định nghĩa rõ ràng về tổn thương hoạt động và mạn tính (Bảng 1.4).

1.5.3 Tổn thương mô kẽ ống thận

Viêm cầu thận tăng sinh hoạt động thường đi kèm với nhiều mức độ viêm kẽ ống thận khác nhau có hoặc không có lắng đọng phức hợp miễn dịch màng đáy ống thận và mạch máu được phát hiện bằng IF và EM. Thâm nhiễm viêm hoạt động gồm viêm ống thận khu trú kèm theo phù nề mô kẽ và thay đổi thoái hóa tế bào ống thận. Sự khởi đầu của bệnh thận mạn tính được đặc trưng bởi teo ống thận, viêm kẽ mạn tính và xơ hóa mô kẽ, góp phần rất lớn vào suy giảm

chức năng thận và sự tiến triển của viêm thận lupus. Howie et al đã xây dựng chỉ số hình thái tổn thương nhu mô thận mạn tính trong viêm thận lupus, về cơ bản mức độ teo ống thận và xơ hóa mô kẽ giúp ích trong việc dự đoán tiên lượng xấu, không phụ thuộc vào loại tổn thương cầu thận [53].

Bảng 1.4: Tổn thương cầu thận hoạt động và mạn tính [50],[51],[54]

<i>Tổn thương hoạt động</i>
Tăng sinh tế bào nội mạch có hoặc không có bạch cầu xâm nhập và có giảm đáng kể lòng mạch
Vỡ nhân (Karyorrhexis)
Hoại tử dạng tơ huyết
Đứt vỡ màng đáy cầu thận
Liềm tế bào, tế bào hoặc tế bào fibrin
Lắng đọng dưới nội mạc nhìn thấy dưới kính hiển vi quang học có hình quai kim (wireloops)
Lắng đọng miễn dịch trong lòng mạch (huyết khối hyalin)
<i>Tổn thương mạn tính</i>
Xơ hóa cầu thận (ổ, toàn bộ)
Xơ dính
Xơ liềm tế bào

1.6 Phân loại, chẩn đoán cSLE và viêm thận lupus

1.6.1 Tiêu chuẩn chẩn đoán

1.6.1.1 Tiêu chuẩn chẩn đoán SLE của Hội thấp học Mỹ (American College of Rheumatology (ACR))

ACR được xây dựng năm 1971, sửa đổi năm 1982 và sửa đổi bổ sung vào năm 1997 (bảng 1.5) (Hochberg 1997). Tiêu chuẩn chẩn đoán này ra đời nhằm phục vụ cho các nghiên cứu lâm sàng SLE để đảm bảo các trường hợp được báo cáo trong y văn trong thực tế có bệnh [51], [54].

Mặc dù các tiêu chuẩn ACR có thể được sử dụng trong hỗ trợ chẩn đoán nhưng cần phải thận trọng. Các tiêu chuẩn này được xây dựng và sử dụng cho phân loại bệnh nhân có bệnh tiến triển dài ngày, vì vậy có thể bỏ sót những bệnh nhân mắc bệnh giai đoạn sớm hoặc bệnh chỉ giới hạn ở một vài cơ quan.

Bảng 1.5: Tiêu chuẩn chẩn đoán ACR trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống.

STT	Tiêu chuẩn phân loại lupus ban đỏ hệ thống theo ACR	
	Tiêu chuẩn ACR 1982*	Tiêu chuẩn ACR năm 1997***
1	Ban cánh bướm	Ban cánh bướm
2	Ban lupus dạng đĩa	Ban lupus dạng đĩa
3	Nhạy cảm với ánh sáng	Nhạy cảm với ánh sáng
4	Loét da niêm mạc mũi và miệng	Loét da niêm mạc mũi và miệng
5	Viêm khớp không hoại tử	Viêm khớp không hoại tử
6	Viêm thận - Protein niệu kéo dài > 0,5g/l - Trụ tế bào	Viêm thận - Protein niệu kéo dài > 0,5g/l - Trụ tế bào
7	Bệnh não** - Co giật - Rối loạn tâm thần	Bệnh não** - Co giật - Rối loạn tâm thần
8	Tràn dịch màng phổi hoặc màng tim	Tràn dịch màng phổi hoặc màng tim
9	Rối loạn huyết học: Thiếu máu huyết tán tăng hồng cầu lưới hoặc giảm bạch cầu <4000/mm ³ hoặc giảm lympho bào <1500/mm ³ hoặc giảm tiểu cầu <100.000/mm ³	Rối loạn huyết học: Thiếu máu huyết tán tăng hồng cầu lưới hoặc giảm bạch cầu <4000/mm ³ hoặc giảm lympho bào <1500/mm ³ hoặc giảm tiểu cầu <100.000/mm ³
10	Các tác nhân miễn dịch dương tính** - Anti-DsDNA hoặc - Kháng thể kháng Sm hoặc - Tế bào LE (Hargraves) dương tính hoặc - Phản ứng dương tính giả với giang mai (VDRL dương tính), ít nhất 6 tháng, xác định vi khuẩn <i>Treponema pallidum</i> không hoạt động	Các kháng thể tự miễn dương tính** - Anti-DsDNA hoặc - Kháng thể kháng Sm hoặc - Biểu hiện dương tính với kháng thể antiphospholipid dựa trên: + IgG hoặc IgM Anticardiolipin Antibodies + Lupus Anticoagulant (kháng thể LE) + Phản ứng dương tính giả với giang mai ít nhất 6 tháng, xác định vi khuẩn <i>Treponema pallidum</i> không hoạt động
11	Kháng thể kháng nhân dương tính	Kháng thể kháng nhân dương tính

ACR: American College of Rheumatology; LE: Lupus Erythematosus; **Bất cứ mục nào dương tính đều được cho là một tiêu chuẩn.

Tư liệu lấy từ *Tan EM, Cohen AS, Fries JF và cs: Tiêu chuẩn phân loại lupus đỏ hệ thống sửa đổi năm 1982, *Arthritis Rheum* 25:1271-1277, 1982; và ***Hochberg MC: Tiêu chuẩn cập nhật và sửa đổi phân loại lupus đỏ hệ thống theo Hội thảo học Mỹ, *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997 (trích dẫn từ [2],[26]).

Như vậy, mặc dù tiêu chuẩn này có độ nhạy tốt (> 85%) và độ đặc hiệu cao (> 95%) trong xác định bệnh, nhưng độ nhạy này sẽ kém hơn trong giai

đoạn sớm của bệnh. Một số hệ thống cơ quan biểu hiện rất nhiều triệu chứng, ví dụ các biểu hiện da và niêm mạc, đại diện với bốn tiêu chuẩn (nhạy cảm ánh sáng, ban cánh bướm, tổn thương dạng đĩa, và loét miệng) [2],[26],[37].

1.6.1.2 Tiêu chuẩn phân loại SLICC 2012 trong bệnh SLE

Bảng 1.6: Tiêu chuẩn phân loại SLICC 2012 trong bệnh SLE

Tiêu chuẩn chẩn đoán cần: ≥ 4 tiêu chuẩn (ít nhất 1 tiêu chuẩn lâm sàng và 1 tiêu chuẩn miễn dịch)	
Tiêu chuẩn lâm sàng	Tiêu chuẩn miễn dịch
(1) Lupus da cấp tính hoặc bán cấp (2) Lupus da mạn tính (3) Loét miệng HOẶC loét mũi (4) Rụng tóc không sẹo (5) Viêm khớp liên quan đến 2 hoặc nhiều khớp (6) Viêm thanh mạc (Serositis) (7) Viêm thận (8) Tổn thương thần kinh (9) Thiếu máu tan máu (10) Giảm bạch cầu (11) Giảm tiểu cầu ($<100.000/mm^3$)	(1) Kháng thể kháng nhân (KTKN) (2) Kháng thể Anti-dsDNA (3) Kháng thể Anti-Sm (4) Kháng thể anti-phospholipid (5) Bổ thể thấp (C3, C4, hoặc CH50) (6) Test Coombs trực tiếp (trong trường hợp không có thiếu máu)
Hoặc sinh thiết thận xác định viêm thận lupus theo phân loại ISN/RPS 2003 + hiện diện kháng thể tự miễn	
SLICC Systemic Lupus International Collaborating Clinics	
Các định nghĩa các tiêu chuẩn lâm sàng và miễn dịch được mô tả trong phần phụ lục 3	
<i>Petri, M et al. Arthritis and Rheumatism. Aug 2012[55]</i>	

Tất cả các tiêu chuẩn trong tiêu chuẩn phân loại ACR được đánh giá như nhau, không có bất kỳ tiêu chuẩn riêng nào có độ nhạy hay độ đặc hiệu hơn. Các nghiên cứu đã chứng minh và bằng kinh nghiệm cho thấy các tiêu chuẩn như bằng chứng khách quan của bệnh thận (protein niệu có ý nghĩa, tế bào nước tiểu hoạt động hoặc sinh thiết thận với các bằng chứng của viêm thận lupus), phát ban dạng đĩa, và giảm tế bào máu rất hữu ích trong thiết lập chẩn đoán lupus hơn các tiêu chuẩn khác.

1.6.2 Chẩn đoán SLE và viêm thận lupus

1.6.2.1 Chẩn đoán xác định SLE

Chẩn đoán xác định bệnh lupus đòi hỏi tập hợp các triệu chứng của bệnh nhân, thăm khám lâm sàng, và kết quả của các xét nghiệm chẩn đoán. Chẩn đoán xác định SLE hiện nay dựa vào 2 tiêu chuẩn phân loại ACR và SLICC.

Chẩn đoán xác định SLE dựa vào tiêu chuẩn ACR:

Bệnh nhân được chẩn đoán cSLE khi có đủ hoặc nhiều hơn 4 tiêu chuẩn theo tiêu chuẩn phân loại SLE của Hội thập học Mỹ (Bảng 1.5) [2],[26]. cSLE không điển hình là bệnh nhân có một số các triệu chứng gợi ý bệnh lupus ban đỏ, nhưng không đủ tiêu chuẩn theo kinh nghiệm lâm sàng hoặc theo tiêu chuẩn phân loại SLE của ACR (<4/11 tiêu chuẩn). Những bệnh nhân này thường chỉ xuất hiện một hoặc hai trong số các tiêu chuẩn ACR và các biểu hiện khác không nằm trong các tiêu chuẩn phân loại.

Chẩn đoán xác định SLE dựa vào tiêu chuẩn SLICC:

Chẩn đoán xác định SLE khi bệnh nhân có ≥ 4 tiêu chuẩn (ít nhất 1 tiêu chuẩn lâm sàng và 1 tiêu chuẩn miễn dịch) (bảng 1.5) hoặc sinh thiết thận xác định viêm thận lupus theo phân loại ISN/RPS 2003 + hiện diện kháng thể tự miễn [55]

1.6.2.2 Chẩn đoán viêm thận lupus:

Chẩn đoán xác định viêm thận lupus khi bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng tổn thương thận (thuộc 6 nhóm đã mô tả trong phần triệu chứng lâm sàng thận) kèm theo xét nghiệm:

- Protein niệu thận hư: Protein niệu ≥ 3 g/ngày/1,73m² hoặc Tỷ lệ protein/creatinin niệu (Up/c) $\geq 0,2$ g/mmol.

- Protein niệu ít hơn kiểu thận hư: Protein niệu $\geq 0,3$ g/ngày/1,73m² hoặc Up/c $\geq 0,02$ g/mmol.

- Đái máu đại thể.

- Xét nghiệm cận nước tiểu dương tính: >5 hồng cầu/vi trường, >5 bạch cầu /vi trường mà không có nhiễm trùng, trụ hồng cầu hay trụ bạch cầu.

- Tăng huyết áp.
- Mức lọc cầu thận giảm (<90 ml/phút/1,73m²).
- Suy thận cấp.

- Nghi ngờ viêm thận lupus: Bệnh nhân có viêm thận + không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán lupus, nhưng sinh thiết thận có lắng đọng đầy đủ các phức hợp miễn dịch (fullhouse) thì vẫn được chẩn đoán viêm thận lupus.

Bệnh nhân viêm thận lupus cần chẩn đoán phân biệt với các viêm cầu thận khác như: viêm cầu thận sau nhiễm trùng (liên cầu khuẩn, tụ cầu, viêm nội tâm mạc bán cấp do vi khuẩn, hoặc viêm gan virus C), viêm cầu thận tăng sinh màng, hoặc viêm mạch thận (liên quan đến ANCA hoặc anti-GBM) ...[2],[26],[37],[56]

1.7 Biện chứng, tiên lượng trong bệnh SLE và viêm thận lupus

Ngoài đợt bột phát bệnh nặng và biến chứng do thuốc, biến chứng làm tăng tỷ lệ tử vong SLE cần đề cập đến là nhiễm trùng và hội chứng kích hoạt các đại thực bào.

1.7.1 Nhiễm trùng

Nhiễm trùng: Nhiễm khuẩn chiếm 20-55% các ca tử vong ở bệnh nhân SLE. Bệnh nhân SLE thường bị suy giảm miễn dịch do rối loạn chức năng miễn dịch nội sinh; do sử dụng corticosteroid liều cao và thuốc ức chế miễn dịch khác kéo dài. Bệnh nhiễm trùng trên SLE rất đa dạng bao gồm nhiễm trùng do vi khuẩn, lao, virus, nấm, và ký sinh trùng, với các vị trí nhiễm trùng phổ biến là đường hô hấp, đường tiết niệu, và thần kinh trung ương. Các yếu tố nguy cơ nhiễm trùng gồm lupus hoạt động về lâm sàng và/hoặc huyết thanh học, tổn thương cơ quan chính (đặc biệt là thận và phổi), giảm bạch cầu lympho, giảm bạch cầu trung tính kéo dài (<1000 / mm³), giảm albumin máu, liều cao GC (cứ tăng prednisone mỗi 10 mg/ngày làm tăng 11 lần nguy cơ nhiễm trùng nghiêm trọng), và sử dụng trong 6 tháng gần đây thuốc gây độc

tế bào (đặc biệt là azathioprine và cyclophosphamide). Chẩn đoán phân biệt đợt cấp lupus cần điều trị ức chế miễn dịch với nhiễm trùng là một thách thức trong chẩn đoán và điều trị [57],[58].

1.7.2 Theo dõi lâu dài (Tiên lượng)

Các nghiên cứu cho thấy bệnh nhân SLE thường không đạt được sự thuyên giảm không dùng thuốc lâu dài và nhiều bệnh nhân bị bệnh thể hoạt động kéo dài đòi hỏi phải sử dụng thuốc ức chế miễn dịch dài ngày [27],[49]. Tỷ lệ tái phát ước tính 0,65 cho mỗi bệnh nhân-năm theo dõi. Bệnh nhân cSLE càng trẻ tuổi lúc chẩn đoán thì càng mắc bệnh nặng hơn người lớn bị SLE, và dễ bị tổn thương cơ quan mạn tính do bệnh hoặc do điều trị [2]. Người không phải da trắng, đặc biệt là người Mỹ gốc Phi (hay Caribe gốc phi) hoặc người gốc Tây Ban Nha, thường có tiên lượng xấu hơn [59].

1.7.3 Tử vong:

Tỷ lệ tử vong giảm đáng kể trong hai thập kỷ qua, với tỷ lệ sống còn 10 và 15 năm vượt quá 85%. Tuy nhiên, với tuổi trung bình khởi phát bệnh khoảng 12 tuổi, điều này có nghĩa đến tuổi 22-27 tuổi lên đến 15% bệnh nhân tử vong cSLE [2],[27],[49]. Nguyên nhân tử vong trong vài năm đầu tiên của bệnh phần lớn do biến chứng nhiễm trùng, ESRD hoặc đợt lupus bùng phát nghiêm trọng, trong khi tỷ lệ tử vong về sau chủ yếu là do bệnh tim mạch[26].

1.8 Điều trị viêm thận lupus ở trẻ em

Viêm thận Lupus (LN) là một trong những biểu hiện lâm sàng chính, xác định mức độ trầm trọng và tiên lượng lupus ban đỏ (SLE) ở trẻ em. Vì vậy, trẻ em bị viêm thận lupus cần điều trị sớm, kịp thời để bảo vệ thận làm chậm tiến triển đến tổn thương mạn tính [16],[60]. Đồng thời, tránh điều trị thuốc ức chế miễn dịch quá mức và không cần thiết có thể làm tăng tác dụng phụ, tăng nguy cơ nhiễm trùng nặng và khối u ác tính về sau [2],[29].

Các thập kỷ qua đã chứng kiến một số lượng chưa từng có các thử nghiệm lâm sàng lớn về lupus. Hướng dẫn lâm sàng điều trị viêm thận lupus gần đây đã được công bố bởi nhóm nghiên cứu SLE Hà Lan [61], Hiệp hội thấp học Mỹ (American College of Rheumatology _ACR) , và Hiệp hội liên hiệp châu Âu về bệnh thấp khớp và thận - Lọc máu và ghép tạng châu Âu (the joint European League against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant AsERA-EDTA) [62], KDIGO , Cochrane 2012 [63] và tổ chức Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) 2014. Các đề xuất hướng dẫn điều trị viêm thận lupus nên cá nhân hóa dựa vào các yếu tố như chủng tộc/dân tộc, mức độ nghiêm trọng về lâm sàng tổn thương thận (hội chứng thận hư kết hợp, suy thận cấp), biểu hiện lupus ngoài thận, và các đợt tiến triển trước đó của bệnh. Tuy nhiên, sinh thiết thận vẫn được chấp nhận như là tiêu chuẩn vàng để đánh giá mức độ hoạt động của thận và hướng dẫn điều trị bệnh nhân [14],[16],[17].

1.8.1 Điều trị viêm thận lupus dựa vào phân loại ISN/RPS

Điều trị viêm thận lupus dựa vào phân loại ISN/RPS gồm sáu lớp LN (bảng 1.2). Mặc dù tổn thương MBH có thể diễn biến thay đổi từ lớp này sang lớp khác trước hoặc trong quá trình điều trị, tuy nhiên tổn thương MBH ban đầu xác định phác đồ điều trị và tiên lượng bệnh [14],[16],[17],[62],[64].

Điều trị viêm thận lupus lớp I và II

LN lớp I và II là loại tổn thương LN ít nghiêm trọng hoặc chỉ cần điều trị corticosteroid đường uống, không cần kết hợp thêm các thuốc ức chế miễn dịch khác ngoại trừ có tổn thương đa cơ quan. Tuy nhiên, vì bệnh luôn có nguy cơ tiến triển nặng hơn nên bệnh nhân phải được theo dõi cẩn thận.

Điều trị viêm thận lupus lớp V

LN lớp V hoặc màng thường kết hợp với các tổn thương tăng sinh, trong trường hợp này phác đồ điều trị tương tự như tổn thương lớp III hoặc IV. LN màng đơn thuần (Lớp V) ít phổ biến và cũng có tiên lượng tốt hơn so với các tổn thương tăng sinh. Điều trị LN màng đơn thuần vẫn còn nhiều tranh cãi, vì suy giảm chức năng thận thường chậm hơn và tiên lượng lâu dài tốt hơn so với lớp III hoặc IV. LN màng thường đi kèm với protein niệu kiểu thận hư, làm tăng nguy cơ huyết khối tắc mạch và biến chứng tim mạch. Corticosteroid vẫn còn là thuốc chính trong điều trị trong LN màng, mặc dù kết quả vẫn chưa được chứng minh bằng thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đối chứng. Đa số các hiệp hội và hội nghị đồng thuận tán đồng bệnh nhân LN màng có protein niệu cao ($> 1\text{g}/24\text{ giờ}$) cần kết hợp thêm với thuốc UCMD khác, tuy nhiên hiệu quả trên các nghiên cứu đối chứng còn rất hiếm. Điều trị dẫn nhập và duy trì LN màng bằng IVCYC, MMF, và AZA có kết quả tốt, nhưng cyclosporine A, tacrolimus cũng có hiệu quả tương tự và ít độc tính hơn [65]. ACR đề nghị kết hợp prednisone ($0,5\text{ mg/kg/ngày}$) và MMF ($2\text{-}3\text{ g/ngày}$) cho dẫn nhập ở bệnh nhân LN màng đơn thuần và có protein niệu kiểu thận hư [66]. Phác đồ điều trị LN màng đơn thuần ở trẻ em theo Marks và Sng khuyến cáo điều trị phụ thuộc vào protein niệu, nếu protein $< 1\text{g/ngày}$, điều trị các triệu chứng cơ bản ngoài thận kết hợp thuốc giảm protein niệu ACEI hoặc ARB. Nếu protein niệu kéo dài $> 1\text{g/ngày}$ sử dụng corticosteroid (tĩnh mạch hoặc uống) phối hợp với các thuốc UCMD khác (IVCYC, hoặc MMF hoặc MMF + CSA) tùy theo đáp ứng bệnh nhân [16],[67],[68].

Điều trị viêm thận lupus lớp VI

LN xơ hóa tiên tiến (lớp VI) đặc trưng bởi xơ hóa toàn bộ hơn 90% toàn bộ cầu thận và thường biểu hiện suy thận giai đoạn cuối cần phải can thiệp lọc máu và ghép thận, thuốc ức chế miễn dịch không hữu ích cho những bệnh nhân này ngoại trừ điều trị các triệu chứng ngoài thận [16],[17].

Điều trị viêm thận lupus tăng sinh (lớp III và IV)

Viêm cầu thận lupus tăng sinh khu trú hoặc lan tỏa (LN lớp III và IV) là một loại phổ biến nhất của LN trẻ em với biểu hiện tổn thương thận nặng, tiên lượng gần và xa đều xấu, đòi hỏi phải điều trị sớm và tích cực hơn. Phần lớn các tác giả, hiệp hội và hội nghị đồng thuận đều thống nhất điều trị LN tăng sinh thành hai giai đoạn: điều trị dẫn nhập để kiểm soát hoạt động bệnh bằng cách tạo nên sự thuyên giảm bệnh hoặc ít nhất hạn chế tiến triển bệnh; điều trị duy trì sau khi đạt được thuyên giảm để tránh tái phát và kiểm soát bệnh bằng cách hạn chế tình trạng viêm, tổn thương [16],[69].

1.8.2 Điều trị viêm thận lupus tăng sinh (lớp III và IV)

1.8.2.1 Điều trị dẫn nhập (tấn công)

Điều trị dẫn nhập là kiểm soát hoạt động bệnh với một điều trị ngắn hạn của thuốc UCMD liều cao (bảng 1.7). Mặc dù đã có một số phác đồ điều trị dẫn nhập được chấp nhận rộng rãi, nhưng phương pháp tiếp cận điều trị giữa các bác sĩ lâm sàng khác nhau. Điều trị thường cá nhân hóa và thiết kế tùy theo các mức độ nghiêm trọng của bệnh (biểu hiện lâm sàng như suy thận, protein niệu kiểu thận hư.. và tổn thương mô bệnh học như viêm tế bào, hoại tử...), các yếu tố kinh tế xã hội, chủng tộc và kinh nghiệm của bác sĩ [16],[49].

Hai phác đồ đang được sử dụng rộng rãi trên thế giới trong điều trị dẫn nhập là phối hợp prednisolone với hoặc cyclophosphamide tĩnh mạch (phác đồ NIH/Euro-Lupus) hoặc mycophenolate morfetil.

Các thuốc khác được liệt kê trong bảng 1.7 thường sử dụng trong lupus kháng trị, tuy nhiên kết quả vẫn còn nhiều tranh cãi về hiệu quả cũng như tác dụng phụ ở trẻ em.

Bảng 1.7: Điều trị dẫn nhập (tấn công) cho LN trẻ em

Thuốc	Liều đề nghị
Corticosteroids	
Methyl prednisolon tĩnh mạch	1g/1,73 m ² DTCT (tối đa 1g) trong 3 ngày liên tục, sau đó đánh giá và lặp lại hàng tháng
Prednisolon uống	1-2 mg/kg, tối đa 60 mg/ngày giảm dần đến liều thấp 0,3mg/kg/ngày
Thuốc ƯCMD khác	
Cyclophosphamide (CYC) uống (hiện nay ít sử dụng do nhiều tác dụng phụ)	1- 3 mg/kg/ngày
Phác đồ NIH (IVCYC liều cao)	0,5-1 g/m ² /liều hàng tháng trong 6 tháng, sau đó mỗi 3 tháng trong 18-24 tháng
Phác đồ Euro-Lupus (IVCYC liều thấp)	0,5/m ² /liều mỗi 2 tuần trong 3 tháng, sau đó mỗi 3 tháng trong 18-24 tháng
Mycophenolate mofetil (MMF) uống	0,6-1,2 g/m ² /ngày, tối đa 3 g/ngày chia 2 lần
Rituximab (RTX)	350-750 mg/m ² /liều, truyền TM 1-2 tuần/liều, X 2 đến 12 liều
Cyclosporin A (CZA) uống	3-5 mg/kg/ngày chia 2 lần
Liệu pháp mizoribine uống ngắt quãng	5-10 mg/kg/ngày, tối đa 500 mg, mỗi 2 tuần trong 12-24 tháng
Azathioprine (AZA) uống	2-2,5 mg/kg/ngày
Điều trị khác	
Intravenous immunoglobulin (IVIG)	2g/kg tối đa 70g/ngày mỗi 4-6 tuần
Trao đổi huyết tương	5 to 10 trao đổi huyết tương
Ghép tế bào gốc	Đang nghiên cứu ở người lớn

1.8.2.2 Điều trị duy trì

Điều trị duy trì LN sử dụng phác đồ thuốc ức chế miễn dịch dài ngày hơn nhưng với liều thấp hơn (Bảng 2.11). Mục đích của điều trị duy trì là duy trì thuyên giảm, kiểm soát hoạt tính bệnh, giảm thiểu tái phát bệnh, và ngăn chặn tiến triển đến tổn thương xơ mạn tính, đồng thời hạn chế độc tính ngắn hạn và lâu dài của thuốc [16],[17]. Tuy nhiên, chọn lựa phác đồ và thời gian điều trị duy trì trong LN nặng, kháng trị vẫn còn nhiều tranh cãi.

Bảng 1.8: Điều trị duy trì viêm thận lupus ở trẻ em

Thuốc	Liều đề nghị
Prednisolone uống	10-15 mg/ngày hoặc cách nhật (khi có thể)
Azathioprine (AZA) uống	2-2,5 mg/kg/ngày
Mycophenolate mofetil (MMF) uống	0,6-1,2 g/m ² /ngày, tối đa 3 g/ngày chia 2 lần
Hydroxychloroquine uống	4-6 mg/kg/ngày (tối đa 10 mg/kg/day)

Điều trị duy trì LN nặng nên tiếp tục ít nhất 2-3 năm và có thể vô thời hạn trong nhiều trường hợp. Điều trị corticosteroid liều thấp hàng ngày hoặc cách ngày trong nhiều năm là cần thiết. Azathioprine được sử dụng rộng rãi trong điều trị duy trì của SLE trẻ em. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, MMF nổi lên như một thuốc có hiệu quả và an toàn hơn AZA trong điều trị duy trì, với tỷ lệ sống sót không biến chứng cao hơn ở bệnh nhân người lớn và trẻ em [16],[17],[70],[71]

Nhiều trung tâm trước đây sử dụng cyclophosphamide tĩnh mạch, nhưng hiện nay MMF uống được ưu tiên sử dụng trong điều trị dẫn nhập và duy trì cho trẻ bị SLE và LN. Tuy nhiên, azathioprine và MMF, đều là tác nhân kháng tăng sinh, được sử dụng có hiệu quả và an toàn trong điều trị duy trì. Theo ý kiến của nhiều chuyên gia, hiệp hội và hội nghị đồng thuận, trẻ em bị SLE và LN nặng, cần phải điều trị duy trì dài ngày với corticosteroid và azathioprine hoặc MMF.

1.9 Các vấn đề hiện tại và phương hướng nghiên cứu về SLE và viêm thận lupus ở trẻ em ở các nước trên thế giới

1.9.1 Dịch tễ học

Rất nhiều công trình nghiên cứu về dịch tễ học ở các nước phát triển cố gắng chứng minh tỷ lệ mới mắc, hiện mắc ở các chủng tộc khác nhau, tỷ lệ Nữ/Nam, tuổi mắc bệnh [3],[11],[12],[13],[15],[40],[41],[42]. Tỷ lệ SLE khởi phát ở trẻ em 0,36 - 2,5/100.000, tỷ lệ hiện mắc khoảng 1,89-25,7/100.000. Trong đó trẻ em châu Á, châu Phi và châu đại dương có khuynh hướng mắc bệnh cao hơn so với trẻ da trắng (châu Âu). Tỷ lệ nữ/nam thay đổi tùy nghiên cứu nhưng khoảng 5-9/1, nghiên cứu có tuổi mắc bệnh càng thấp tỷ lệ nam/nữ càng thấp.

Ở các nước đang phát triển rất ít công trình nghiên cứu công bố tỷ lệ hiện mắc, mới mắc. Chỉ có các nghiên cứu công bố về tuổi mắc bệnh, tỷ lệ Nữ/Nam trên nhóm đối tượng nghiên cứu nhỏ của một vùng, không thể hiện được yếu tố về dịch tễ học của quần thể [60],[72]. Ở Việt Nam, các nghiên cứu về SLE trẻ em rất ít, các nghiên cứu với số lượng bệnh nhân của một bệnh viện, vì vậy không thể công bố về tỷ lệ mới mắc và hiện mắc. Chỉ thống kê được tuổi khởi phát bệnh, tỷ lệ Nữ/Nam [21],[22],[23],[24],[25]. Cần có nghiên cứu trên phạm vi rộng hơn để công bố tỷ lệ hiện mắc bệnh, mới mắc của nước ta, so sánh với các nước trong khu vực và thế giới.

1.9.2 Lâm sàng và xét nghiệm

Các biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm, chỉ số hoạt động được thể hiện trong hầu hết các nghiên cứu trên thế giới, kể cả các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam. Các báo cáo này công bố tỷ lệ xuất hiện các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm về huyết học, sinh hóa và miễn dịch; các chỉ số hoạt động bệnh SLEDAI, BILAG...[12],[13],[22],[23],[24],[60],[73].

Bảng 1.9: Tóm tắt các dấu ấn sinh học và ứng dụng trong viêm thận lupus ở trẻ em.

Dấu ấn sinh học (Biomarker)	Bệnh phẩm	Phương pháp phát hiện	Mức độ liên quan đến LN trẻ em	TLTK
Albumin	Nước tiểu	ELISA	Thực hành lâm sàng chuẩn	[75–79]
Hồng cầu, bạch cầu	Nước tiểu	Soi tế bào	Thực hành lâm sàng chuẩn	[71–73]
C3/C4 complement level	Máu	ELISA	Thực hành lâm sàng chuẩn	[58–62]
Anti-dsDNA antibodies	Máu	ELISA	Thực hành lâm sàng chuẩn	[54–57]
APRIL	Máu	ELISA	Trung bình	[94]
TWEAK	Nước tiểu	ELISA	Cao	[109–114]
MCP-1	Nước tiểu	qRT-PCR; ELISA	Trung bình	[118–122]
RANTES/CD4+ T cells	Nước tiểu	ELISA; FACS	Trung bình	[127,128]
VCAM-1	Nước tiểu	ELISA; qRT-PCR	Trung bình	[132]
NGAL	Nước tiểu	ELISA	Cao – ngưỡng giá trị đã tìm thấy	[133–139]
miRNAs	Nước tiểu; PBMCs	qRT-PCR; hybridization; NGS	Cao	[146–153]

Ghi chú: ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; FACS: Fluorescence-activated cell sorting; LN: Lupus nephritis; NGS: Next-generation sequencing; PBMC: Peripheral blood mononuclear cell; qRT-PCR: Quantitative real-time polymerase chain reaction.

Trích dẫn từ Goilav [74],[75]

Vì tổn thương thận có giá trị rất lớn trong tiên lượng bệnh SLE, nên hiện nay các nghiên cứu tập trung phát hiện các dấu ấn sinh học giúp chẩn đoán sớm tổn thương thận, mức độ nặng viêm thận và tiên lượng viêm thận lupus. Ngoài các dấu ấn sinh học đã được sử dụng trong lâm sàng, được nghiên cứu rất nhiều trong những năm gần đây như: Protein niệu, hồng cầu niệu, anti-DsDNA, C3 và C4, các dấu ấn sinh học mới dựa trên cơ chế bệnh sinh như: kháng thể C1q, BAFF, APRIL, TWEAK, MCP-1, RANTES/CD4+ T cells, VCAM-1, NGAL, miRNAs trong máu và nước tiểu đang được nghiên cứu (bảng 1.10). Tuy nhiên các nghiên cứu về các dấu ấn sinh học mới chủ yếu được tiến hành ở người lớn, cần có các nghiên cứu được tiến hành ở trẻ em vì đáp ứng sinh học ở trẻ em có thể khác so với người lớn.

1.9.3 Tổn thương mô bệnh học thận và liên quan

Các nghiên cứu về MBH thận công bố phân bố về các lớp MBH thận, liên quan giữa lâm sàng và MBH thận, việc ứng dụng phân loại trong chẩn

đoán và điều trị. Các nghiên cứu đều thống nhất tỷ lệ tổn thương lớp IV cao nhất chiếm từ 40-70% tùy nghiên cứu. Liên quan lâm sàng và MBH còn nhiều tranh cãi, tuy nhiên các tác giả thống nhất lớp tăng sinh phối hợp với biểu hiện lâm sàng nặng: tăng huyết áp, HCTH, suy thận, protein khoảng thận hư, giảm C3, C4 nặng và thường có viêm tế bào [7],[12],[13],[76],[77],[78]. Tuy nhiên lớp tăng sinh có thể biểu hiện lâm sàng rất nhẹ, chỉ có bất thường nước tiểu nên đa số các tác giả khuyến cáo nên sinh thiết thận ở tất cả các bệnh nhân có tổn thương thận [2],[26],[27],[37],[79]. Các nghiên cứu cũng cho thấy việc áp dụng phân loại MBH thận vào chẩn đoán và điều trị giúp chẩn đoán và điều trị sớm để bảo vệ thận chậm tiến triển đến tổn thương mạn tính. Đồng thời, tránh điều trị quá mức và không cần thiết với các tác nhân ức chế miễn dịch có thể gây tăng tác dụng phụ, tăng nguy cơ nhiễm trùng nặng và khối u ác tính về sau [2],[26]

Các nghiên cứu mới nhất về MBH chủ yếu về sự đồng thuận trong phân tích, đánh giá và áp dụng các phân loại MBH thận, đặc biệt là phân loại ISN/RPS năm 2003. Hiệu quả của phân loại ISN/RPS có thể phân tích từ nhiều khía cạnh; so sánh với các phân loại của WHO trước đó, giá trị tiên lượng và liên quan với lâm sàng, điểm yếu của nó, cuối cùng sự cần thiết phải sửa đổi phân loại để đáp ứng với những phát hiện mới về cơ chế bệnh sinh.

Tính ưu việt của việc phân loại ISN/RPS so với các phân loại của WHO trước đó đã được chứng minh rõ ràng trên một số nghiên cứu [52],[80],[81]. Nghiên cứu lớn nhất so sánh hai phân loại của Furness và Taub cho thấy phân loại ISN/RPS có đồng thuận cao hơn đáng kể (0.44 so với 0.53, $p < 0.002$) [80].

Về giá trị tiên lượng và tiên đoán của phân loại ISN/RPS, các nghiên cứu đã cho những kết quả trái ngược nhau nhiều hơn [82],[83]. Đặc biệt liên quan đến nghiên cứu so sánh giữa các lớp III và IV, các tổn thương hoạt động và

mạn tính, và dưới lớp của lớp IV. Đây chính là điểm mà sự đồng thuận tương đối kém trong nghiên cứu [84].

Những điểm yếu chính của phân loại mới là quá nhấn mạnh đến tổn thương cầu thận, thiếu phối hợp với tổn thương mạch máu và kẽ ống thận, đưa cả hai tổn thương hoạt động và mạn tính vào các lớp tương tự [83],[85].

Như vậy, phân loại mới ISN/RPS 2003 có những điểm mạnh và điểm yếu, đã đến lúc cần xem xét lại việc phân loại dựa vào các dữ liệu mới đã tích lũy được từ các nghiên cứu về phân loại này. Thay vì tạo ra các lớp trong phân loại này, các biểu hiện mô bệnh học cụ thể có giá trị tiên lượng độc lập, các thông số lâm sàng, xét nghiệm tại thời điểm sinh thiết hoặc theo dõi, nên liệt kê và tính điểm tương tự như cách tính điểm trong phân loại của WHO về bệnh lý ác tính bạch huyết hoặc bệnh thận IgA [83],[86]. Cần có các đánh giá cụ thể về các thương tổn kẽ ống thận, mạch máu và tính điểm trong phân loại để nâng cao hơn nữa giá trị tiên lượng của các lược đồ phân loại. Các định nghĩa về các tổn thương mô bệnh học, đặc biệt liên quan đến chỉ số hoạt động và mạn tính cũng nên đưa vào cách tính điểm. Do tính chất không đồng nhất về tổn thương thận trên mẫu sinh thiết thận như IgAN, nên đã đến lúc sử dụng cùng chiến lược và cách tiếp cận để phân loại LN như trong cách phân loại bệnh thận IgA [83]

Tóm lại, phân loại mới ISN/RPS 2003 về LN dường như đã đạt được nhiều mục tiêu và được sử dụng trên toàn thế giới với những điểm mạnh và hạn chế. Tuy nhiên, đã đến lúc xem xét lại việc phân loại dựa trên các bằng chứng tích lũy từ các nghiên cứu và dữ liệu mới phát hiện về cơ chế bệnh sinh của bệnh này.

1.9.4 Chẩn đoán SLE và viêm thận lupus

Tiêu chuẩn phân loại ACR được sử dụng trên toàn thế giới trong chẩn đoán và nghiên cứu bệnh SLE. Tuy nhiên sau hơn 30 năm sử dụng, tiêu chuẩn phân loại ACR hiện tại có một số nhược điểm như: (1) các tiêu chuẩn lâm sàng, có trùng lặp về tiêu chuẩn lupus da cao (như ban cánh bướm và nhạy cảm ánh sáng) và không đưa vào nhiều biểu hiện lupus da khác; thiếu nhiều biểu hiện thần kinh SLE; và sự cần thiết phải sử dụng tiêu chuẩn mới trong định lượng protein nước tiểu. (2) Tiêu chuẩn miễn dịch thiếu tiêu chuẩn bổ thể thấp, thiếu tiêu chuẩn mới về kháng thể kháng phospholipid. (2) Bệnh nhân mặc dù được chẩn đoán SLE nhưng không có bất kỳ tiêu chí miễn dịch (dù SLE là bệnh qua trung gian tự kháng thể). Vì vậy trên thực tế chẩn đoán và nghiên cứu lâm sàng SLE thường yêu cầu có thêm tiêu chuẩn về sự hiện diện của một tự kháng thể SLE khi thu thập bệnh nhân để tối ưu hóa khả năng chẩn đoán và điều trị ức chế miễn dịch. Cuối cùng, sinh thiết khẳng định viêm thận do SLE (có sự hiện diện của kháng thể lupus) nên xem như là tiêu chuẩn lâm sàng "đơn độc"[2],[87].

Để giải quyết các hạn chế trong tiêu chuẩn phân loại ACR, nhóm hợp tác lâm sàng quốc tế về lupus (SLICC) mới đây đã xây dựng phiên bản tiêu chuẩn phân loại SLE mới để giải quyết nhiều vấn đề phát sinh từ tiêu chuẩn phân loại ACR năm 1982 [55].

Đến nay có rất nhiều nghiên cứu so sánh 2 phân loại về độ nhạy, độ đặc hiệu sử dụng trong chẩn đoán và nghiên cứu [55],[87],[88]. Nghiên cứu so sánh giữa 2 phân loại SLICC và ACR của Petri et al (2012) cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của từng tiêu chuẩn phân loại liên quan đến độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán SLE. Phân loại SLICC có độ nhạy cao hơn (97% so với 83%, $p < 0,0001$) so với phân loại hiện hành ACR (1997), nhưng độ đặc hiệu

kém hơn (84% so với 96%, $p < 0,0001$). Nhìn chung, phân loại SLICC thực hiện chẩn đoán tốt hơn và để lọt chẩn đoán ít hơn 12 bệnh nhân so với phân loại ACR. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các phân loại không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,24$) [55]. Tuy có nhiều ưu điểm hơn so với phân loại ACR nhưng độ đặc hiệu của SLICC thấp hơn, vì vậy sẽ dễ chẩn đoán nhầm hơn, đó chính là lý do cho đến nay tiêu chuẩn phân loại ACR vẫn được sử dụng phổ biến trong chẩn đoán và nghiên cứu về SLE [12],[73],[76],[77],[89].

1.9.5 Điều trị

1.9.5.1 Thuốc UCMD sẵn có hiện nay

Trên thế giới hiện nay có rất nhiều nghiên cứu về các khía cạnh trong điều trị viêm thận lupus bao gồm các thuốc đang được sử dụng và các thuốc sinh học, các khía cạnh trong nghiên cứu điều trị viêm thận lupus bao gồm:

- Điều trị dựa vào kết quả MBH thận, biểu hiện lâm sàng nặng tại thận (HCTH, suy thận, viêm cầu thận tiến triển nhanh) và ngoài thận (biểu hiện thần kinh, huyết học), theo chủng tộc (da đen thường có nguy cơ tổn thương thận nặng và tiên lượng xấu)...[2],[44]

- Phác đồ IVMP (liều pháp xung) 1000mg/1,73m² hoặc 15-30 mg/kg trong 3 ngày liên tiếp và tiếp theo bằng liều cao prednisone uống 1,0-2,0 mg/kg/ ngày được sử dụng cho bệnh nặng có tổn thương cơ quan chính như thận, những biểu hiện tâm thần kinh hoặc viêm mạch hệ thống... [90].

- So sánh các phác đồ điều trị dẫn nhập viêm thận lupus tăng sinh ở trẻ em, đặc biệt phác đồ IVCYC liều thấp (Euro-lupus)/liều cao (NIH) với phác đồ MMF

- + *Nghiên cứu so sánh phác đồ Euro-Lupus với phác đồ NIH*: không thấy sự khác biệt trong kết quả tử vong, chức năng thận hoặc chỉ số tổn thương SLE tổng thể sau 10 năm theo dõi, tuy nhiên phác đồ Euro-lupus ít tác

dụng phụ hơn nhiều [91],[92].

+ *Phác đồ mycophenolate mofetil (MMF)*: MMF được chỉ định trong điều trị LN nặng ở trẻ em vào cuối thập niên 1990 với kết quả đáp ứng tốt, ưu điểm của nó là dễ dàng chỉ định và ít tác dụng phụ, MMF chỉ định đường uống với liều thấp tăng dần đến liều 0,6-1,2 g/m² DTCT (tối đa 1-3 g) kết hợp với glucocorticoid trong điều trị viêm thận lupus [93],[94],[95],[96],[97],[98],[99]. Hai tổng quan hệ thống và phân tích gộp (n = 847 và n = 638) cho thấy MMF có hiệu quả tương tự như của cyclophosphamide trong thuyên giảm bệnh thận (tỷ lệ rủi ro gộp 1,21; 95% CI 0,97-1,48). Mặc dù MMF không vượt trội so với cyclophosphamide về tỷ lệ sống còn, nhưng MMF ít độc hơn, do đó là lựa chọn an toàn hơn đặc biệt ở trẻ em [95],[97],[98]. Ngoài ra, trong hai nghiên cứu lớn đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi ở bệnh nhân viêm thận lupus (nghiên cứu MAINTAIN 2010 và ALPS 2011) sử dụng một trong hai phác đồ: MMF hoặc cyclophosphamide tĩnh mạch trong 6 tháng như điều trị dẫn nhập, tiếp theo là điều trị duy trì hoặc MMF hoặc azathioprine trong 36 tháng. Nói chung không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết quả đầu ra gồm tử vong, tái phát thận, bệnh thận giai đoạn cuối giữa MMF và azathioprine trong điều trị duy trì. Tuy nhiên MMF tốt hơn azathioprine trong điều trị duy trì đáp ứng tổn thương thận và phòng ngừa tái phát, an toàn và ít tác dụng phụ hơn [71],[100],[101].

- Các phác đồ điều trị trong viêm thận lupus kháng trị: hiện nay chưa có phác đồ, hướng dẫn điều trị cụ thể về lupus kháng trị, đa số các nghiên cứu thống nhất chuyển phác đồ từ IVCYC sang MMF hoặc ngược lại hoặc phối hợp với các tác nhân sau:

+ *Các tác nhân ức chế calcineurin (CNI)*(Cyclosporin A và tacrolimus). Theo Aragon cyclosporin cùng với MMF là một thuốc thay thế trong điều trị dẫn nhập ở trẻ em bị LN nặng. Ngoài ra một số nghiên cứu ở trẻ em cho thấy

cyclosporin kết hợp với MMF là một lựa chọn khác trong điều trị LN kháng trị, nhưng tỷ lệ tái phát cao sau khi ngừng điều trị [102],[103].

+ *Immunoglobulin tĩnh mạch (IVIg)*:IVIg đặc biệt hiệu quả ở trẻ em SLE có tổn thương huyết học nặng, viêm cơ tim, SLE kháng trị, nhiễm khuẩn nặng kèm theo hoặc hội chứng thực bào tế bào máu trong SLE. Tuy nhiên chỉ định bị hạn chế do sự sẵn có, đắt tiền và có rất ít báo cáo kết quả điều trị IVIG ở trẻ em với SLE [16],[104].

+ *Trao đổi huyết tương*: Kết quả từ các nghiên cứu tiến cứu đối chứng không ủng hộ cho việc sử dụng trao đổi huyết tương trong trị liệu hiệu quả ở bệnh nhân LN. Vai trò của trao đổi huyết tương dường như chỉ giới hạn trong điều trị LN phối hợp với xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, hội chứng anti-phospholipid, có thể chỉ định trong trường hợp SLE rất nghiêm trọng, kháng trị với tổn thương não và tổn thương thận hình liềm[16],[105].

+ *Rituximab*: trong thời gian gần đây rituximab được sử dụng rất nhiều trong các nghiên cứu ở người lớn và trẻ em bị lupus hoặc viêm thận lupus kháng trị, cải thiện lên đến 89% bệnh nhân được quan sát [16],[38],[94],[106],[107],[108],[109],[110],[111]. Tuy nhiên vẫn còn thiếu các nghiên cứu đối chứng giả dược, đa trung tâm ngẫu nhiên lớn ở trẻ em để khẳng định vai trò rituximab trong điều trị viêm thận lupus kháng trị.

1.9.5.2 Một số phác đồ được sử dụng trong điều trị viêm thận lupus tăng sinh

Trong những năm gần đây nhiều nhóm nghiên cứu và hiệp hội công bố các hướng dẫn lâm sàng điều trị viêm thận lupus người lớn. Ở trẻ em, nghiên cứu về phác đồ điều trị và CTPs viêm thận lupus tăng sinh chẩn đoán mới của CARRA và tác giả Yap Hui Kim được đánh giá rất tốt trong thời gian gần đây.

Bảng 1.10: Tóm tắt các khuyến nghị chính từ hướng dẫn/CTPs trong điều trị viêm cầu thận tăng sinh lupus trẻ em [17]

I. Hướng dẫn điều trị tốt nhất bằng kết quả sinh thiết thận theo phân loại ISN/RPS hiện hành
II. Tất cả các bệnh nhân được điều trị chung bằng hydroxychloroquine để giảm đợt bùng phát thận, trừ khi có chống chỉ định
III. Liệu pháp dẫn nhập
Lựa chọn hoặc MMF hoặc CYC + glucocorticoid trong 6 tháng được đề nghị cho điều trị dẫn nhập
1. MMF
a. CARRA - 600 mg/m ² /liều X hai lần mỗi ngày
b. EULAR/ERA-EDTA - 3 g/ngày
c. ACR 2-3 g/ngày * "CYC tốt hơn ở người Mỹ gốc Phi và gốc Tây Ban Nha"
HOẶC
2. Liệu pháp thấp CYC
a. EULAR/ERA-EDTA, ACR - 500 mg/TM mỗi 2 tuần x 6 lần, tiếp theo duy trì bằng MMF hay AZA uống * "phác đồ điều trị dành cho người da trắng gốc châu Âu "(ACR)
HOẶC
3. Liệu pháp cao CYC
a. CARRA 500 mg/m ² liều ban đầu tăng dần không vượt quá 1.500 mg/tháng x 6 tháng
b. ACR 500-1.000 mg/m ² truyền TM mỗi tháng x 6 tháng
c. EULAR/ ERA-EDTA 750-1.000 mg/m ² truyền TM mỗi tháng x 6 tháng hoặc 2-2,5 mg/kg/ngày uống x 3 tháng. Chỉ dành cho "bệnh nhân có các yếu tố tiên lượng xấu (suy giảm chức năng thận cấp tính, liềm tế bào và/hoặc hoại tử fibrinoid) đáng kể "
CỘNG
4. Phác đồ Glucocorticoid
a. CARRA (* bản gốc chỉ tiết được trình bày trong CTPs)
i. Chủ yếu uống prednisone 2 mg/kg/ngày, tối đa 80 mg giảm dần đến 20 mg/ngày cho bệnh nhân > 30 kg trong 6 tháng
HOẶC
ii. Chủ yếu IVMP 30 mg/kg/liều hoặc 1.000 mg/1,73 m ² /liều (tối đa 1g) truyền TM X 1-3 lần/tuần trong 5-7 tuần, sau đó hàng tháng cho đến 6 tháng với 10-20 mg prednisone uống hàng ngày, giảm dần đến 5-10 mg hàng ngày trong 6 tháng
HOẶC
iii. Phối hợp TM/uống: IVMP (như trên) hàng tháng cộng với prednisone uống 1,5 mg/kg/ngày tối đa 60 mg, giảm dần đến 15 mg hoặc 0,5 mg/kg sau 6 tháng
HOẶC
b. EULAR/ERA-EDTA: IVMP 500-750 mg hàng ngày x 3 ngày sau đó prednisone uống 0,5 mg/kg/ ngày trong 4 tuần giảm dần đến ≤10 mg/ngày trong 4-6 tháng
HOẶC
c. ACR: IVMP 500-1.000 mg/1,73m ² hàng ngày x 3 ngày, sau đó prednisone uống 0,5-1 mg/kg/ngày, giảm dần sau một vài tuần đến liều thấp nhất có hiệu quả (* 1 mg/kg/ngày nếu có liềm tế bào trên sinh thiết thận)
IV. Điều trị duy trì sau khi điều trị dẫn nhập thành công
a. EULAR-ERA/EDTA: MMF (2 g/d) hoặc AZA (2 mg/kg/ngày) cộng corticosteroids liều thấp trong ít nhất 3 năm (* tiếp tục dùng MMF ở bệnh nhân có điều trị dẫn nhập thành công bằng MMF
b. ACR: 1-2 g/ngày MMF hoặc AZA 2 mg/kg/ngày có hoặc không có corticoid liều thấp
V. Bệnh kháng thuốc
a. EULAR-ERA/EDTA: Đối với bệnh nhân thất bại điều trị dẫn nhập với MMF hoặc CYC do thiếu hiệu quả hoặc tác dụng phụ, điều trị được thay đổi từ

MMF sang CYC hoặc CYC sang MMF hoặc sử dụng rituximab
b. ACR - bệnh nhân thất bại điều trị MMF hoặc CYC, chuyển đổi sang thuốc khác kèm theo xung IVMP trong 3 ngày. Rituximab có thể sử dụng trong một số trường hợp
c. ACR - Những bệnh nhân thất bại cả CYC và MMF có thể được điều trị bằng thuốc ức chế calcineurin hoặc rituximab cộng glucocorticoids

Ghi chú: ACR: American College of Rheumatology [66], AZA Azathioprine, CARRA Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance [17], CTPs kế hoạch điều trị đồng thuận, CYC cyclophosphamide, EULAR/ERA-EDTA European League Against Rheumatism/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association [62], ISN/RPS International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, IVMP methylprednisolone tĩnh mạch, MMF Mycophenolate mofetil

a. Hướng dẫn điều trị và kế hoạch điều trị đồng thuận (CTPs)

CTPs trẻ em bao gồm những khuyến cáo mạnh mẽ về điều trị dựa trên kết quả sinh thiết thận theo phân loại ISN/RPS, sử dụng rộng rãi hydroxychloroquine và lựa chọn phác đồ hoặc mycophenolate hoặc là cyclophosphamide kết hợp với corticosteroid trong 6 tháng điều trị dẫn nhập, tiếp theo điều trị duy trì với một trong hai thuốc MMF hoặc azathioprine.

Bảng tóm tắt và so sánh các khuyến nghị CARRA chủ yếu được trình bày ở bảng 1.9. Các khuyến cáo này đã chứng minh hiệu quả, nhưng vẫn còn rất nhiều tình huống khó khăn trong điều trị, rất ít các bằng chứng hướng dẫn điều trị các trường hợp bệnh thực sự kháng trị (không phải là rất hiếm) hoặc điều trị bệnh nhân với biểu hiện đồng thời lupus ngoài thận (lupus thần kinh, huyết học...). CARRA hy vọng rằng việc sử dụng rộng rãi CTPs này ở các nhà thận học và khớp học nhi trong thực hành sẽ giảm biến thiên về điều trị, cho phép so sánh kết quả và điều trị chuẩn trong tương lai về viêm thận lupus trẻ em.

b. Phác đồ của tác giả Yap Hui Kim [56].

*** Lớp I:** Không điều trị đặc hiệu, điều trị các triệu chứng ngoài thận (viêm khớp, sốt, triệu chứng da, niêm mạc). Thường sử dụng phác đồ prednisolone đơn độc.

*** Lớp II:**

- Protein niệu < 1g/ngày điều trị theo triệu chứng ngoài thận. Thường sử

dùng phác đồ prednisolone đơn độc.

- Protein niệu > 3g/ngày: corticosteroid và/hoặc cyclosporine.

*** Lớp III/IV:** Lựa chọn các phác đồ điều trị dẫn nhập sau

- *Phác đồ kết hợp Corticosteroid và Mycophenolate-Calcineurin inhibitors (CNI).*

- *Phác đồ corticoid và cyclophosphamide tĩnh mạch (IVCYC):*

Sau đó duy trì: hoặc cyclophosphamide tĩnh mạch 3 tháng/lần x 24 tháng hoặc azathioprine hoặc MPA.

*** Lớp V**

- *Phác đồ kết hợp Corticoid và MMF – CNI:*

- *Phác đồ cyclophosphamide liều cao*

*** Lớp VI:** Điều trị triệu chứng ngoài thận và điều trị thay thế thận

Tại Việt Nam, trước năm 2006 phác đồ điều trị viêm thận lupus tăng sinh chủ yếu sử dụng phác đồ prednisolone phối hợp với cyclophosphamide (Endoxan) tĩnh mạch hoặc uống hoặc azathioprine (Imurel), kết quả điều trị và theo dõi viêm thận lupus ở trẻ em còn hạn chế và tiên lượng thường xấu và tỉ lệ tử vong rất cao (>80%).

Sau năm 2006, với sự có mặt của các phương pháp, thuốc điều trị mới hơn tại Việt Nam, trong đó đáng kể là mycophenolate morfetil (Cellcept, Micoceft..), tiên lượng viêm thận lupus cải thiện đáng kể. Tuy nhiên cho đến năm 2012, chưa có phác đồ thống nhất về điều trị viêm thận lupus ở trẻ em. Phác đồ của tác giả Yap Hui Kim khá tương đồng với CTPs CARRA và cho kết quả điều trị ngắn hạn và dài hạn tốt, ít tác dụng phụ phù hợp với chủng tộc châu Á, Đông Nam Á và các thuốc sẵn có trong danh mục bảo hiểm Y tế chi trả tại bệnh viện Nhi Trung ương. Vì vậy chúng tôi đã sử dụng phác đồ của tác giả này, biên soạn lại cho phù hợp với điều kiện Việt Nam và áp dụng vào nghiên cứu đánh giá kết

quả điều trị viêm thận lupus ở trẻ em tại bệnh viện Nhi Trung ương và dễ dàng so sánh với các nghiên cứu về viêm thận lupus ở các nước khác.

1.9.5.3 Phương pháp điều trị sinh học SLE dựa vào cơ chế bệnh sinh

Các nghiên cứu về mục tiêu điều trị mới nhằm can thiệp đặc hiệu tại các vị trí cụ thể của con đường bệnh sinh bệnh SLE (hình 1.4). Vì vậy có thể tránh cơ chế ức chế miễn dịch quá mức và tác dụng phụ không mong muốn. Mục tiêu mới được nghiên cứu hiện tại trong SLE và các bệnh tự miễn khác hướng trực tiếp đến các mục tiêu tế bào, gồm các phân tử bề mặt BL (CD20, CD22 và CD19) và phân tử đồng kích thích (CTLA-4, CD40/CD40L, ICOS/B7-H2), các phân tử ngoại bào (cytokine, chemokine) và trong tế bào hay các phân tử can thiệp vào con đường truyền tín hiệu và sao chép như proteosome (Bảng 1.11).

Hiện nay có rất nhiều công trình nghiên cứu với các giai đoạn thử nghiệm khác nhau về các tác nhân điều trị sinh học dựa trên cơ chế bệnh sinh. Tuy nhiên chỉ có 2 tác nhân được công bố về tính hiệu quả và an toàn trong điều trị SLE và viêm thận lupus: Rituximab và Belimumab.

Bảng 1.11: Điều trị sinh học mới trong bệnh SLE [112]

Thuốc sinh học	Kết quả chính
Mục tiêu LB	
Kháng thể anti-CD20	
<i>Rituximab</i>	Hiệu quả trong việc điều trị bệnh lupus ban đỏ kháng trị [111] Cải thiện hoạt động bệnh [110] Không hiệu quả trong viêm thận lupus tăng sinh [110]
<i>Ocrelizumab</i>	Không hiệu quả trong viêm thận lupus
Kháng thể anti-CD22	
<i>Epratuzumab</i>	Cải thiện điểm số BILAG Giảm liều corticosteroid với một chỉ số an toàn tốt
Tolerogens BL	
<i>Abetimus</i>	Hiệu quả không lâu dài ở bệnh nhân lupus viêm thận
<i>Edratide</i>	Chưa có kết quả nào được thông báo
Blockers BLyS	
<i>Belimumab</i>	Giảm hoạt động và đợt cấp mới [113]
<i>Atacicept</i>	Giảm đáng kể nồng độ IgM và IgG
Mục tiêu LT và thuốc ức chế yếu tố đồng kích thích	
<i>Abatacept</i>	Cải thiện biểu hiện SLE không đe dọa tính mạng
<i>IDEC-131</i>	Không thấy có hiệu quả lâm sàng ở SLE người
<i>Efalizumab</i>	Giảm các biểu hiện da trong bệnh lupus ban đỏ
<i>AMG 557</i>	Không có kết quả phát hành
<i>Sirolimus</i>	An toàn và hiệu quả trong SLE kháng trị
Ức chế cytokine	
Anti-TNF-α	
<i>infliximab</i>	Hiệu quả dài hạn cho lupus viêm thận
Anti-IFN-α / -γ	
<i>Sifalimumab</i>	Kết quả chưa được công bố
<i>Rontalizumab</i>	Kết quả chưa được công bố
<i>AMG 811</i>	Kết quả chưa được công bố
Anti-IL-1	
<i>Anakinra</i>	Cải thiện trong viêm khớp SLE
Anti-IL-6	
<i>Tocilizumab</i>	Cải thiện đáp ứng lâm sàng và huyết thanh
Anti-IL-10	
<i>B-N10^a</i>	Cải thiện hoạt động bệnh

^a Lupus chuột; BILAG: The British Isles Lupus Assessment Group; BLyS: B cell survival molecule B lymphocyte stimulator; Ig: immunoglobulin; TNF: tumor necrosis factor; INF: interferon; IL:interleukin. Trích dẫn từ Mariana Postal [113]

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu:

126 bệnh nhân (BN), tuổi từ 4,2 – 15,6 tuổi, được chẩn đoán viêm thận lupus nhập viện tại khoa Thận – Lọc máu và được theo dõi ngoại trú tại phòng khám Thận-Lọc máu, bệnh viện Nhi Trung ương ít nhất 6 tháng từ 03/2009 đến 02/2016, trong đó:

- 94 bệnh nhân (74,6%) được theo dõi đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.
- 26 bệnh nhân (20,6%) được theo dõi đến tuổi trưởng thành nên chuyển sang theo dõi, điều trị tiếp tại bệnh viện Bạch Mai.
- 6 bệnh nhân (4,8%) được theo dõi một thời gian sau đó bỏ điều trị ngoại trú.

2.1.1 Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân vào nghiên cứu:

1. Được chẩn đoán SLE trước sinh nhật 18 tuổi
2. Có đủ từ 4/11 tiêu chuẩn chẩn đoán SLE trở lên theo tiêu chuẩn của Hội thập học Hoa Kỳ năm 1997 (bảng 1.5) [2],[26], trong đó có ít nhất một tiêu chuẩn về miễn dịch như sau:

- (1) Ban cánh bướm
- (2) Ban dạng đĩa
- (3) Tăng nhạy cảm với ánh sáng
- (4) Loét da niêm mạc mũi miệng
- (5) Viêm khớp không hoại tử
- (6) Viêm màng phổi hoặc viêm màng tim.
- (7) Tổn thương thận: có thể gặp một hoặc nhiều biểu hiện sau:
 - Protein niệu dai dẳng > 0,5g/ngày hoặc > 3+ nếu không định lượng được.
 - Hồng cầu niệu hoặc trụ tế bào (trụ hồng cầu, trụ hạt, trụ ống thận)
- (8) Tổn thương thần kinh:

Co giật hoặc rối loạn tâm thần, rối loạn nhận thức, viêm đa dây thần kinh không do các nguyên nhân khác.

(9) Rối loạn huyết học: có thể gặp 1 trong các biểu hiện sau

- Thiếu máu huyết tán tăng hồng cầu lưới hoặc
- Giảm bạch cầu $< 4.000/mm^3$ hoặc giảm lymphocyte $< 1.500/mm^3$ hoặc
- Giảm tiểu cầu $< 100.000/mm^3$ không do thuốc.

(10) Rối loạn miễn dịch: có thể gặp.

- Kháng thể Anti-DsDNA dương tính hoặc
- Xuất hiện các tự kháng thể: anti Sm, anti RNP, anti Rh, anti La hoặc
- Kháng thể anti-phospholipid dương tính.
- + Bất thường kháng thể IgG, IgM anticardiolipin.
- + Lupus anticoagulant dương tính.
- + Phản ứng giả giang mai (VDRL) dương tính kéo dài > 6 tháng.

(11) Kháng thể kháng nhân dương tính (KTKN).

3. Có viêm thận ở bất kỳ thời điểm nào trong quá trình bị bệnh gồm:

- Protein niệu tăng có ý nghĩa: chỉ số Protein/creatinine nước tiểu (Up/c) $> 0,02g/mmol$ hoặc protein 24giờ $> 5mg/kg/ngày$, hoặc có 3 lần protein $> 0,3g/l$ trong 3 ngày liên tục [11],[14],[26],[114] và/hoặc

- Tế bào cặn nước tiểu hoạt tính: hồng cầu (HC) niệu > 5 HC/vi trường cô đặc hoặc $\geq (+)$ trên tổng phân tích nước tiểu; hoặc bạch cầu (BC) > 5 HC/vi trường cô đặc hoặc $\geq (+)$ trên tổng phân tích nước tiểu (không có nhiễm khuẩn tiết niệu kèm theo) và/hoặc trụ hồng cầu, bạch cầu [11],[14],[114] và/hoặc

- Tăng huyết áp [14],[114] và/hoặc
- Suy thận cấp (MLCT $< 90ml/phút/1,73m^2DTCT$) [14],[56],[114],[115],[116].

4. Đối với mục tiêu nghiên cứu thứ 3, phải có ít nhất 6 tháng theo dõi liên tục tại phòng khám Thận – Lọc máu, bệnh viện Nhi Trung Ương.

2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu

- Những bệnh nhân không được sinh thiết thận (không tử vong hoặc tử vong).

- Những bệnh nhân còn sống nhưng có thời gian theo dõi ngắn hơn 6 tháng

- Không có thông tin ban đầu lúc vào viện.

- Bệnh nhân được chẩn đoán các rối loạn mô liên kết hỗn hợp hoặc bệnh cơ quan chính có từ trước như bệnh tim bẩm sinh phức tạp hoặc bất thường nhiễm sắc thể.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

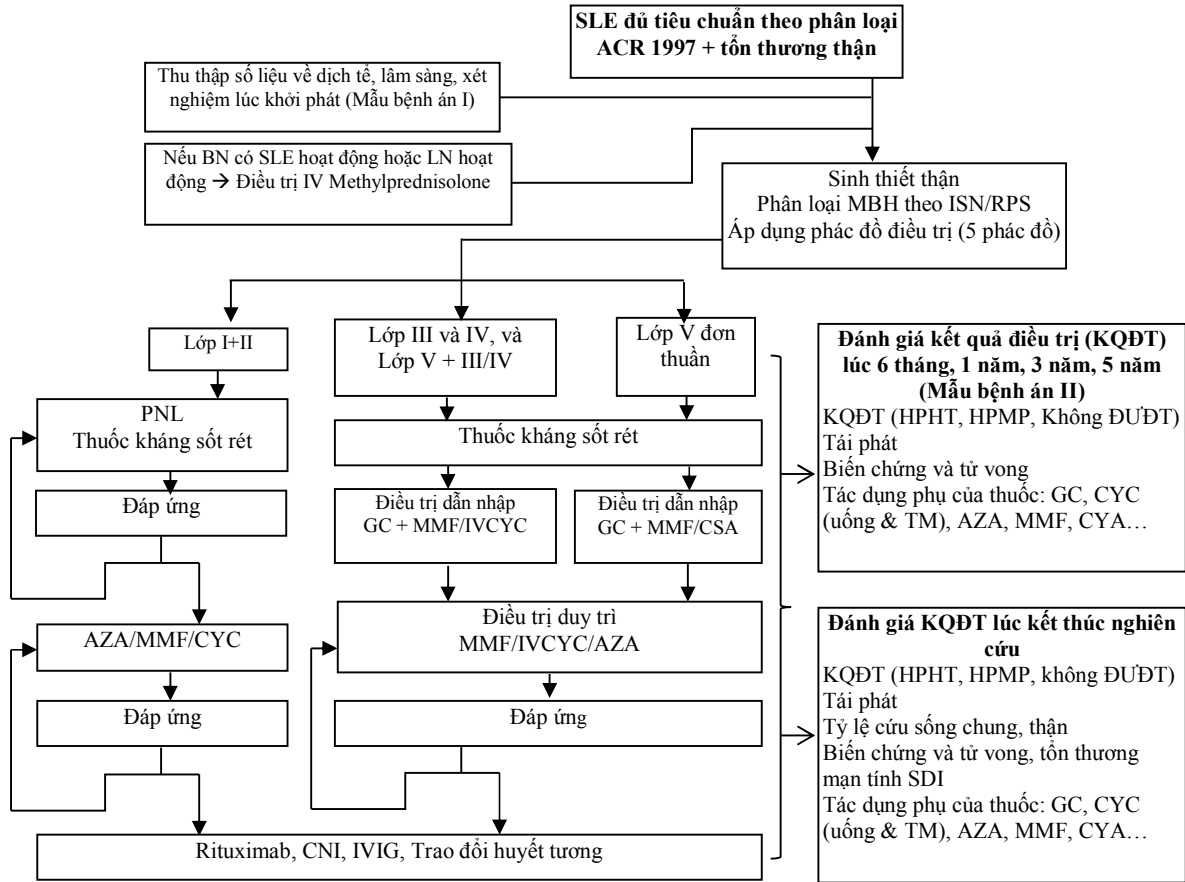
2.2.1 Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu mô tả và phân tích cắt ngang.

Nghiên cứu can thiệp một nhóm bệnh nhân không đối chứng.

2.2.2 Phương pháp thu thập số liệu

Tất cả các thông tin về bệnh nhân được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất gồm: các đặc điểm về nhân khẩu học, tuổi lúc phát hiện bệnh, tuổi chẩn đoán, tuổi xuất hiện tổn thương thận; biểu hiện lâm sàng, và kết quả cận lâm sàng trong vòng 3 tháng từ lúc khởi phát bệnh (phụ lục 8); kết quả sinh thiết thận; điều trị tấn công, duy trì và đáp ứng điều trị, tình trạng thận và biểu hiện lâm sàng lúc 6 tháng, 12 tháng và 3 năm sau viêm thận lupus, tiên lượng kết quả đầu ra, biến chứng và tác dụng phụ vào thời điểm kết thúc nghiên cứu (phụ lục 9). Quy trình nghiên cứu được tóm tắt hình 2.1 và phần phụ lục 6.



Hình 2.1: Lược đồ tóm tắt quy trình nghiên cứu về viêm thận lupus

2.2.2.1 Một số định nghĩa về tổn thương thận:

- **Tổn thương thận lâm sàng được chia làm các tổn thương như sau [2],[13]:**

+ Bất thường nước tiểu khi tổn thương thận mức độ nhẹ, protein niệu thấp <0,5 g/ngày hoặc protein (+), hồng cầu, bạch cầu niệu (+), không có tăng huyết áp và không suy thận [11],[13],[17].

+ Hội chứng thận hư được định nghĩa khi có phù, protein niệu cao (Up/c >0,2 g/mmol) hoặc protein niệu 24 giờ ≥ 50mg/kg/ngày và giảm albumin máu (<25g/l) [11],[13],[17].

+ Hội chứng thận viêm được định nghĩa khi có đái máu, tăng huyết áp và tổn thương thận với (MLCT <90ml/phút/1.73 m²) [11],[13],[17].

+ Hội chứng thận hư kết hợp khi có đái máu, tăng huyết áp, tổn thương

thận với (MLCT <90ml/phút/1.73 m²), (Up/c >0,2 g/mmol) hoặc protein niệu 24 giờ ≥ 50mg/kg/ngày và giảm albumin máu (<25g/l) [11],[13],[17]

- Chẩn đoán viêm thận lupus hoạt động:

(1) Đánh giá lupus hoạt động dựa vào tiêu chuẩn SLEDAI (systemic lupus erythematosus disease activity index) (xem phụ lục 4) [117],[118]

- Nếu SLEDAI > 3 điểm: hoạt động nhẹ và trung bình

- Nếu SLEDAI > 10 điểm: hoạt động mạnh và >20 điểm: hoạt động rất mạnh

(2) Đánh giá viêm thận lupus hoạt động dựa vào biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm [56],[62]

- Lâm sàng: Hội chứng thận hư hoặc tăng huyết áp.

- Xét nghiệm nước tiểu:

+ >5 hồng cầu/vi trường hoặc >5 bạch cầu/vi trường (mà không có nhiễm trùng) hoặc trụ hồng cầu hoặc trụ bạch cầu.

+ Protein niệu: Up/c > 0,02g/mmol hoặc 10mg/kg/24giờ.

- Chức năng thận giảm : Mức lọc cầu thận < 90ml/1.73 m²

2.2.2.2 Chỉ định sinh thiết thận và tổn thương mô bệnh học theo phân loại ISN/RPS 2003

*** Chỉ định sinh thiết thận:**

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định LN.

- Không có rối loạn đông cầm máu.

- Được sự đồng ý của bố mẹ và trẻ (nếu trẻ >15 tuổi).

*** Kỹ thuật sinh thiết thận, bảo quản và nhuộm bệnh phẩm:**

Kỹ thuật sinh thiết thận dưới hướng dẫn siêu âm: Siêu âm thận xác định khoảng cách từ da đến cực dưới thận (thường là thận trái), sử dụng súng Magnum và kim sinh thiết hoặc súng liên kim Bard 16G cho trẻ >5 tuổi, 18G cho trẻ ≤5 tuổi. Mẫu mô đạt yêu cầu khi lấy 2 mảnh mô thận và có ít nhất 10 tiểu cầu thận.

Kỹ thuật mô bệnh học: Mẫu mô được bảo quản bằng nước muối sinh lý và chuyển ngay đến khoa Giải phẫu bệnh trong vòng 15-30 phút. Mẫu mô sau đó được vùi nền và cắt mỏng (2-3 μ m), nhuộm HE (hematoxylin-eosin), PAS (periodic acid-Schiff), bạc (Jones silver), và 3 màu trichrome. Kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang sử dụng các dấu ấn miễn dịch IgG, IgM, IgA, C3 và C1q.

Dưới kính hiển vi quang học và kính hiển vi miễn dịch huỳnh quang, tiêu bản sinh thiết được đọc bởi bác sĩ chuyên khoa giải phẫu bệnh thận nhi (Bác sĩ Điệp, Bác sĩ Thạch) tại bệnh viện Nhi Trung ương và hội chẩn với bác sĩ Trần Văn Hợp (Bộ môn GPB trường đại học Y Hà nội), bác sĩ Trương Luận (bệnh viện Houston Methodist, Mỹ) và bác sĩ Francesca Emma (bệnh viện Bambino Jesús, Ý) trong những trường hợp khó chẩn đoán.

Tiêu bản sinh thiết được đánh giá một cách toàn diện về tiểu cầu, ống thận, mạch máu, mô kẽ và phân loại mô bệnh học theo phân loại ISN/RPS năm 2003 (bảng 1.2).

*** Phân loại mô bệnh học theo ISN/PRS2003**

- Lớp I: Tổn thương gian mạch tối thiểu.
- Lớp II: Viêm thận lupus tăng sinh gian mạch.
- Lớp III: Viêm thận lupus tăng sinh khu trú (<50% toàn bộ cầu thận bị tổn thương).
- Lớp IV: Viêm thận lupus tăng sinh toàn bộ (\geq 50% toàn bộ cầu thận bị tổn thương).
- Lớp V: Viêm thận lupus màng.
- Lớp VI: Xơ hóa cầu thận tiến triển (>90% cầu thận xơ hóa không hoạt tính).

Để dễ dàng cho mục đích phân tích liên quan triệu chứng ban đầu và kết quả đầu ra, viêm thận lớp III + V và lớp IV+V được phân loại vào lớp III và IV. Trong khi viêm thận lớp II + V được xem như viêm thận lớp V.

2.2.2.3 Điều trị viêm thận lupus:

A. Điều trị đặc hiệu viêm thận lupus

Tất cả các bệnh nhân vào viện lần đầu, có bệnh SLE hoạt động hoặc viêm thận lupus hoạt động đều được chỉ định methylprednisolone tĩnh mạch (IVMP) liều cao 1000mg/1,73 m² DTCT, sau đó điều trị viêm thận lupus dựa vào kết quả sinh thiết thận theo phác đồ điều trị viêm thận lupus của bệnh viện Nhi Trung Ương (soạn thảo dựa theo khuyến cáo của tác giả Yap Hui Kim và hội nghị đồng thuận CARRA [17],[56]).

*** Lớp I:** Không điều trị đặc hiệu, điều trị các triệu chứng ngoài thận (viêm khớp, sốt, triệu chứng da, niêm mạc). Thường sử dụng phác đồ prednisolone đơn độc.

*** Lớp II:**

- Protein niệu < 1g/ngày điều trị theo triệu chứng ngoài thận. Thường sử dụng phác đồ prednisolone đơn độc.

- Protein niệu > 3g/ngày: corticosteroid và/hoặc cyclosporine.

+ Prednisolon 0,5 – 1g/kg/ngày (tối đa 60mg) trong thời gian 1 – 3 tháng. Sau đó tùy đáp ứng lâm sàng mà dùng liều 5 – 10mg trong 2 – 2,5 năm.

+ Cyclosporin 3 – 5mg/kg/ ngày trong 1 – 2 năm.

*** Lớp III/IV:**

- *Phác đồ kết hợp Corticosteroid và Mycophenolate-Calcineurin inhibitors (CNI).*

+ Corticosteroids

○ Methylprednisolone tĩnh mạch (IVMP) trong 3 ngày/1 tháng x 6 tháng, liều 30 mg/kg/ngày hoặc 1g/1.73 m² DTCT (tối đa 1g).

○ Uống prednisolone (PNL) liều bắt đầu 1,0 mg/kg/ngày (tối đa 60mg), và giảm 5mg/ngày/tháng sau mỗi liều methylprednisolone tĩnh mạch, tùy thuộc tình trạng bệnh.

- Giảm prednisolone nên tiếp tục hàng tháng trong 12 tháng.
- + Mycophenolate mofetil (MMF)
 - Chỉ định MMF uống bắt đầu cùng với IVMP.
 - Liều: $600\text{mg}/\text{m}^2/12$ giờ (15-23 $\text{mg}/\text{kg}/12$ giờ) x 2 lần /ngày. Tối đa 1g/12 giờ.
 - Theo dõi công thức máu hàng tháng. Ngừng thuốc nếu bạch cầu trung tính $<1.5 \times 10^9/\text{L}$.
 - Tác dụng phụ: Giảm bạch cầu (đặc biệt tại 1-6 tháng đầu), thiếu máu, giảm tiểu cầu (hiếm). Viêm loét dạ dày, đau bụng co thắt, tiêu chảy, xuất huyết tiêu hóa, và thủng tiêu hóa.
 - Cân nhắc đổi sang thuốc Myfortic nếu tác dụng phụ trên tiêu hóa dai dẳng. Myfortic:
 - 180 mg = 250 mg (liều tương đương cellcept)
 - 360 mg = 500 mg (liều tương đương cellcept)
 - + Calcineurin inhibitors (CNI): Cyclosporine A (CsA) hoặc Tacrolimus (Tac)
 - Thêm CsA hay Tac nếu protein niệu dai dẳng ($>1\text{g}/\text{ngày}/1.73\text{m}^2$) sau 3 tháng điều trị, với điều kiện creatinine hay mức lọc cầu thận bình thường.
 - Liều:
 - CsA: 3-6 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ngày}$ chia 2 lần để đạt ngưỡng nồng độ điều trị 150-200 $\mu\text{g}/\text{L}$.
 - Tac: 0,2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ngày}$ chia 2 lần để đạt được ngưỡng nồng độ 8-10 $\mu\text{g}/\text{L}$
 - Có thể ngừng CNI sau khi điều trị 3-6 tháng nếu đạt được thuyên giảm.
- *Phác đồ corticoid và cyclophosphamide tĩnh mạch (IVCYC):*
 - + Corticosteroids: (tương tự phần điều trị trên)
 - + Cyclophosphamide tĩnh mạch (IVCYC)

- Liều cao (phác đồ Mỹ): IVCYC 750-1000 mg/m² hàng tháng trong 6 tháng.

- Liều thấp (phác đồ châu Âu): IVCYC 500 mg/m² x 2 tuần/liều x 6 liều,
Sau đó duy trì:

- Cyclophosphamide tĩnh mạch 3 tháng/lần x 24 tháng hoặc

- Uống azathioprine 2-2,5 mg/kg/ngày hoặc

- Uống MPA 600 mg/m²/1 lần x 2 lần/ngày (tối đa 1g/12 giờ)

*** Lớp V**

- *Phác đồ kết hợp Corticoid và MMF – CNI:*

+ Corticosteroids (tương tự phần trên)

+ Mycophenolate mofetil (MMF)

- Chỉ định MMF uống cùng với methylprednisolone tĩnh mạch.

- Liều: 600mg/m² /12 giờ (15-23 mg/kg/12 giờ) x 2 lần /ngày. Tối đa 1g /12 giờ.

+ Calcineurin inhibitors (CNI)

Uống thêm CsA hay Tac nếu protein niệu dai dẳng (>1g/ngày/1.73m²) sau 3 tháng điều trị, nếu creatinine hay mức lọc cầu thận bình thường.

Liều (tương tự phần điều trị CNI trên)

- *Phác đồ cyclophosphamide liều cao*

+ Corticosteroids

- Uống prednisolon 1.0 mg/kg/ngày (tối đa 60mg/ngày).

- Giảm 5 mg/ngày hàng tháng, phụ thuộc tình trạng bệnh đến liều thuốc tối thiểu kiểm soát bệnh.

+ Cyclophosphamide tĩnh mạch 500-1000 mg/m²/tháng x 6 tháng, sau đó:

- Uống azathioprine 2mg/kg/ngày hoặc

- Uống mycophenolate mofetil 600 mg/m²/1 lần x 2 lần/ngày (tối đa 1g /12 giờ)

* **Lớp VI:** Điều trị triệu chứng ngoài thận và điều trị thay thế thận

B. Điều trị hỗ trợ

- Hydroxychloroquin
- + Liều dùng: 6.5 mg/kg/ngày (tối đa 300 mg)
- + Chống chỉ định: bệnh nhân thiếu G6PD vì nguy cơ tan máu
- + Sàng lọc bệnh lý võng mạc hàng năm
- Điều trị protein niệu

Chỉ định: Bệnh nhân với protein niệu ≥ 0.5 g/ngày/1,73m² nên được điều trị ức chế men chuyển (ACEI) và /hoặc ức chế thụ thể angiotensin (ARB)

- Kiểm soát huyết áp: Kiểm soát huyết áp tốt là cần thiết để làm chậm tiến triển bệnh thận mạn.

- Kiểm soát tăng lipid máu

- + SLE và bệnh thận mạn tính giai đoạn 3 là yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng nhanh xơ vữa động mạch

- + Chỉ định: LDL cholesterol >3.36 mmol/L

- + Thuốc nhóm Statins: Lovastatin hoặc atorvastatin hoặc simvastatin (lưu ý nguy cơ tiêu cơ, đặc biệt nếu dùng cùng CNI).

2.2.2.4 Phác đồ điều trị viêm thận lupus

Một số phác đồ điều trị được sử dụng trong nghiên cứu [13],[17],[56]

*** Phác đồ điều trị dẫn nhập:**

- Phác đồ I: Prednisolone (PNL) liều cao 1-2 mg/kg/ngày cho đến khi hồi phục. Phác đồ I thường được chỉ định cho LN lớp I và lớp II.

- Phác đồ II: Prednisolone liều cao + azathioprine (AZA) liều 2-3 mg/kg/ngày tùy theo sự dung nạp của bệnh nhân. Phác đồ này thường chỉ định trong LN lớp II có protein niệu cao >1 g/24 giờ.

- Phác đồ III: Prednisolone liều cao + cyclophosphamide tĩnh mạch (IVCYC) liều 500-1000mg/m²/tháng trong 6 tháng.

- Phác đồ IV: Prednisolone liều cao + Mycophenolate Morfetil (MMF) liều 750-1200mg/m²/ngày.

Phác đồ III và IV thường chỉ định trong LN tăng sinh lớp III/IV hoặc LN màng (lớp V) hoặc trong các lớp hỗn hợp (lớp III/IV + V).

- Phác đồ V: Prednisolone liều cao + cyclosporine (CSA) liều 3-5mg/kg/ngày. Phác đồ này thường chỉ định trong LN màng hoặc kháng trị (phối hợp MMF + CSA)

Trong tất cả các phác đồ, prednisolone liều cao đường uống được duy trì cho đến khi đạt được sự hồi phục bệnh, sau đó giảm liều dần 5-10 mg hàng tháng trong 6 tháng rồi chuyển sang phác đồ điều trị duy trì.

*** Phác đồ điều trị duy trì:**

Trong tất cả các phác đồ prednisolone được giảm dần liều 5-10mg hàng tháng và duy trì liều tối thiểu 0,3mg/kg/ngày (tối thiểu 10mg/ngày) hàng ngày.

Phác đồ III: PNL + IVCYC có thể chuyển sang điều trị duy trì IVCYC mỗi 3 tháng hoặc AZA hoặc MMF trong thời gian >2 năm.

Các phác đồ khác trong giai đoạn duy trì được chỉ định các thuốc tương tự giai đoạn tấn công.

2.2.3 Phương pháp áp dụng để chẩn đoán xác định và đánh giá bệnh nhân

2.2.3.1 Đánh giá về lâm sàng:

Khám lâm sàng để đánh giá chung về tình trạng bệnh nhân như cân nặng, chiều cao, huyết áp; tình trạng tổn thương thận và các biểu hiện kèm theo trong bệnh SLE; đánh giá chỉ số hoạt động SLEDAI, SLICC/ACR; tình trạng hồi phục tổn thương thận, tái phát và cần mức điều trị cao hơn. Ngoài ra còn đánh giá các biến chứng của bệnh như tình trạng nhiễm khuẩn, hội chứng kích hoạt tế bào MAC, biến chứng lâu dài (loãng xương, bệnh lý ác tính như u lympho non-hodgkin, bệnh lý tim mạch) hoặc tử vong; các tác dụng phụ của thuốc ức chế miễn dịch.

Khám lâm sàng do các bác sĩ khoa Thận-Lọc máu thực hiện trong quá trình điều trị nội trú, theo dõi điều trị ngoại trú

Tăng huyết áp được định nghĩa tăng huyết áp kéo dài >95% đơn vị bách phân theo tuổi và giới theo phân loại của Viện sức khỏe quốc gia Mỹ (NIH) [119] và đòi hỏi dùng thuốc hạ huyết áp.

2.2.3.2 Đánh giá về xét nghiệm cận lâm sàng

*** Xét nghiệm về miễn dịch trong lupus**

Bệnh phẩm máu được lấy khi bệnh nhân vào viện lần đầu, quay ly tâm chiết tách huyết thanh và xét nghiệm về:

- Kháng thể kháng nhân được đo lường qua kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp và $\geq 1/80$ được diễn giải là dương tính hoặc qua kỹ thuật ELISA $\geq 0,14$ dương tính; $< 0,14$: âm tính.

- Kháng thể kháng ADN lõi kép (Anti-double strand DNA antibody) (anti-Ds DNA) được đo lường bằng kỹ thuật hấp phụ miễn dịch gắn Enzym (ELISA) và được diễn giải là dương tính khi nồng độ $>50\text{mg/dl}$.

- Nồng độ bổ thể được đo lường bằng kỹ thuật đo độ đục (nephelometry) và được diễn giải thấp khi C3 $<0,75\text{g/l}$ và C4 $<0,1\text{g/l}$

- Sàng lọc anti-phospholipid: PT, aPTT, lupus anticoagulant; anti-cardiolipin IgG, IgM; anti- $\beta 2$ glycoprotein-1 IgG, IgM.

- Các kháng nguyên nhân (anti-ENA): Anti-Ro, Anti-La (SSB), Anti-Smith hoặc Anti-Sm, Anti-RNP hoặc protein ribonuclear, Anti-SCL70 (anti-topoisomerase-1), Anti-Jo1.

Xét nghiệm được thực hiện tại khoa sinh hóa, khoa huyết học bệnh viện Nhi Trung ương; khoa khớp, miễn dịch dị ứng bệnh viện Bạch Mai

*** Xét nghiệm đánh giá tổn thương hệ thống:**

- *Huyết học:*

+ Tổng phân tích tế bào máu: đếm số lượng các loại tế bào máu và tỷ lệ bạch cầu bằng máy đếm tế bào tự động K 4500

- + Huyết đồ, test coombs trực tiếp, tốc độ lắng máu,
- + Nước tiểu: tìm tế bào niệu hồng cầu, bạch cầu và các trụ bằng phương pháp soi tươi trên lam và đọc dưới kính hiển vi quang học

Nhận định kết quả

+++ : >100 tế bào/ vi trường làm giàu

++ : >20-100 tế bào/ vi trường làm giàu

+ : \leq 20 tế bào/ vi trường làm giàu

Đái máu được định nghĩa khi có hồng cầu niệu (+) hoặc có 5 HC/vi trường soi làm giàu tế bào.

Bạch cầu niệu được định nghĩa khi có bạch cầu niệu (+) hoặc có 5 BC/vi trường soi làm giàu tế bào.

Xét nghiệm huyết học được tiến hành tại khoa Huyết học bệnh viện Nhi trung ương

- Sinh hóa

+ Ure, creatinine để đánh giá chức năng thận. Nồng độ ure được tính bằng đơn vị mmol/L, xác định bằng phương pháp so màu sử dụng enzyme urease. Nồng độ creatinine được tính bằng đơn vị μ mol/L, xác định bằng phương pháp Jaffe động học không khử tạp.

+ Mức lọc cầu thận (MLCT) được tính theo công thức Schwatz từ chiều cao và creatinine huyết thanh

+ Tồn thương thận cấp (suy thận cấp) được định nghĩa theo RIFLE khi thiếu niệu <0,5ml/kg/giờ trong 8 giờ + creatinine tăng 1,5 lần hoặc MLCT giảm 25% và được chia làm 3 mức độ tùy theo mức thiếu vô niệu, tăng creatinine hoặc giảm MLCT [115],[116]

+ SGOT (AST), SGPT (ALT) đánh giá tổn thương gan, xác định bằng phương pháp động học enzyme, tính bằng đơn vị UI/L

+ Protid, albumin máu để đánh giá tổn thương thận và được tính bằng đơn vị g/L.

+ Cholesterol, triglycerid, LDL, HDL để đánh giá tình trạng rối loạn lipid máu.

+ C-Reactive Protein (CRP) để đánh giá tình trạng nhiễm khuẩn

+ Calci, phospho, ALP, đo độ loãng xương DEXA, X-quang xương để đánh giá tình trạng hạ calcium máu, loãng xương,

Ngoài ra còn có các xét nghiệm khác: điện giải đồ, khí máu, acid uric,

- *Nước tiểu*: định lượng protein niệu và creatinine niệu để đánh giá tổn thương thận.

+ Protein niệu định lượng xác định bằng phương pháp so màu sử dụng enzyme urease, được tính bằng đơn vị g/L. Đánh giá protein niệu bằng các cách tính:

+ Chỉ số protein/creatinine niệu (Up/c), được tính bằng đơn vị g/mmol:

○ Protein ngưỡng thận hư: >0,2 g/mmol

○ Protein ngưỡng thận viêm: >0,05 – 0,2 g/mmol

○ Protein ngưỡng bất thường nước tiểu: 0,02-0,05 g/mmol

+ Protein niệu 24 giờ, được tính bằng đơn vị mg/kg/24 giờ

○ Protein ngưỡng thận hư : ≥ 50

○ Protein ngưỡng thận viêm : 15-49

○ Protein ngưỡng bất thường nước tiểu: 5-15

+ Protein định tính bằng phương pháp que nhúng (dipstick) so màu với kết quả:

○ +++ : protein >3g/l

○ ++ : protein >1 – 3g/l

○ + : protein $\geq 0,3$ g/l

+ Protein niệu được định nghĩa khi chỉ số proteine/creatinine nước tiểu (Up/c) (g/mmol) >0,02 hoặc >0,3g/ngày/1,73m² hoặc >5mg/kg/24 giờ hoặc định tính (+)

- *Các thăm dò hình ảnh:*

+ X-Quang phổi: Để đánh giá tình trạng tổn thương phổi, màng phổi do bệnh hoặc do biến chứng bệnh

+ Siêu âm tim, điện tâm đồ: để đánh giá tình trạng tổn thương tim do bệnh hoặc do biến chứng

+ CT, MRI sọ não, điện não đồ để đánh giá tình trạng tổn thương thần kinh do bệnh hoặc do biến chứng, tai biến

Các thăm dò hình ảnh được tiến hành tại khoa chẩn đoán hình ảnh, bệnh viện Nhi Trung ương

- *Mô bệnh học thận:* sinh thiết thận được chỉ định lần đầu khi bệnh nhân có đủ điều kiện sinh thiết thận (phần chỉ định sinh thiết thận), lần thứ 2 khi bệnh nhân kháng trị, tái phát hoặc sau 1-2 năm nếu bệnh nhân hồi phục hoàn toàn và đồng ý sinh thiết thận.

Phương pháp bảo quản, nhuộm và đọc kết quả theo phân loại ISN/PRS được trình bày trong phần 1.5. Kết quả mô bệnh học được chẩn đoán bởi bác sĩ giải phẫu bệnh của bệnh viện Nhi trung ương, các trường hợp khó được hội chẩn với bác sĩ Trần Văn Hợp (Bộ môn GPB trường đại học Y Hà nội, bác sĩ Trương Luận (bệnh viện Houston Methodist, Mỹ) và bác sĩ Francesca Emma (bệnh viện Bambino Jesús, Ý).

2.2.3.3 Phương pháp đánh giá chỉ số hoạt động bệnh lupus và chỉ số tổn thương mạn tính

Chỉ số hoạt động bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLEDAI) được sử dụng để đánh giá hoạt tính lâm sàng lupus lúc chẩn đoán, 6 tháng, một năm, 2 năm, 3 năm và khi kết thúc nghiên cứu. SLEDAI là 1 chỉ số cộng dồn và có 24 mục được phân vào 9 cơ quan. Mỗi mục khi xuất hiện trong vòng 10 ngày trước thời điểm đánh giá được cho 1 điểm (Phụ lục 4). Phương pháp đánh giá chỉ số hoạt động SLEDAI dựa vào tổng điểm, là cộng dồn của tất cả các điểm và

nằm trong khoảng $0 \rightarrow 105$. Không hoạt tính (SLEDAI=0), hoạt tính nhẹ (SLEDAI=1-5), hoạt tính trung bình (6-10); hoạt tính mạnh (SLEDAI=10-19); Hoạt tính rất mạnh (SLEDAI \geq 20). Kết quả tiên lượng dựa trên chỉ số SLEDAI: Tái phát khi SLEDAI $>$ 3; cải thiện khi giảm ≤ 3 ; hoạt tính kéo dài khi SLEDAI \pm 1-3; hồi phục khi SLEDAI 0. Chỉ số SLEDAI có thể dùng ở trẻ em, dễ sử dụng nhưng không đo lường mức độ nặng nhẹ của bệnh [117],[118],[120],[121]

Chỉ số tổn thương bệnh mạn tính được đánh giá vào thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm và thời điểm kết thúc nghiên cứu và được đánh giá dựa vào chỉ số tổn thương bệnh của hội lupus ban đỏ hệ thống quốc tế cộng tác với Hội thấp học/Lâm sàng Mỹ (SLICC/ACR). SLICC/ACR gồm 41 mục của 12 cơ quan khác nhau, và đo lường tổn thương lupus không hồi phục. Mỗi mục cho 1 điểm khi triệu chứng hiện diện trong ít nhất 6 tháng liên tục, tổng điểm SLICC/ACR từ $0 \rightarrow 47$, với 0 là không có tổn thương mạn tính (Phụ lục 5). Mới đây chỉ số SLICC/ACR được áp dụng vào SLE ở trẻ em [118],[121].

2.2.4 Tiêu chuẩn đánh giá kết cục điều trị

2.2.4.1 Đánh giá khả năng hồi phục [56],[62],[67]:

- Hồi phục hoàn toàn (HPHT):

Khi có tất cả các tiêu chuẩn sau trong ít nhất 2 lần đánh giá trong 1 tháng riêng biệt: SLEDAI ≤ 2 ; C3, C4 bình thường; chức năng thận bình thường (mức lọc cầu thận \geq 90ml/phút/1,73m²); không có hồng cầu niệu; protein niệu ≤ 0.3 g/ngày/1,73m²

- Hồi phục một phần (HPMP): thuyên giảm về lâm sàng kèm

- + Cải thiện 50% về creatinine máu và/hoặc chỉ số Up/c
- + Cải thiện bổ thể trong máu (C3, C4 bình thường)

- **Không đáp ứng điều trị (KĐU):** không thay đổi về lâm sàng và cải thiện không đáng kể ($<$ 50%) về Up/c hoặc MLCT.

2.2.4.2 Đánh giá tái phát [56],[62],[67]:

Tái phát lupus được định nghĩa

Khi xuất hiện trở lại triệu chứng lâm sàng của bệnh, giảm nồng độ bổ thể huyết thanh C3/C4 và xuất hiện các kháng thể tự miễn trong huyết thanh (KTKN, Anti-Ds DNA, tế bào hargraves...), chỉ số SLEDAI >3 điểm. Bệnh nhân cần phải tăng liều điều trị prednisolone (1mg/kg/ngày) hoặc thêm các thuốc ức chế miễn dịch khác

Tái phát viêm thận được định nghĩa:

Sự xuất hiện trở lại đái máu dai dẳng (hồng cầu niệu >5/vi trường hoặc (+) trên que thử định tính) và trụ hoạt tính sau khi hồi phục và/hoặc

Tăng > 50% protein niệu định lượng hoặc (++) trên mẫu protein định tính sau khi hồi phục

2.2.4.3 Đánh giá suy thận mạn (tổn thương thận mạn)

- Định nghĩa: khi có tổn thương thận về hình thái và chức năng kéo dài \geq 3 tháng. Tổn thương thận mạn được phân loại dựa vào nguyên nhân, mức lọc cầu thận, và albumin niệu [56],[122] .

- Phân độ tổn thương thận mạn có 5 giai đoạn dựa vào MLCT và tổn thương thận kéo dài \geq 3 tháng [56]:

- + Giai đoạn 1: \geq 90 ml/phút/1,73 m²DTCT
- + Giai đoạn 2: 60-89 ml/phút/1,73 m²DTCT
- + Giai đoạn 3: 30-59 ml/phút/1,73 m²DTCT
- + Giai đoạn 4: 15-29 ml/phút/1,73 m²DTCT
- + Giai đoạn 5: <15 ml/phút/1,73 m²DTCT

2.2.4.4 Đánh giá tử vong, nguyên nhân tử vong

Tử vong được định nghĩa khi bệnh nhân tử vong tại viện hoặc tại nhà. Nguyên nhân tử vong được chia thành các loại do bệnh lupus tiến triển, do biến chứng bệnh hoặc điều trị hoặc do tai nạn.

Thời gian tử vong được tính từ lúc bắt đầu điều trị đến khi tử vong.

2.2.4.5 Đánh giá kết cục xấu

Kết cục xấu được định nghĩa khi kết quả đầu ra là suy thận mạn (MLCT <60ml/phút/1,73m²) hoặc tử vong.

2.2.4.6 Đánh giá một số kết cục đầu ra theo thời gian:

- Lũy tích kết cục đầu ra về các biến HPHT, không đáp ứng, kết cục xấu.
- Tỷ lệ sống sót thận được định nghĩa là sống sót không bị suy thận mạn.
- Tỷ lệ sống sót chung được định nghĩa là sống sót có thể suy thận mạn hoặc không suy thận mạn.

Ngoài ra còn đánh giá các biến đầu ra về biến chứng bệnh (nhiễm trùng, các đợt nhiễm khuẩn, hội chứng kích hoạt tế bào MAC, tắc mạch, bệnh lý tim mạch, loãng xương...), tác dụng phụ thuốc ức chế miễn dịch (corticosteroids, MMF, CYC, AZA, CNI...)

2.2.5 Phương pháp theo dõi bệnh nhân

2.2.5.1 Nội trú: *Bệnh nhân vào viện được làm các xét nghiệm toàn bộ về bệnh SLE và viêm thận lupus gồm:*

Các xét nghiệm về lupus

- Bỏ thể C3, C4
- Kháng thể anti-DsDNA: độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 95% .
- KTKN: $\geq 0,14$ dương tính; $< 0,14$: âm tính.
- Sàng lọc anti-phospholipid: PT, aPTT, Lupus anticoagulant; anti-cardiolipin IgG, IgM; anti- $\beta 2$ glycoprotein-1 IgG, IgM.
- Các kháng nguyên nhân (anti-ENA): Anti-Ro, Anti-La (SSB), Anti-Smith hoặc Anti-Sm, Anti-RNP hoặc protein ribonuclear, Anti-SCL70 (anti-topoisomerase-1), Anti-Jo1.

Tổn thương hệ thống:

- Tổng phân tích tế bào máu, hồng cầu lưới, huyết đồ, test coombs trực tiếp, tốc độ lắng máu, CRP, tế bào niệu, Up/c hoặc protein 24 giờ, ure, creatinine, MLCT, điện giải đồ, khí máu, calci, phospho, phosphatase kiềm, acid uric

- Chức năng gan: SGOT, SGPT, bilirubin TP/TT/GT, protid, albumine
- Cholesterol, triglycerid, LDL, HDL
- X-Quang phổi, siêu âm tim, điện tâm đồ

Sau khi được chẩn đoán xác định viêm thận lupus hoạt động hoặc đợt tái phát bệnh SLE hay tái phát viêm thận, bệnh nhân được sinh thiết thận và truyền methylprednisolone, sau đó áp dụng các phác đồ điều trị tùy thuộc lớp tổn thương mô bệnh học. Thời gian theo dõi nội trú tùy thuộc vào tình trạng bệnh nhân và đáp ứng điều trị.

2.2.5.2 Ngoại trú:

Khi tình trạng bệnh nhân ổn định, bệnh nhân được chuyển theo dõi ngoại trú tại phòng khám Thận-Lọc máu, bệnh viện Nhi Trung ương định kỳ 2-4 tuần/lần tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng, tổn thương thận ban đầu cũng như tổn thương ngoài thận. Nếu bệnh nhân có chỉ định truyền methylprednisolone hoặc IVCYC hàng tháng, bệnh nhân được chỉ định nhập viện từng đợt để áp dụng phác đồ điều trị.

2.2.5.3 Thời gian theo dõi:

Tất cả bệnh nhân được theo dõi định kỳ liên tục kể từ khi bắt đầu điều trị cho đến khi kết thúc nghiên cứu 02/2016. Thời điểm bắt đầu điều trị được tính từ ngày bắt đầu sử dụng methylprednisolone hoặc áp dụng các phác đồ điều trị.

Thời gian đánh giá bệnh nhân trong nghiên cứu là: Kỳ 1: sau 6 tháng; Kỳ 2: sau 12 tháng; Kỳ 3: sau 2 năm; Kỳ 4: sau 3 năm; Kỳ 5: sau 5 năm và thời điểm kết thúc nghiên cứu.

2.2.5.4 Nội dung theo dõi

- Thể trạng chung bệnh nhân
- Đánh giá về tình trạng bệnh:
 - + Hồi phục hoàn toàn, một phần hay không đáp ứng.
 - + Tái phát và tăng mức độ điều trị không? Kết quả điều trị tái phát (sống

khỏe mạnh không tổn thương thận, tổn thương thận mạn, suy thận mạn, tử vong). Nguyên nhân tái phát (bệnh, bỏ điều trị...)

+ Chỉ số hoạt động bệnh (SLEDAI) hoặc chỉ số mạn tính bệnh (SLICC/ACR)

+ Các tác dụng phụ của thuốc: glucocorticoids, CYC, MMF; các biến chứng do bệnh, do điều trị

- Các nội dung trên được theo dõi qua hỏi bệnh sử, thăm khám lâm sàng và chỉ định các xét nghiệm:

- Về lâm sàng và xét nghiệm:

Lâm sàng: Bệnh nhân được theo dõi các thông số về tăng trưởng (chiều cao, cân nặng), huyết áp, các biểu hiện lâm sàng tại thận (phù, huyết áp, nước tiểu) và ngoài thận, đánh giá thang điểm SLEDAI, SLICC/ACR

Xét nghiệm:

Mỗi 2-4 tuần hoặc mỗi 2-3 tháng nếu bệnh nhân ổn định:

- Tổng phân tích tế bào máu, tốc độ lắng máu, tế bào niệu, Up/c hoặc protein 24 giờ, ure, creatinine, MLCT, điện giải đồ, khí máu, calci, phospho, ALP, acid uric.

- Chức năng gan: SGOT, SGPT, bilirubin TP/TT/GT, protid, albumine.

- Cholesterol, triglycerid, LDL, HDL.

- Bổ thể C3, C4.

Mỗi 6 tháng hoặc 1 năm và kết thúc nghiên cứu:

- Ngoài các xét nghiệm trên cần đánh giá về lupus: KTKN, Anti-ds DNA, antiphospholipid. Đánh giá các tác dụng phụ thuốc: xét nghiệm về loãng xương, điện tâm đồ, siêu âm tim và khám mắt.

- Thời điểm đánh giá trong nghiên cứu: 6 tháng đầu, 1 năm, 2 năm, 3 năm và thời điểm kết thúc nghiên cứu.

2.3 Nội dung nghiên cứu

2.3.1 Nghiên cứu lâm sàng và cận lâm sàng

2.3.1.1 Dịch tễ lâm sàng

Đặc điểm nhóm nghiên cứu: tuổi mắc bệnh, thời gian từ lúc phát bệnh đến khi chẩn đoán; phân bố theo nhóm tuổi; giới tính; dân tộc, mùa bị bệnh; số bệnh nhân bỏ điều trị, chuyển viện và đang theo dõi...

2.3.1.2 Đặc điểm lâm sàng

- Triệu chứng lâm sàng tại thận.
- Triệu chứng lâm sàng ngoài thận.

2.3.1.3 Đặc điểm xét nghiệm cận lâm sàng

- Huyết học, Sinh hóa, Nước tiểu.
- Chỉ số SLEDAI, SLICC/ACR.
- Các markers lupus: C3, C4, KTKN, Anti-DsDNA, antiphospholipid, tế bào hargraves...

2.3.2 Phân loại tổn thương mô bệnh học thận và phân tích liên quan giữa mô bệnh học thận với lâm sàng và cận lâm sàng

- Phân loại tổn thương mô bệnh học thận theo phân loại ISN/RPS: tỷ lệ các lớp MBH, lắng đọng dấu ấn miễn dịch trên miễn dịch huỳnh quang, chỉ số hoạt động, chỉ số mạn tính.

- Phân tích liên quan giữa mô bệnh học thận với lâm sàng và cận lâm sàng: huyết học, sinh hóa, nước tiểu, miễn dịch...

2.3.3 Đánh giá kết quả điều trị

2.3.3.1 Phác đồ điều trị

2.3.3.2 Kết quả đáp ứng điều trị theo thời gian

- Mô tả kết quả điều trị qua các kỳ đánh giá.
- Kết quả điều trị liên quan đến tổn thương mô bệnh học và phác đồ điều trị.
- Tác dụng phụ thuốc và biến chứng do thuốc, do bệnh.

2.3.3.3 Kết quả điều trị tính đến thời điểm kết thúc

- Khả năng HPHT, HPMP, không đáp ứng.
- Nguy cơ suy thận mạn.
- Nguy cơ kết quả xấu.
- Tử vong: Tỷ lệ tử vong, thời gian tử vong từ khi bắt đầu điều trị, nguyên nhân tử vong.

2.3.3.4 Ước tính khả năng dẫn đến các biến kết cục (Kaplan-Meier)

- Ước tính khả năng HPHT.
- Ước tính khả năng không đáp ứng điều trị.
- Ước tính khả năng biến kết cục xấu.

2.3.3.5 Xác định các yếu tố nguy cơ dẫn đến biến kết cục xấu

Tăng huyết áp, Hội chứng thận hư, protein niệu khoảng thận hư, suy thận, tái phát, chỉ số tổn thương mạn tính SLICC/ACR...

2.4 Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm EPIDATA 3.0 để nhập số liệu thu thập được. Sau đó xuất sang file .dat.

Xử lý số liệu thu thập được theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm STATA 11.2.

Sử dụng phương pháp thống kê mô tả cho biến định lượng (tỷ lệ, phần trăm, biểu đồ hình thanh, hình bánh) ; biến định lượng phân phối bình thường (trung bình, độ lệch chuẩn, tổ chức đồ và đa giác tần suất), biến định lượng phân phối không bình thường (trung vị, khoảng tứ phân vị, biểu đồ hình hộp).

Ước tính khả năng sống còn, hồi phục hoàn toàn, một phần theo thời gian, khả năng kết cục xấu ở thời điểm kết thúc nghiên cứu theo đường cong lũy tích Kaplan-Meier và sử dụng các kiểm định so sánh Wilcoxon tổng quát, Logrank hoặc hồi qui Cox.

Bảng 2.1: Chọn lựa kiểm định phù hợp

Biến độc lập	Nhị giá	Danh định (biến thứ tự)	Định lượng, đa biến (hoặc thứ tự)
Biến phụ thuộc			
Định lượng phân phối bình thường	T-test	ANOVA một chiều	Liên quan Pearson Hồi quy tuyến tính
Biến định lượng: - Phân phối bình thường - Không cần kiểm định giả thiết Biến thứ tự	Wilcoxon ranksum test (Mann-Whitney)	Kruskal-Wallis	Tương quan Spearman
Nhị giá	χ^2	χ^2 (khuynh hướng)	Hồi qui logistic
Sống còn	Wilcoxon tổng quát Logrank	Wilcoxon tổng quát Logrank	Hồi qui Cox

Sử dụng kiểm định phù hợp bảng 2.1 để đánh giá liên quan giữa các biến lâm sàng với các lớp mô bệnh học thận. Hồi qui Cox đơn biến và đa biến được sử dụng ước tính nguy cơ tương đối (hazard ratio).

2.5 Khía cạnh đạo đức của đề tài

Nghiên cứu nhằm nâng cao hiệu quả điều trị và chăm sóc bệnh nhân.

Bố mẹ hoặc người giám hộ bệnh nhân được giải thích kỹ về tình trạng bệnh, tại sao phải sinh thiết thận, cách tiến hành điều trị và các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra khi điều trị.

Bố mẹ hoặc người giám hộ bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu và bệnh nhân chỉ được điều trị sau khi gia đình chấp thuận.

Kỹ thuật sinh thiết thận dưới hướng dẫn siêu âm và phác đồ điều trị viêm thận lupus đã được hội đồng y đức của bệnh viện chấp thuận. Hướng dẫn lâm sàng điều trị viêm thận lupus dựa vào kết quả mô bệnh học gần đây đã được công bố bởi nhóm nghiên cứu SLE Hà Lan [61], Hiệp hội thấp học Mỹ [66], và Hiệp hội liên hiệp châu Âu về bệnh thấp khớp và thận - Lọc máu và ghép tạng châu Âu [62], KDIGO [67], Cochrane 2012 [63] và cho kết quả điều trị tốt.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 03/2009 đến 02/2016, chúng tôi đã thu thập được 126 bệnh nhân viêm thận do SLE (LN) có đủ tiêu chuẩn nghiên cứu và kết quả như sau:

3.1 Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân

3.1.1 Đặc điểm nhân khẩu học:

3.1.1.1 Phân bố tuổi:

Bảng 3.1. Tuổi trung bình đối tượng nghiên cứu (tính theo năm)

Tuổi	Trung bình \pm Độ lệch chuẩn	Tuổi nhỏ nhất	Tuổi lớn nhất
Tuổi	11,68 \pm 2,59	4,2	15,6
Tuổi bắt đầu bị bệnh	11,24 \pm 2,58	4	15,3
Tuổi chẩn đoán bệnh	11,48 \pm 2,64	4,1	15,6
Tuổi chẩn đoán viêm thận lupus	11,48 \pm 2,55	4,1	15,6

Nhận xét: Tuổi trung bình khởi phát bệnh 11,24 \pm 2,58 tuổi; tuổi trung bình chẩn đoán bệnh 11,48 \pm 2,64 tuổi, tuổi trung bình xuất hiện tổn thương thận 11,48 \pm 2,55 tuổi

3.1.1.2 Phân bố giới tính

Bảng 3.2: Phân bố giới tính theo tuổi

Nhóm tuổi	Giới		P
	Nam (n, %)	Nữ (n, %)	
<12 tuổi	4 (14,3%)	24 (85,7%)	Wilcoxon ranksum test, p = 0,48
\geq 12 tuổi	12 (12,2%)	86 (87,8%)	
Tổng cộng	16 (12,7%)	110 (87,3%)	

Nhận xét: Tỷ lệ nữ: nam =7:1. Khi so sánh về nhóm tuổi <12 tuổi và \geq 12 tuổi giữa 2 giới, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (ranksum test, p=0,48). Bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 4 năm 2 tháng tuổi và lớn nhất là 15 năm 7 tháng tuổi.

3.1.2 Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân

3.1.2.1 Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán bệnh

Bảng 3.3 Biểu hiện lâm sàng ngoài thận của bệnh nhân tại thời chẩn đoán bệnh

Biểu hiện lâm sàng lúc chẩn đoán	Số BN (n=126)	Tỷ lệ %
Giảm cân, gầy sút	53	42,1
Chán ăn	65	51,6
Sốt kéo dài	73	57,9
Ban cánh bướm	102	81
Ban dạng dát sần	26	20,6
Hồng ban dạng đĩa	9	7,1
Ban khác	1	0,8
Loét miệng, lợi	60	47,6
Loét da	4	3,2
Nhạy cảm ánh sáng	89	70,6
Nốt thấp	1	0,8
Viêm cơ/Đau cơ	37/29	29,4/23
Viêm khớp/Đau khớp	94/93	74,6/73,8
Tổn thương võng nội mô (gan, lách hạch to)	15	11,9
Rụng tóc	22	17,5
Tràn dịch màng phổi	18	14,3
Các tổn thương phổi khác	2	1,6
Viêm màng tim/Tràn dịch màng tim	11	8,7
Tổn thương tim khác	2	1,6
Co giật	12	9,5
Rối loạn tâm thần	14	11,1
Tổn thương thần kinh khác	4	3,2
Hiện tượng Raynaud	5	4
Viêm mạch máu ngoại vi	14	11,1
Viêm mạch hình lưới	10	7,9

Nhận xét: Triệu chứng lâm sàng ngoài thận thường gặp nhất là ban cánh bướm (81%), nhạy cảm ánh sáng (70%), viêm khớp, đau khớp (74%), sốt kéo dài (56%), và loét miệng lợi (48%). Tiếp theo là triệu chứng thần kinh, viêm mạch máu ngoại vi chiếm 23%.

Bảng 3.4. Biểu hiện lâm sàng tổn thương thận tại thời điểm chẩn đoán bệnh

Biểu hiện lâm sàng tại thận	Số bệnh nhân (n=126)	Tỷ lệ (%)
Phù	108	85,7
Tăng huyết áp	63	50
<i>Nhẹ</i>	43	34,1
<i>Trung bình</i>	18	14,3
<i>Nặng</i>	2	1,6
Trụ Hồng cầu	7	5,7
Đái máu đại thể	33	26,2
Đái máu vi thể	119	94,4
Bất thường nước tiểu	17	13,5
Viêm thận	65	51,6
HCTH kết hợp	34	27
HCTH	10	7,9

Nhận xét: Đái máu vi thể là triệu chứng thường gặp chiếm tỷ lệ 95%. Tiếp theo là phù chiếm 85,7%, thường phù nhẹ. Ít gặp hơn là tăng huyết áp chiếm 50% trong đó có 16% tăng huyết áp trung bình và nặng.

Tổn thương thận trên lâm sàng gặp ở tất cả các bệnh nhân. Trong đó viêm thận thường gặp nhất chiếm 51,6%, tiếp đến là HCTH kết hợp chiếm 27% (trong nhóm này có 7% viêm cầu thận tiến triển nhanh).

3.1.2.2 Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán bệnh lần đầu:

Bảng 3.5. Các biến đổi xét nghiệm huyết học của bệnh nhân vào thời điểm chẩn đoán

Biến đổi xét nghiệm huyết học lúc chẩn đoán	Số BN (n=126)	Tỷ lệ %
<i>Thiếu máu Hb<10g%/12g%</i>	82/110	65,08/81,3
Nặng	28	22,2
Trung bình	57	45,2
Nhẹ	25	19,8
Giảm bạch cầu<4.000x10 ⁹ /l (n=126)	21	16,67
Giảm BC lympho<1.2x10 ⁹ /l (n=126)	32	25,40
Giảm BC đa nhân <2x10 ⁹ /l (n=126)	19	15,08
Giảm TC<150x10 ⁹ /l	41	32,54
Giảm TC <100x10 ⁹ /l	20	15,87
Máu lắng 1 giờ	93±26,6	25-145
Máu lắng 2 giờ	114,2±23,3	30-160
Test Coombs trực tiếp (+)*	38	38,38

*Ghi chú: * n=99 bệnh nhân*

Nhận xét:

Thiếu máu Hb <120g/L chiếm tỷ lệ 81,3%, thiếu máu thường nhẹ và trung bình (65%), chỉ có 22% thiếu máu nặng Hb <80g/L. Thiếu máu với test coombs trực tiếp dương tính chiếm 38,4%

Bạch cầu máu giảm chiếm tỷ lệ thấp 16,7%, giảm bạch cầu lympho chiếm tỷ lệ cao hơn 25%, giảm tiểu cầu chiếm tỷ lệ 32%, trong đó giảm tiểu cầu <100.000Tc/mm³ chiếm 16%.

Bảng 3.6: Các thay đổi xét nghiệm sinh hóa máu vào thời điểm chẩn đoán

Xét nghiệm sinh hóa lúc chẩn đoán	Trung bình/trung vị/Tần suất	Độ lệch chuẩn/Bách phân vị 25-75
Ure (mmol/L)	7,7*	5,3-13
<i>Creatinine</i> ($\mu\text{mol/L}$)	69,3*	55,3-92,6
Creatinine $\geq 106,8$ ($\mu\text{mol/L}$)	22/126	17,5%
Creatinine $< 106,8$ ($\mu\text{mol/L}$)	104/126	82,5%
MLCT (ml/min/1,73 m ²)	97,2**	34,3[11-172]
≥ 90	77	61,1%
60-89.9	33	26,2%
< 60	16	12,7%
Protid máu (g/L) (n=126)	59,4**	12 [35-86,7]
< 56 g/l	50/126	39,7%
≥ 56 g/l	76/126	60,3%
Albumine máu (g/l) (n=126)	27**	6,9 [10-44]
≤ 25 g/l	51/126	40,5%
> 25 g/l	75/126	59,5%
Cholesteron máu (mmol/L) (n=113)	5,5 *	4,3-8,1
$\geq 5,2$ mmol/L	64/113	56,6%
$< 5,2$ mmol/L	49/113	43,4%

Ghi chú: *Trung vị; **Trung bình

Nhận xét:

- Creatinine trung bình tăng so với lứa tuổi, có 17% bệnh nhân có creatinine $> 106,8$ mmol/L (ngưỡng suy thận ở tất cả các đối tượng nghiên cứu trẻ em),

- Mức lọc cầu thận trung bình 97 ml/phút/1,73 m² cao so với tuổi, trong đó có 38,9% bệnh nhân có suy thận (12,7% suy thận mức độ trung bình và nặng)

- Albumin máu trung bình $27 \pm 6,9$ g/L giảm so với lứa tuổi và giảm albumin ngưỡng thận hư chiếm 40,5%.

Bảng 3.7: Các biến đổi miễn dịch và chỉ số hoạt tính SLEDAI trong bệnh SLE vào thời điểm chẩn đoán

Xét nghiệm miễn dịch lúc chẩn đoán	Số BN /số XN được làm	Tỷ lệ %
KTKN (+) (n=126)	104	82,54
Anti-Ds DNA (UI/ml)	320 [108-625]*	12,8-3900***
Anti-Ds DNA (+) (n=125)	104	83,20
KT kháng lupus (n=18)	2	11,11
Antiphospholipide IgM (n=35)	5	14,29
Antiphospholipide IgG (n=35)	5	14,29
Nồng độ bổ thể C3 (g/l) (n=126)	0,31 [0,19-0,5]*	0,02-1,69***
C3 giảm < 0,75 g/l	116	92,06%
Nồng độ bổ thể C4 (g/l) (n=126)	0,02 [0,01-0,07]*	0,01-0,6
C4 giảm <0,149 g/l (n=126)	111	88,10%
Test Coombs TT (+) (n=99)	38	38,38
Chỉ số hoạt tính bệnh SLEDAI	22,9±9**	6-64***

Ghi chú: *Trung vị; **Trung bình; ***Khoảng giao động

Nhận xét:

- Trong các biến đổi miễn dịch lúc chẩn đoán, tỷ lệ dương tính cao với KTKN, anti-DsDNA, C3, C4 với tỷ lệ tương ứng 82,5%, 83,2%, 92% và 88,1%. Kháng thể kháng phospholipid dương tính với tỷ lệ thấp hơn 12,3% cho cả IgG và IgM.

- Chỉ số hoạt tính bệnh SLEDAI rất cao, trung bình 23 điểm.

Bảng 3.8: Các biến đổi về xét nghiệm nước tiểu vào thời điểm chẩn đoán

Xét nghiệm nước tiểu lúc chẩn đoán	Số BN (n=126)	Tỷ lệ %
Protein niệu 24 giờ (mg/kg/24 giờ)	57 [26-120]*	4,5-483***
<15	17	13,5
15-49,9	44	34,9
≥50	65	51,6
Up/c (g/mmol)	0,28 [0,14-0,80]*	0,02-2,60***
<0,2	48	38,1
≥0,2	78	61,9
Hồng cầu niệu (+)	119	94,5
(+) – (++)	66	52,4
(+++) – (++++)	53	42,1
Bạch cầu niệu	96	77,8
(+) – (++)	67	53,2
(+++) – (++++)	31	24,6
Trụ hồng cầu	26,0	20,6
Trụ bạch cầu	15	11,9
Trụ khác	7	5,6

Ghi chú: *Trung vị; ***Khoảng giao động

Nhận xét:

- Protein niệu 24 giờ tăng cao trung vị 57 mg/kg/24 giờ, trong đó protein niệu khoảng thận hư chiếm 52%. Tương tự chỉ số Up/c trung vị tăng khoảng thận hư 0,28 g/mmol.

- Hồng cầu niệu trong nhóm nghiên cứu chiếm tỷ lệ rất cao 94,5%, trong đó hồng cầu niệu trên 3+ chiếm 42,1%. Bạch cầu niệu cũng thường gặp chiếm 77,8%, trong đó chủ yếu bạch cầu 1+ đến 2+ chiếm 53%.

3.2 Tổn thương mô bệnh học thận và liên quan giữa mô bệnh học với biểu hiện lâm sàng và sinh học

3.2.1 Tổn thương mô bệnh học thận theo phân loại ISN/RPS

Bảng 3.9: Phân bố tổn thương mô bệnh học thận theo phân loại ISN/RPS (n-126)

Lớp MBH	Số BN trong mỗi lớp	Tỷ lệ (%)	Hội chứng thận viêm			
			Bất thường n.tiểu	Viêm thận	HCTH	HCTH kết hợp
I	3	2,38	3 100	0 0,00	0 0,00	0 0,00
II	19	15,08	3 15,79	13 69,42	2 10,53	1 5,26
III	39	30,95	3 7,69	31 79,49	0 0,00	5 12,82
VI	56	44,44	5 8,93	18 32,14	8 14,29	25 44,64
V	9	7,14	3 33,33	3 33,33	0 0,00	3 33,33
Tổng	126	100	17 13,49	65 51,59	10 7,94	34 26,98

Nhận xét: Tổn thương lớp IV chiếm tỷ lệ cao 44,4%, tiếp đó là lớp III (31%), lớp II là 15,1%. Lớp I và lớp V hiếm gặp hơn (2,4% và 7,1%).

Lớp IV có biểu hiện lâm sàng tổn thương thận nặng HCTH kết hợp (25/35) hoặc HCTH (8/10), ngoài ra có thể gặp hình thái lâm sàng viêm thận (18/65) và bất thường nước tiểu. Lớp III biểu hiện thường gặp nhất là viêm thận (31/65). Lớp V khó phân định kiểu hình, có thể gặp tất cả các hình thái tổn thương thận.

Bảng 3.10: Lắng đọng miễn dịch IgG, IgM, IgA, C1q, C3 trên KHV huỳnh quang trên bệnh nhân viêm thận lupus

Các dấu ấn miễn dịch huỳnh quang (n=101)	Mức độ dương tính				
	Âm tính	+	++	+++	++++
IgG (Tần suất) Tỷ lệ	8 7,9	13 12,9	21 20,8	39 38,6	20 19,8
IgM (Tần suất) Tỷ lệ	2 1,98	40 39,6	34 33,7	22 21,8	3 3
IgA (Tần suất) Tỷ lệ	6 6	26 25,7	32 31,7	33 32,7	4 4
C3 (Tần suất) Tỷ lệ	4 4	18 17,8	17 16,8	41 40,6	21 20,8
C1q (Tần suất) Tỷ lệ	4 4	16 15,9	16 15,8	44 43,6	21 20,8
Fullhouse	33 32,7	68 67,3			
Chỉ số hoạt tính (n=49) (TB±ĐLC)[LN-NN]	8,9±3,9* [1-17]				
Chỉ số mạn tính (n=49) (TV)[BPV]	0 [0-2]**				

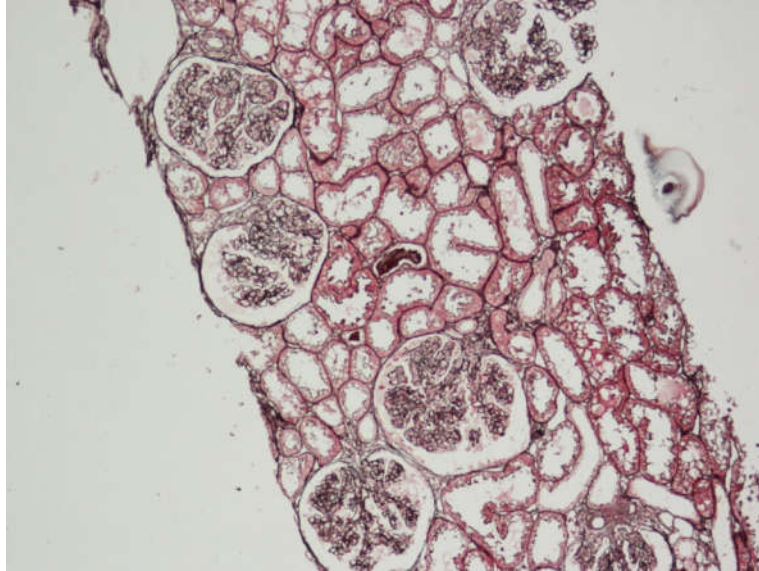
Ghi chú: *Trung bình; **Trung vị

Nhận xét: Tỷ lệ dương tính với các markers miễn dịch (IgG, IgM, IgA, C3 và C1q) chiếm tỷ lệ cao trên 92%, trong đó dương tính 2+ trở lên trên 80%.

Lắng đọng tất cả các dấu ấn miễn dịch (Fullhouse) đạt tỷ lệ khá cao 67,3%.

Chỉ số hoạt động bệnh viêm thận lupus trên mô bệnh học trung bình 8,9 ± 3,9 điểm. Chỉ số mạn tính viêm thận lupus trên mô bệnh học trung vị 0 [0-2].

*Một số hình ảnh tổn thương mô bệnh học thận theo phân loại
ISN/RPS:*

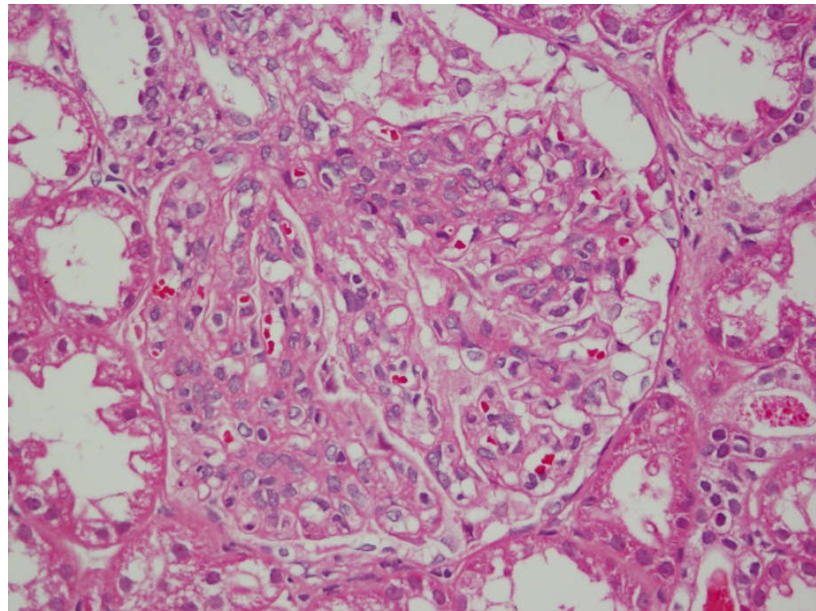


Hình 3.1: Viêm cầu thận tăng sinh lan tỏa (lớp IV). Nhuộm Bạc x 100

Hình ảnh tăng sinh lan tỏa toàn bộ cầu thận của >50% tất cả các cầu thận
Bệnh nhân Đỗ Bích T.

Mã số bệnh án: 150002076

Mã số GPB: 1229b15

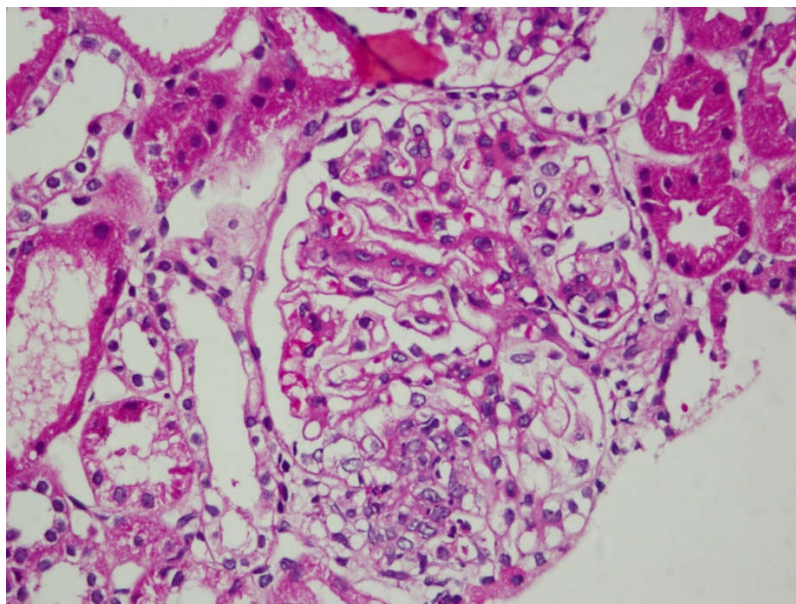


Hình 3.2: Viêm cầu thận tăng sinh lan tỏa (lớp IV). Nhuộm HE x 400

Hình ảnh tăng sinh lan tỏa toàn bộ cầu thận

Bệnh nhân Đỗ Bích T.

Mã số bệnh án: 150002076 Mã số GPB: 1229b15

**Hình 3.3: Viêm cầu thận tăng sinh khu trú (lớp III). HE x400**

Hình ảnh cầu thận tăng sinh dạng ổ thường gặp trong lớp III

Bệnh nhân: Đỗ Kiều N.

Mã số bệnh án: 110160681

Mã số GPB: 5029b14

3.2.2 Mối liên quan giữa mô bệnh học thận với biểu hiện lâm sàng và biến đổi sinh học.

3.2.2.1 Liên quan giữa mô bệnh học thận với biểu hiện lâm sàng

Bảng 3.11: Liên quan giữa mô bệnh học thận với tuổi, giới, một số biểu hiện lâm sàng và chỉ số SLEDAI

Biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm	n	Mô bệnh học thận (ISN/RPS)					Giá trị p
		I	II	III	IV	V	
Giới tính							
Nam	16	0	5	5	6	0	NS ^{*1} ; ^{*2} ; ^{*3} ; ^{*4}
Nữ	110	3	14	34	50	9	
Tuổi							NS ^{*1} ; ^{*2} ; ^{*3} ; ^{*4}
<12 tuổi	64	1	12	18	27	4	
≥12 tuổi	62	2	7	21	29	5	
Tăng huyết áp	126						NS ^{*1, *3} , 0,05 ^{*2} , 0,08 ^{*4}
Không	63	3	17	31	40	8	
Có	63	0	2	8	16	1	
Đái máu	126						0,009 ^{*1}
Đại thể (3+ - 4+)	53	0	3	18	30	2	0,001 ^{*2} , 0,003 ^{*3} , 0,019 ^{*4}
Vị thể (1+ - 2+)	66	3	13	17	26	7	
Không	7	0	3	4	0	0	
Hội chứng viêm thận	126						0,000 ^{*1} , 0,015 ^{*2} , 0,028 ^{*3} , 0,000 ^{*4}
Bất thường nước tiểu	17	3	3	3	5	3	
Viêm thận	65	0	13	31	18	3	
HCTH	10	0	2	0	8	0	
HCTH kết hợp	34	0	1	5	25	3	
SLEDAI	126	12±2,6	20,4±1,8	23,6±1,6	23,9±1,2	22,3±2,1	NS ^{*1} ; ^{*2} ; ^{*3} ; ^{*4}

Ghi chú: ^{*1}Tất cả các bệnh nhân (lopmbh12); ^{*2}Lớp tăng sinh (III và IV) so với lớp khác (I+II+5) (lopmbh); ^{*3}Lớp tăng sinh so với lớp I+II và lớp V (lopmbh1); ^{*4}Lớp IV so với lớp khác (lop4); NS: không có ý nghĩa thống kê

Nhận xét:

Hồng cầu niệu dương tính không có sự khác biệt nhóm tăng sinh so với nhóm không tăng sinh (96% so với 90%) (Fisher, p=0,36), tuy nhiên hồng cầu

niệu > 2+ nhóm tăng sinh cao hơn so với nhóm không tăng sinh (50% so với 16%) (Pearson χ^2 , $p=0,001$). Chỉ số trung vị SLEDAI lớp I+II thấp hơn so với lớp khác (Wilcoxon ranksum, $p=0,04$), tuy nhiên mức độ hoạt tính bệnh lupus của các lớp MBH đều cao và rất cao.

3.2.2.2 Liên quan giữa tổn thương mô bệnh học thận và biến đổi sinh học:

Bảng 3.12: Liên quan giữa xét nghiệm và tổn thương mô bệnh học thận

Xét nghiệm	n	Mô bệnh học thận					Giá trị p
		I	II	III	IV	V	
Protein niệu 24 giờ	126						
<i>TB±DLC</i>		17,1±6,5	66,9±20,7	49,2±7,1	111,5±11	119,5±40,1	0,0001 ^{*1a} , NS ^{*2b} , 0,03 ^{*3a} , 0,0000 ^{*4b}
<50	61	3	14	27	14	3	0,000 ^{*1} , 0,04 ^{*2} , 0,01 ^{*3*} ,
≥50	65	0	5	12	42	6	0,0000 ^{*4}
MLCT (ml/min/1,73m ²)	126						
<i>TB±DLC</i>		125,6±16	113,5±7,5	102±5,8	83,3±3,8	119,3±10,6	0,0001 ^{*1c} 0,0003 ^{*2d} , 0,0012 ^{*3c} , 0,0000 ^{*4d}
≥90	77	3	16	26	25	7	0,084 ^{*1}
60-89	33	0	2	9	20	2	0,011 ^{*2} , 0,047 ^{*3*} ,
<60	16	0	1	4	11	0	0,003 ^{*4}
Creatinine (μmol/L)							
<i>TV [BPV25-75]</i>		44,9 [42,6-62]	56 [53,7-63,6]	63 [55-83]	81 [66,4-111]	58[45-71]	0,0001 ^{*1a} 0,0001 ^{*2b} , 0,0012 ^{*3a} , 0,0000 ^{*4b}
≥106,1	104	3	18	34	40	9	NS ^{*1}
<106,1	22	0	1	5	16	0	0,016 ^{*2} , NS ^{*3} , 0,003 ^{*4}
Hb giảm (g%)	126						
<i>TB±DLC</i>	126	9,2±0,3	10,4±0,6	9,3±0,4	9,3±0,2	9,5±0,7	NS ^{*1c} NS ^{*2d} , NS ^{*3c} , NS ^{*4d}
≥12	16	0	5	5	6	0	NS ^{*1}
<12	110	3	14	34	50	9	NS ^{*2} , NS ^{*3*} , NS ^{*4}
Protid máu							

Xét nghiệm	n	Mô bệnh học thận					Giá trị p
		I	II	III	IV	V	
(g/L)							
<i>TB±DLC</i>	126	75±6,1	65±2,7	64±1,5	54±1,4	54±5,4	0,0000 ^{*1c} , NS ^{*2d} , 0,0063 ^{*3c} , 0,0000 ^{*4d}
<56							0,000 ^{*1} , NS ^{*2} , NS ^{*3} ,
≥56							0,000 ^{*4}
Albumin (g/L)	126						
<i>TB±DLC</i>		36,4±1	29,1±1,6	30,3±1	24,3±0,7	22,6±2,2	0,0000 ^{*1c} , NS ^{*2d} , 0,015 ^{*3c} , 0,0000 ^{*4d}
≤25	51	0	5	7	34	5	0,0000 ^{*1} , NS ^{*2} , NS ^{*3} ,
>25	75	3	14	32	22	4	0,000 ^{*4}

Ghi chú: ^{*1}Tất cả các bệnh nhân (*lopmbh12*); ^{*2}Lớp tăng sinh (III và IV) so với lớp khác (I+II+5) (*lopmbh*); ^{*3}Lớp tăng sinh so với lớp I+II và lớp V (*lopmbh1*); ^{*4}Lớp IV so với lớp khác (*lop4*); NS: không có ý nghĩa thống kê; ^aKuskal Wallis test; ^bWincoxon test; ^cAnova test; ^dT-Test

Nhận xét: Protein niệu 24 giờ trung bình lớp IV và V > 50 mg/kg/24 giờ cao hơn các lớp khác. Đặc biệt khi so sánh lớp IV và lớp khác (Wincoxon test, $p < 0,0000$). Lớp I+II có chỉ số protein niệu thấp nhất (Wincoxon test, $p < 0,0083$). Protein niệu khoảng thận hư lớp IV cao hơn so với lớp khác ($p < 0,000$).

MLCT trung bình lớp IV thấp hơn 90 ml/phút/1,73 m² và thấp hơn so với các lớp khác (ttest, $p < 0,0000$).

Theo phân nhóm MLCT, lớp tăng sinh có suy thận cao hơn lớp không tăng sinh (I+II+V) (Fisher test, $p = 0,011$), trong đó lớp IV có suy thận cao nhất chiếm 31/49 (63%) và suy thận mức độ nặng chiếm 11/16 (68,7%).

Creatinine máu trung vị lớp IV là 81 μmol/L cao hơn so với lớp I, II, III và V (45, 58, 63 và 59) (Wincoxon, $p = 0,000$), phân nhóm suy thận ở lớp IV cũng cao hơn so với nhóm khác (Pearson χ^2 , $p = 0,000$)

Albumin máu trung bình lớp IV (24,3g/l), và V (22,6g/l) giảm so với lớp I+II (36,4 g/L; 29,1 g/L) và III (30,3 g/L) (Anova, Bonferroni, $p = 0,002$ (IV vs I+II), $p = 0,000$ (IV vs III); $p = 0,017$ (V ss I+II); $p = 0,007$ (V ss III)), không có sự khác biệt giữa lớp IV và V ($p = 1,000$). Giảm albumin trung bình lớp IV nhiều hơn so với các lớp khác (ttest, $p = 0,0000$).

3.2.2.3 Liên quan giữa mô bệnh học thận với các xét nghiệm miễn dịch trong lupus

Bảng 3.13: Liên quan giữa MBH thận với các xét nghiệm miễn dịch trong lupus

Các xét nghiệm miễn dịch	N	Mô bệnh học thận (ISN/RPS)					Giá trị P
		I	II	III	IV	V	
Bổ thể C3							
<i>TV</i>		0,5	0,4	0,27	0,29	0,51	NS ^{*1a, *4b} 0,0035 ^{*2b} , 0,012 ^{*3a}
<0,75	116	2	17	34	56	7	0,004 ^{*1}
≥0,75	10	1	2	5	0	2	NS ^{*2, *3} , 0,002 ^{*4}
Bổ thể C4							
<i>TV</i>		0,01	0,02	0,02	0,02	0,16	0,017 ^{*1a} 0,0035 ^{*2b} , NS ^{*3a, *4b}
<0,1	111	2	16	35	54	4	0,001 ^{*1}
≥0,1	15	1	3	4	2	5	0,002 ^{*2} , 0,000 ^{*3} 0,008 ^{*4}
Anti-DsDNA (UI/L)	125	396	221	332	364	30	0,03 ^{*1a} 0,014 ^{*2b} , 0,01 ^{*3a} NS ^{*4b} , 0,01 ^{*5b}
<50	21	1	3	4	8	5	0,026 ^{*1}
≥50	104	2	16	34	48	4	NS ^{*2, *4} , 0,008 ^{*3} 0,008 ^{*4}
KTKN (UIL)	126						NS ^{*1, *2, *3, *4}
<i>Dương tính</i>	104	2	16	34	46	6	
<i>Âm tính</i>	22	1	3	5	10	3	
Hargraves	117						NS ^{*1, *2, *3, *4}
<i>Dương tính</i>	76	2	13	27	31	3	
<i>Âm tính</i>	41	1	6	11	18	5	

Ghi chú: ^{*1}Tất cả các bệnh nhân (lopmbh12); ^{*2}Lớp tăng sinh (III và IV) so với lớp khác (I+II+5) (lopmbh); ^{*3}Lớp tăng sinh so với lớp I+II và lớp V (lopmbh1); ^{*4}Lớp IV so với lớp khác (lop4); NS: không có ý nghĩa thống kê; ^aKuskal Wallis test; ^bWincxon test; ^cAnova test; ^dT-Test

Nhận xét: Nồng độ bổ thể C3 giảm nhiều lớp tăng sinh so với không tăng sinh (Wincoxon, $p=0,012$). Nồng độ bổ thể C4 giảm nhiều lớp tăng sinh so với các lớp không tăng sinh (Wincoxon, $p=0,002$). Đặc biệt trong lớp V nồng độ bổ thể C4 bình thường và cao hơn so với lớp khác ($p<0,001$)

Nồng độ trung bình lớp V không tăng (30UI/L), thấp hơn khi so sánh với lớp khác (Wincoxon, $p=0,009$).

3.2.2.4 Liên quan phân lớp MBH thận với các tổn thương fullhouse, liên tế bào, chỉ số hoạt tính:

Bảng 3.14: Liên quan phân lớp mô bệnh học với tổn thương fullhouse, liên tế bào, chỉ số hoạt tính

Tổn thương MBH thận	N	Mô bệnh học thận (ISN/RPS)					Giá trị P
		I	II	III	IV	V	
Fullhouse	101						0,000 ^{*1,*2}
<i>Có</i>	68	0	5	23	38	2	NS ^{*3,*4}
<i>Không</i>	22	3	8	5	12	5	
Liên tế bào							
<i>Có</i>	21	0	0	4	17	0	0,002 ^{*1}
<i>Không</i>	104	3	19	34	39	9	0,004 ^{*2} 0,000 ^{*4}
Chỉ số hoạt động							
TB±ĐLC	49	0	2	6,9	10,5	0	0,0088 ^{*2d}

Nhận xét: Các lớp tăng sinh và đặc biệt lớp IV có hình ảnh liên tế bào cao hơn so với lớp khác (30,3% so với 5,8%) (Pearson chi2, $p=0,000$).

Lớp tăng sinh có sự lắng đọng fullhouse cao hơn so với nhóm khác (78,2% so với 30,4%) (Fisher, $p=0,000$). Chỉ số hoạt động trên MBH thận nhóm tăng sinh cao hơn so với nhóm khác (ttest, $p=0,009$).

3.3 Kết quả điều trị

3.3.1 Phác đồ điều trị trong viêm thận lupus

3.3.1.1 Phác đồ điều trị theo phân loại MBH và liều thuốc sử dụng

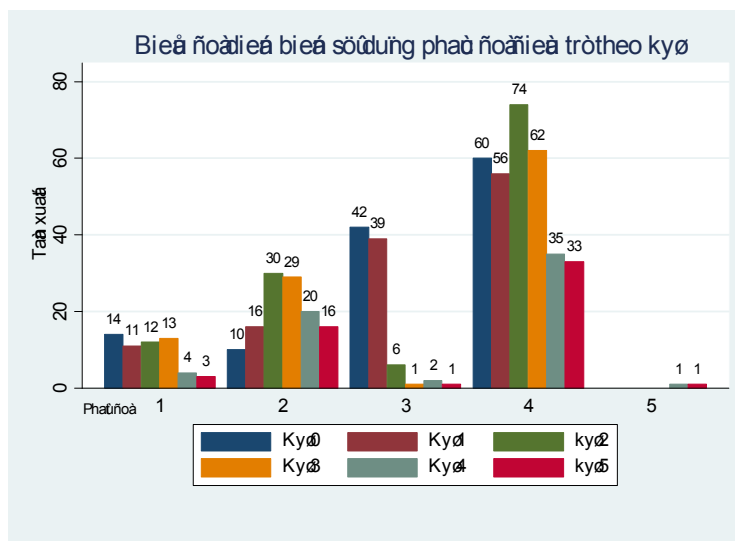
Bảng 3.15: Phác đồ điều trị theo phân loại MBH

Phác đồ điều trị	n	Mô bệnh học thận					Giá trị p
		I	II	III	IV	V	
Truyền solumedrol	126						NS ^{*1,*2,*3}
<i>Có</i>	120	3	16	37	56	8	0,033 ^{*4}
<i>Không</i>	6	0	3	2	0	1	
Phác đồ điều trị							
<i>PD1 (PNL)</i>	14	2	8	0	0	4	0,000 ^{*1}
<i>PD2 (PNL+AZA)</i>	10	0	7	2	1	0	0,000 ^{*2}
<i>PD3 (PNL+IVCYC)</i>	42	0	0	17	23	2	0,000 ^{*4}
<i>PD4 (PNL+MMF)</i>	60	1	4	20	32	3	
<i>PD5 (PNL+CSA)</i>	0	0	0	0	0	0	

Nhận xét: Bệnh nhân lớp IV có tỷ lệ truyền solumedrol (100%) cao nhất so với lớp khác có ý nghĩa thống kê (Fisher, p=0,033).

Phác đồ 1 (PNL đơn thuần) chủ yếu được chỉ định cho bệnh nhân lớp I, II, và V (fisher, p=0,000), trong khi đó lớp III và IV chủ yếu sử dụng phác đồ 3 và 4 (Pearson χ^2 , p=0,000).

3.3.1.2 Diễn biến phác đồ điều trị theo kỳ đánh giá



Biểu đồ 3.1: Diễn biến sử dụng phác đồ điều trị theo kỳ đánh giá

Nhận xét: Biểu đồ hình thanh cho thấy phác đồ 2 và 4 được sử dụng phổ biến trong các kỳ đánh giá theo dõi, phác đồ 3 sử dụng chủ yếu trong 12 tháng đầu.

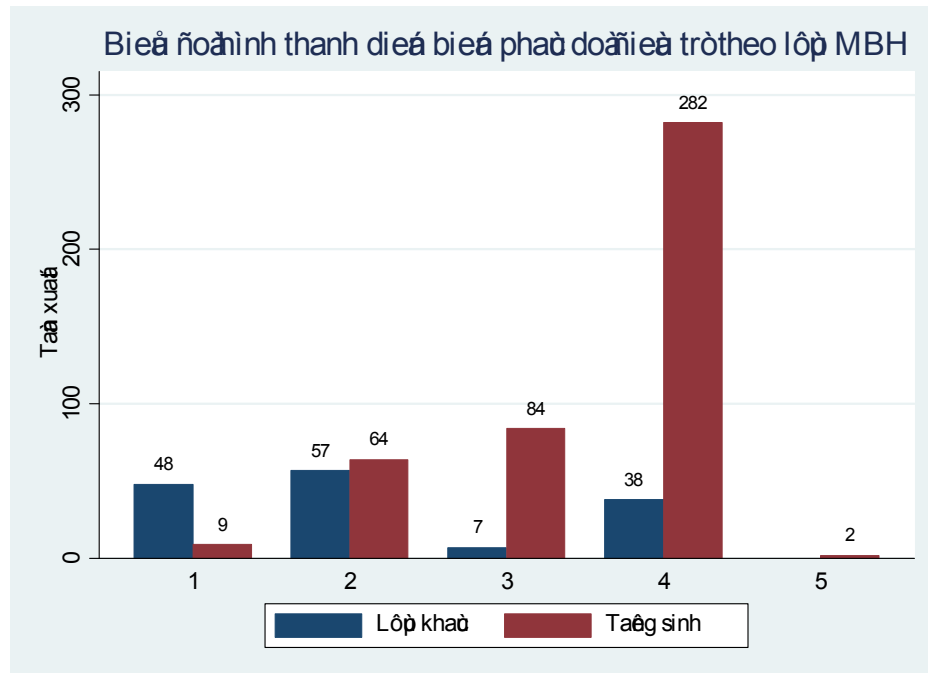
3.3.1.3 Tình hình sử dụng các phác đồ điều trị theo các lớp mô bệnh học

Bảng 3.16: Tình hình sử dụng các phác đồ điều trị theo các lớp mô bệnh học

Lớp mô bệnh học thận	Phác đồ điều trị					P
	1	2	3	4	5	
Lớp I (n=14) (%)	13 92,9	0 0,0	0 0,0	1 7,1	0 0,0	Fisher, 0,000
Lớp II (n=98) (%)	22 22,4	52 53,1	3 3,1	21 21,4	0 0	
Lớp III (n=186) (%)	8 4,3	46 24,7	34 18,3	98 52,7	0 0	
Lớp IV (n=255) (%)	1 0,4	18 7,1	50 19,6	184 72,1	2 0,8	
Lớp V (n=38) (%)	13 34,2	5 13,2	4 10,5	16 42,1	0 0	
Tổng cộng (n=591) (%)	57 9,6	121 20,5	91 15,4	320 54,2	2 0,3	

Ghi chú: 1 “Prednisolone”; 2 “PNL+AZA”, 3 “PNL+IVCYC”,
4 “PNL+MMF”, 5 “PNL+CSA”

Nhận xét: Bảng 3.16 cho thấy lớp I+II chủ yếu sử dụng phác đồ 1+2 trong các kỳ đánh giá (Fisher, p=0,000). Lớp III, IV, V chủ yếu sử dụng phác đồ 4 trong các kỳ đánh giá (56%, 72% và 42%). Phác đồ 4 được sử dụng nhiều nhất trong tất cả các kỳ đánh giá chiếm 54%.



Biểu đồ 3.2: Tình hình sử dụng các phác đồ điều trị theo lớp tăng sinh và không tăng sinh

Nhận xét: Biểu đồ thể hiện nhóm lớp tăng sinh chủ yếu sử dụng phác đồ 3, 4 (19% và 63%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (Pearson chi², p=0,000). Lớp không tăng sinh chủ yếu sử dụng phác đồ I và II.

3.3.2 Kết quả điều trị

3.3.2.1 Kết quả điều trị theo thời gian

Bảng 3.17: Kết quả đáp ứng lâm sàng qua các kỳ đánh giá

Chi số đáp ứng lâm sàng	Kỳ						<i>p</i>
	0	1	2	3	4	5	
Hội chứng thận							
<i>Bất thường NT</i>	17 (13,5)	69 (56,6)	92 (75,4)	93 (88,6)	54 (87,1)	45 (83,3)	Fisher, p=0,000
<i>Viêm thận</i>	65 (51,6)	46 (37,7)	23 (18,8)	8 (7,6)	7 (11,3)	6 (11,6)	
<i>HCTH</i>	10 (7,9)	5 (4,1)	3 (2,5)	3 (2,9)	0 (0)	2 (3,7)	
<i>HCTH kết hợp</i>	34 (27)	2 (1,6)	4 (3,3)	1 (1)	1 (1,6)	1 (1,8)	
Mức độ hồi phục thận							
<i>HPHT</i>		67 (56,6)	94 (77)	92 (87,6)	55 (88,7)	45 (83,3)	Fisher, p=0,000
<i>HPMP</i>		47 (38,5)	23 (18,9)	10 (9,5)	6 (9,7)	6 (11,1)	
<i>KoHP</i>		6 (4,9)	5 (4,1)	3 (2,9)	1 (1,6)	3 (5,6)	
Tình trạng tái phát							
<i>Có</i>		1 (0,8)	7 (5,7)	7 (6,7)	12 (19,4)	5 (9,3)	Chi2, p=0,000
<i>Không</i>		121 (99,2)	115 (94,3)	98 (93,3)	50 (80,6)	49 (90,7)	
Suy thận mạn							
<i>Không</i>		119 (97,5)	121 (99,2)	104 (99,1)	60 (96,8)	52 (96,3)	Chi2, p=0,000
<i>Có</i>		3 (2,5)	1 (0,8)	1 (0,9)	2 (3,2)	2 (3,7)	
Tử vong							
<i>Sống sót</i>	126 (100)	121 (99,2)	122 (100)	105 (100)	62 (100)	54 (100)	Chi2, p=0,000 0
<i>Tử vong</i>	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Ghi chú : Kỳ 1 : sau 6 tháng ; kỳ 2 : sau 12 tháng ; kỳ 3 : sau 2 năm ; kỳ 4 : sau 3 năm ; kỳ 5 : sau 5 năm

Nhận xét:

Tôn thương thận giảm dần qua các kỳ đánh giá, sau 2 năm 93/104 trường hợp chỉ có bất thường nước tiểu (Fisher, $p=0,000$).

Hồi phục sau 6 tháng, 12 tháng và 2 năm đạt tỷ lệ cao (95%, 96% và 97%), hồi phục có thể một phần hay hoàn toàn, trong đó hồi phục hoàn toàn tỷ lệ cao hơn ở thời điểm 12 tháng và 2 năm (77% và 87%). Hồi phục hoàn toàn tăng theo thời gian, tuy nhiên tại thời điểm 5 năm, tỷ lệ hồi phục hoàn toàn đạt 83% (Pearson χ^2 , $P=0,000$).

Tỷ lệ tái phát sau 1 năm và 2 năm là 5,7% và 6,7%, thời điểm 3 năm chiếm tỷ lệ cao nhất 19,3%, sau 4 năm 9,3%. Tần suất tái phát là 0,32 đợt/bệnh nhân/năm. Đa số bệnh nhân bị tái phát một đợt, chỉ một tỷ lệ thấp bệnh nhân tái phát > 2 đợt.

Suy thận mạn chiếm tỷ lệ rất thấp từ 1-3% trong các kỳ đánh giá.

Chỉ có một trường hợp tử vong vào trong kỳ đánh giá 6 tháng, chiếm tỷ lệ rất thấp, bệnh nhân lớp IV, sử dụng phác đồ 3 (Pred + IVCYC), trẻ bị nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm khuẩn, xuất huyết não và tử vong sau 3 tháng điều trị.

Bảng 3.18: Thay đổi các trị số sinh học qua các kỳ đánh giá

Chỉ số đáp ứng	Kỳ đánh giá						P
	0	1	2	3	4	5	
Mức độ giảm protein niệu							
<i>Hoàn toàn</i>		70 (57,4)	92 (75,4)	91 (86,7)	55 (88,7)	43 (79,6)	Fisher, p=0,000
<i>Một phần</i>		44 (36,1)	24 (19,7)	10 (9,5)	6 (9,7)	7 (13)	
<i>Không đáp ứng</i>		8 (6,6)	6 (4,9)	4 (3,8)	1 (1,6)	4 (7,4)	
Chỉ số Up/c (g/mmol)							
<0,02	0 (0)	45 (36,9)	71 (58,2)	75 (71,4)	44 (71)	33 (61,1)	Fisher, p=0,000
0,021-0,2	48 (38,1)	57 (46,7)	39 (32)	25 (23,8)	16 (25,8)	15 (27,8)	
≥0,2	78 (61,9)	20 (16,4)	12 (9,8)	5 (4,8)	2 (3,2)	6 (11,1)	
Mức lọc cầu thận (ml/phút/1,73 m²)							
≥90	77 (61,1)	114 (93,4)	117 (95,9)	101 (96,2)	60 (96,8)	51 (94,4)	Chi2, p=0,000
<90	59 (38,9)	8 (6,6)	5 (4,1)	4 (3,8)	2 (3,2)	3 (5,6)	

Nhận xét: Chỉ số Up/c niệu giảm qua các kỳ đánh giá, ở thời kỳ 6 tháng Up/c giảm protein hoàn toàn và một phần thấp (36,9% và 46,7%), các kỳ 12 tháng, và 2 năm Up/c giảm hoàn toàn và một phần chiếm tỷ lệ cao 88% và 95%. Tại thời điểm 5 năm chỉ số Up/c giảm hoàn toàn và một phần đạt 89%.

Mức lọc cầu thận thấp <90ml/phút/1,73 m² (suy thận) tại thời điểm nhập viện chiếm tỷ lệ cao (38,9%), sau đó giảm nhanh (96% bình thường) sau 6 tháng điều trị và duy trì ở các kỳ đánh giá sau (Pearson chi2, p=0,0000).

Bảng 3.19: Thay đổi các chỉ số và xét nghiệm qua các kỳ đánh giá

Chỉ số xét nghiệm	Kỳ đánh giá						P
	0	1	2	3	4	5	
SLEDAI (TB/TV)	21 [18-22] 22,9±9,1	4[0-10] 5,5±5,6	0 [0-4] 2,7±4,1	0 [0-0] 1,2±3,5	0[0-0] 2,1±5,5	0[0-0] 2,1±5,6	
Mức độ hoạt tính bệnh SLEDAI							
<i>Không</i>	0 (0)	43 (35,3)	69 (56,6)	84 (80)	49 (79)	42 (77,7)	
<i>Nhẹ-TB</i>	4 (3,2)	57 (46,7)	44 (36,1)	18 (17,1)	9 (14,5)	9 (16,7)	
<i>Nặng</i>	122 (96,8)	22 (18)	9 (3,9)	3 (2,9)	4 (6,5)	3 (5,6)	
Anti-DsDNA (TV)	320 [108-625]	27 [18-64]	17 [11-34,3]	13 [6,5-22,2]	16 [8,2-21,5]	10,2 [6,5-20,2]	
Chỉ số tổn thương mạn tính (SLICC/ACR)							
<i>Không (0)</i>			113 (92,6)	94 (89,5)	58 (93,6)	45 (83,3)	Chi2, p=0,2
<i>Có (≥1)</i>			9 (7,4)	11 (10,5)	4 (6,4)	9 (16,7)	4

Ghi chú: TV: Trung vị; TB: Trung bình

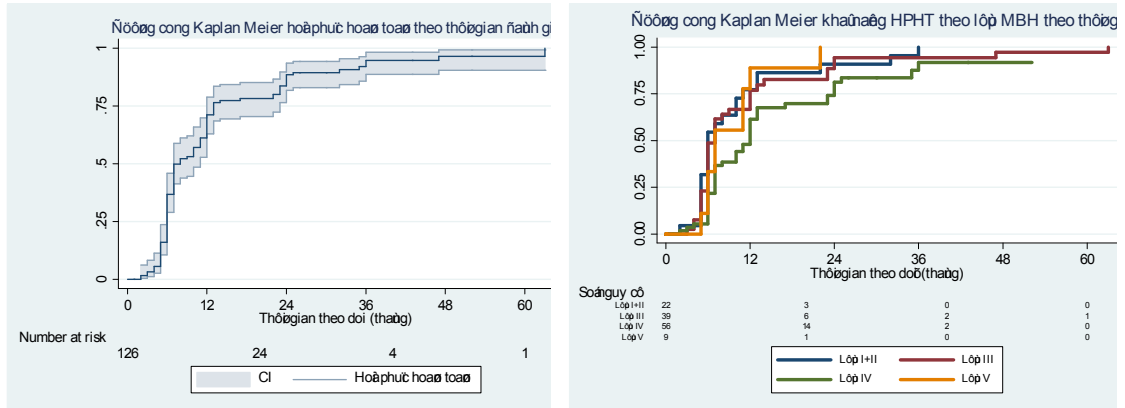
Nhận xét: Chỉ số điểm SLEDAI ở kỳ đánh giá 6 tháng cao, trung vị 4 điểm (Trung bình 5,6 điểm), chỉ số này giảm qua các kỳ đánh giá, và đạt trung vị khoảng 0 điểm kỳ 3, 4, 5.

Nồng độ anti-DsDNA giảm sau 6 tháng điều trị, trung vị sau 6 tháng là 32 UI/ml (<35) (ngưỡng âm tính).

Chỉ số tổn thương mạn tính SLICC/ACR sau 12 tháng đạt tỷ lệ thấp, tuy nhiên tại thời điểm theo dõi >4 năm, tỷ lệ mạn tính tăng lên khoảng 16,7%.

3.3.2.2 Lũy tích khả năng của các biến kết cục

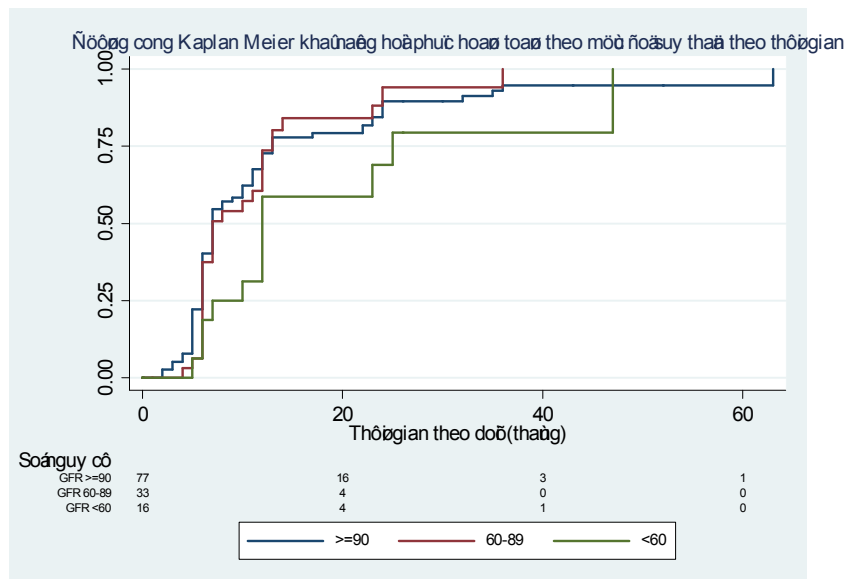
a. Lũy tích khả năng HPHT



Biểu đồ 3.3: Lũy tích khả năng HPHT theo lớp MBH theo thời gian

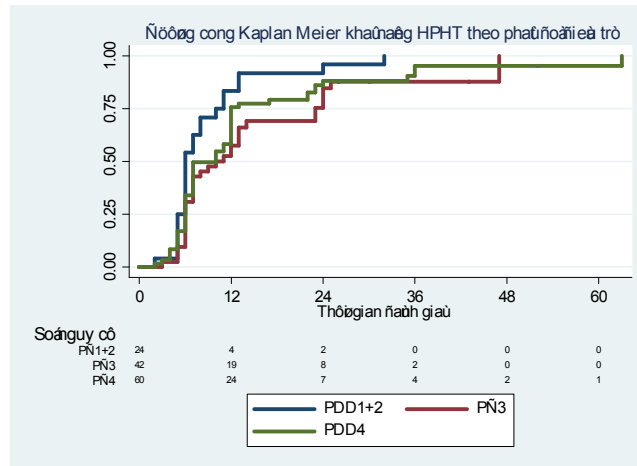
Nhận xét: lũy tích khả năng hồi phục hoàn toàn theo thời gian đánh giá đạt 75% sau 24 tháng và lên đến >95% sau 36 tháng.

Lớp tăng sinh, đặc biệt lớp IV có thời gian hồi phục hoàn toàn chậm hơn so với các lớp khác, thời điểm 24 và 36 tháng đạt 80% và 95% (sts test, $p=0,022$; lớp IV so với lớp khác, $p=0,0024$).



Biểu đồ 3.4: Lũy tích khả năng hồi phục hoàn toàn theo mức độ suy thận

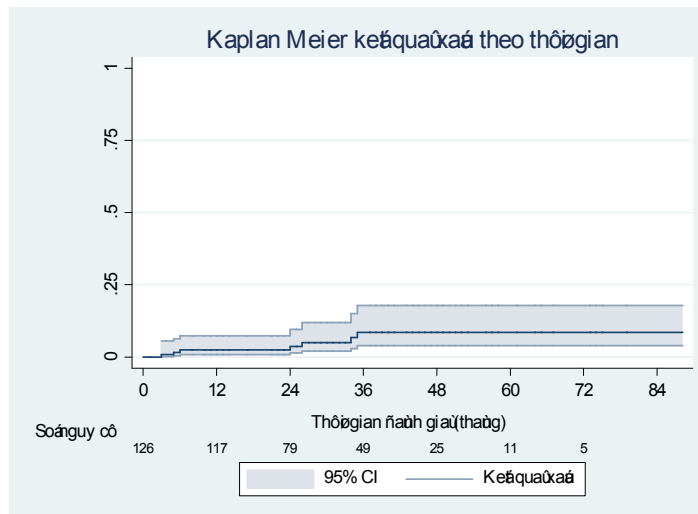
Nhận xét: Biểu đồ 3.7 cho thấy khả năng hồi phục hoàn toàn theo thời gian đánh giá nhóm bệnh nhân suy thận nặng (MLCT<60) chậm hơn so với nhóm khác, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Sts Test, p=0,19).



Biểu đồ 3.5: Lũy tích khả năng hồi phục hoàn toàn theo phác đồ điều trị

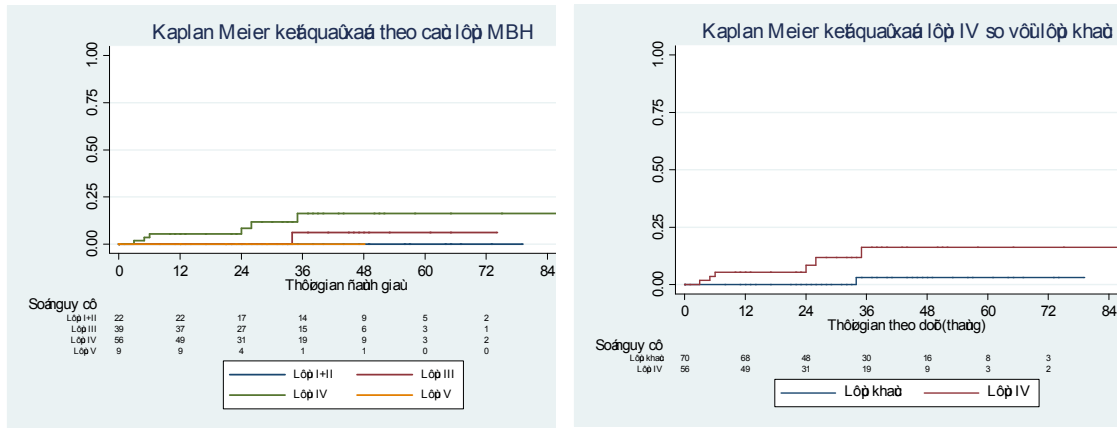
Nhận xét: phác đồ 3 có khả năng hồi phục hoàn toàn chậm hơn so với phác đồ khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (Sts test, p=0,02).

b. Nguy cơ kết cục xấu (suy thận mạn+ tử vong) theo thời gian



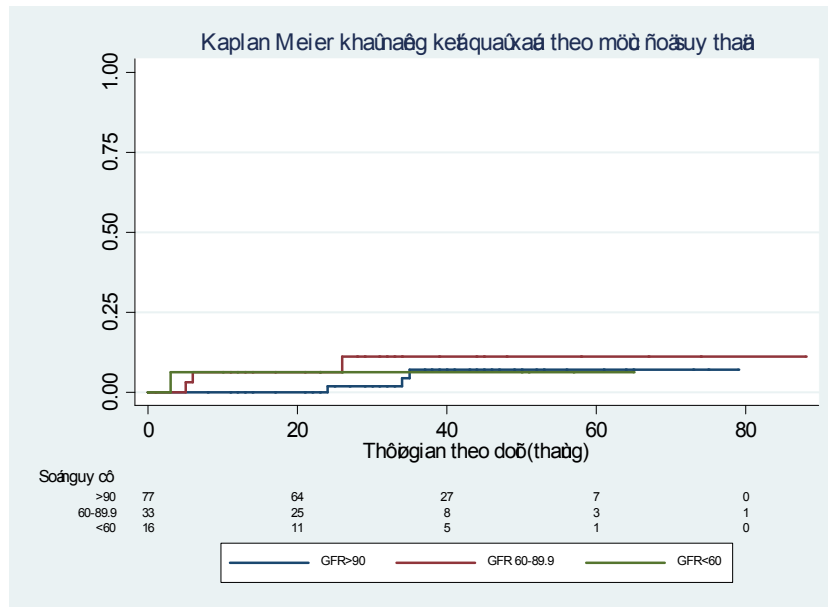
Biểu đồ 3.6: Lũy tích nguy cơ kết cục xấu theo thời gian

Nhận xét: Lũy tích nguy cơ kết cục xấu tăng dần theo thời gian nhưng chiếm tỷ lệ thấp 5,6% thời điểm 36 tháng.



Biểu đồ 3.7: Lũy tích khả năng kết cục xấu theo phân loại mô bệnh học.

Nhận xét: Ước tính xác suất tiến triển đến kết cục xấu lớp IV cao hơn lớp khác (0,0036 so với 0,0004), có ý nghĩa thống kê (log rank, p=0,016).



Biểu đồ 3.8: Lũy tích khả năng kết cục xấu theo mức độ suy thận đầu vào.

Nhận xét: Lũy tích khả năng kết cục xấu nhóm bệnh nhân có MLCT <90 cao hơn nhóm MLCT > 90 (0,0025 so với 0,001), tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê (logrank, p=0,42).

3.3.2.3 Kết quả đáp ứng điều trị theo mô bệnh học thận

Bảng 3.20: Kết quả đáp ứng điều trị theo mô bệnh học thận

Kết quả điều trị	N	Mô bệnh học thận				Giá trị P
		I+II	III	IV	V	
Kết quả đáp ứng lâm sàng						
<i>HPHT</i>	90	77 (85,5)	126 (85,7)	129 (64,8)	23 (79,3)	0,0000 ^{*1} NS ^{*2e,*3e}
<i>HPMP</i>		12 (13,3)	21 (14,3)	54 (27,1)	5 (17,2)	0,000 ^{*4e} 0,022 ^{*6e}
<i>Không đáp ứng</i>		1 (1,1)	0 (0)	16 (8)	1 (3,5)	0,000 ^{*7e} 0,000 ^{*10f}
Tái phát	32 (6,9)	8 (8,9)	4 (2,7)	19 (9,6)	1 (3,5)	NS ^{*1; *2; *3;} 0,049 ^{*4}
Mức độ pro/cre niệu						
<0,02	268 (57,6)	67 (74,4)	96 (65,3)	89 (44,7)	16 (55,2)	0,000 ^{*1} 0,006 ^{*2,} 0,003 ^{*3,} 0,000 ^{*4}
0,02-0,19	152 (32,7)	19 (21,1)	46 (31,2)	76 (38,2)	11 (37,9)	
≥0,2	45 (9,7)	4 (4,4)	5 (3,4)	34 (17,1)	2 (6,9)	
Mức lọc cầu thận						
<90 <i>ml/phút/1,73 m²</i>	22 (4,7)	2 (2,2)	2 (1,4)	18 (9,1)	0 (0)	0,003 ^{*1} NS ^{*2,*3,} 0,000 ^{*4}
≥90 <i>ml/phút/1,73 m²</i>	443 (97,8)	88 (97,8)	145 (98,6)	181 (91)	29 (100)	
Suy thận mạn						
<i>Không</i>	456 (98,1)	90 (100)	146 (99,3)	191 (96)	29 (100)	NS ^{*1,*2,*3} 0,0006 ^{*4f}
<i>Có</i>	9 (1,9)	0 (0)	1 (0,7)	8 (4)	0 (0)	
<60	16	1	4	11	0	
Nhiễm trùng						
<i>Không</i>	330 (71,1)	71 (78,9)	104 (70,8)	136 (68,7)	19 (65,2)	NS ^{*1,*2,*3,*4}
<i>Có</i>	134 (28,9)	19 (21,1)	43 (29,2)	62 (31,1)	10 (34,5)	

Ghi chú: ^{*1}Tất cả các bệnh nhân (*lopmbh12*); ^{*2}Lớp tăng sinh (*III* và *IV*) so với lớp khác (*I+II+5*) (*lopmbh*); ^{*3}Lớp tăng sinh so với lớp *I+II* và lớp *V* (*lopmbh1*); ^{*4}Lớp *IV* so với lớp khác (*lop4*); ^{*5}Lớp tăng sinh (*III* và *IV*) so với lớp khác (*I+II+5*) (*HPHT*); ^{*6}Lớp tăng sinh (*III* và *IV*) so với lớp *I+II* và lớp *5* (*HPHT*); ^{*7}Lớp *IV* so với lớp khác (*HPHT*); ^{*7}Lớp tăng sinh (*III* và *IV*) so với lớp khác (*I+II+5*) (*KoĐU*); ^{*6}Lớp tăng sinh (*III* và *IV*) so với lớp *I+II* và lớp *5* (*KoĐU*); ^{*7}Lớp *IV* so với lớp khác (*KoĐU*)

NS: không có ý nghĩa thống kê; ^ePearson chi2; ^fFisher test

Nhận xét: lớp IV có tỷ lệ hồi phục hoàn toàn thấp hơn so với nhóm khác (65% so với 85%, $p < 0,0001$). Tỷ lệ không đáp ứng lớp IV cao hơn so với lớp khác (8% so với 0,75%, $\chi^2 p = 0,000$).

Nhóm lớp IV (9,5%), lớp II (10,1%) có tỷ lệ tái phát cao hơn nhóm lớp 1, 3, 5 (0; 2,7; 3,5%) (Pearson χ^2 , $p = 0,049$).

Suy thận mạn nhóm lớp IV có tỷ lệ cao hơn hẳn các nhóm khác có ý nghĩa thống kê (4,2% so với 0,4%) (Fisher, $p = 0,0006$).

Mức lọc cầu thận $< 90 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$ nhóm lớp IV cao hơn các nhóm khác (9% so với 1,4%), có ý nghĩa thống kê (Fisher, $p = 0,000$).

3.3.2.4 Kết quả điều trị tính đến thời điểm kết thúc theo dõi

Bảng 3.21: Kết quả điều trị tại thời điểm kết thúc nghiên cứu

Kết quả điều trị	Tần số	Tỷ lệ (%)
Khả năng hồi phục	126	
<i>HPHT</i>	108	85,7
<i>HPMP</i>	12	9,5
<i>Không đáp ứng</i>	6	4,8
Tái phát (n=126)	25	15,8
Cần mức ĐT cao hơn	25	15,8
Mức độ Up/c (g/mmol)	126	
<i>Up/c < 0,02</i>	80	63,5
<i>Up/c > 0,02 nhưng < 0,2</i>	35	27,8
<i>Up/c ≥ 0,2</i>	11	8,7
Mức độ MLCT (ml/ph/1,73)	126	
<i>MLCT < 90 và > 60</i>	33	26,2
<i>MLCT ≤ 60</i>	16	12,7
STM (n=126)	7	5,7
Tử vong	1	0,9
Nhiễm trùng	87	69,1
Tác dụng phụ	85	67,5

Ghi chú: lần cuối thăm khám tất cả 126 bệnh nhân, nhưng có thể nằm ở bất kỳ thời điểm nào (6 tháng hoặc 5 năm...)

Nhận xét:

94,2% hồi phục, trong đó hồi phục hoàn toàn 85,7%. Chỉ có 4,8% không đáp ứng điều trị trong đó có 1 trường hợp tử vong.

Tỷ lệ tái phát khoảng 20%, trong đó chủ yếu tái phát 1 lần chiếm 16%.

Bảy trường hợp suy thận mạn ở lần cuối thăm khám chiếm 5,6%, trong đó 3 trường hợp suy thận giai đoạn cuối cần can thiệp lọc máu.

Tỷ lệ nhiễm trùng ở lần cuối thăm khám cao chiếm 70%, trong đó nhiễm trùng 2 lần và một lần chiếm tỉ lệ cao 29% và 20%.

Tác dụng phụ cộng dồn chiếm tỷ lệ cao 67,5%.

3.3.2.5 Thời gian trung bình đến khi có kết quả hồi phục hoàn toàn, thất bại điều trị, suy thận mạn, tổn thương thận mạn

Bảng 3.22: Thời gian trung bình của các biến kết cuộc (tháng)

Thời gian	Số tháng	Mô bệnh học thận				Giá trị <i>p</i>
		I+II	III	IV	V	
Thời gian HPHT TV±DLC	7 [6-12]	6 [5-12]	6,5 [6-12]	10 [6-13]	7 [6-11]	P<0,05
Thời gian không đáp ứng (n=11)	6 [5-18]	6 (1) [6]	0	10 (9) [6-18]	5 (1) [5]	
Suy thận mạn (n=7)	24 [5-34]		34 [34]	6 [6-12]		P<0,05
Tổn thương thận mạn (n=116)	6 [5-7]	6 (15) [5-7]	6 (36) [5-8]	6 (56) [6-7]	6 (9) [5-6]	NS

Ghi chú: TV±DLC “Trung vi±độ lệch chuẩn”

Nhận xét: Thời gian hồi phục hoàn toàn trung vị khoảng 7 tháng [6-12], trong đó thời gian hồi phục trung bình lớp IV dài nhất (10 tháng) so với các lớp 1+2, lớp III và lớp V (6, 6.5, 7 tháng) ($p<0,005$).

Thời gian không đáp ứng điều trị trung bình 6 tháng [5-18 tháng], trong đó lớp IV nhiều nhất 9 trường hợp và có thời gian không đáp ứng kéo dài 10 tháng.

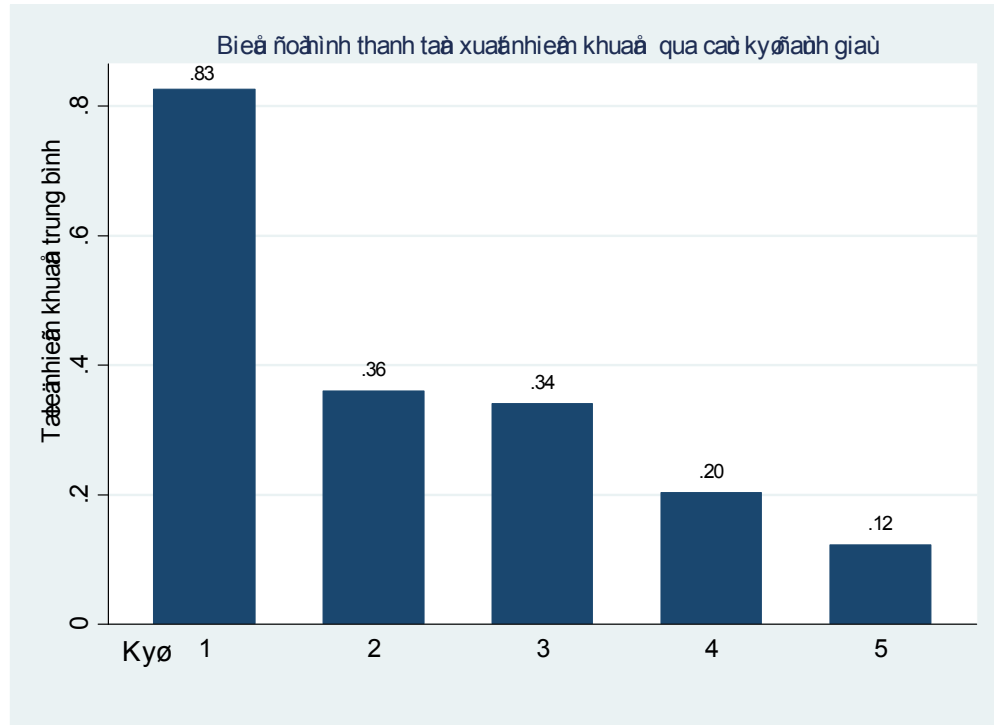
Thời gian trung bình dẫn đến suy thận mạn 24 tháng [5-34], trong đó lớp IV có số bệnh nhân STM nhiều nhất (6 trường hợp) và thời gian suy thận mạn trung bình lớp IV là 6 tháng.

3.3.3 Biện chứng trong các đợt điều trị qua các kỳ đánh giá

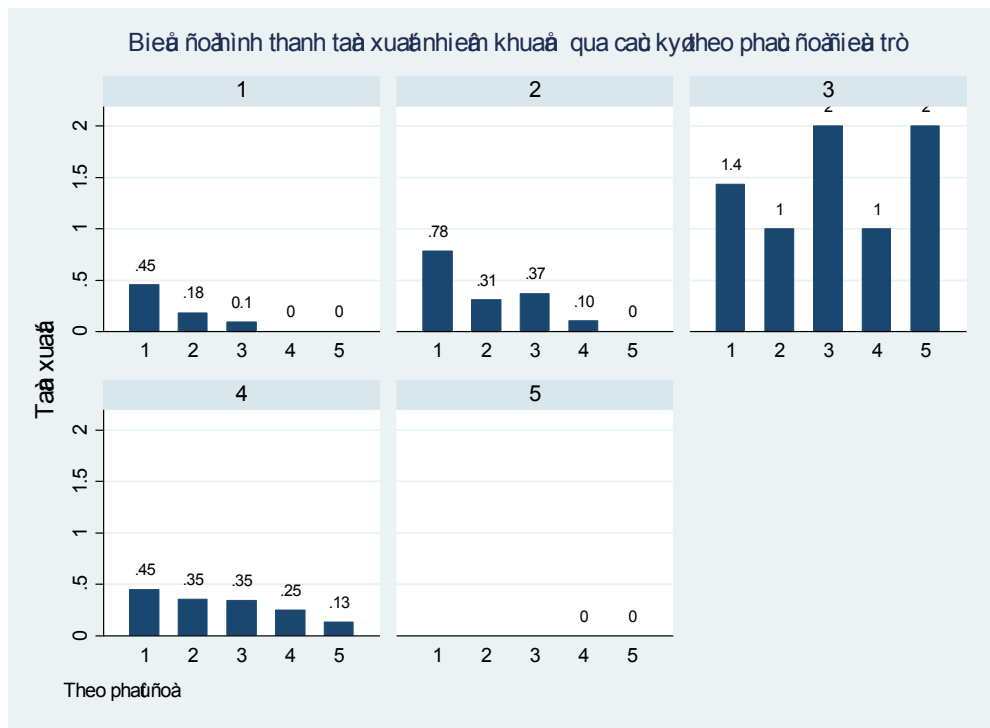
Bảng 3.23: Biện chứng nhiễm trùng qua các kỳ đánh giá

Loại nhiễm trùng	Kỳ đánh giá				
	1	2	3	4	5
Herpes Zoster	27/122 (22,1)	7/122 (5,7)	4/105 (3,8)	1/62 (1,6)	0
Herpes Simplex	13/122 (10,7)	2/122 (1,6)	7/105 (6,8)	1/62 (1,6)	0
Viêm mô tế bào	8/122 (6,6)	2/122 (1,6)	0	0	0
Nhiễm khuẩn huyết	3/122 (2,5)	2/122 (1,6)	0	0	1/54 (1,8)
Sốc nhiễm khuẩn	1/122 (0,8)	1/122 (0,8)	0	0	0
Viêm phổi	11/122 (9)	4/122 (3,3)	0	2/62 (3,2)	1/54
Viêm phổi do Pneumocystis Carinii	1/122 (0,8)	0	0	0	1/54 (1,8)
Nhiễm khuẩn tiết niệu	20/122 (16,4)	14/122 (11,5)	14/105 (13,3)	6/62 (8,4)	3/54 (5,5)
Viêm tai giữa	0	0	0	0	0
Viêm màng não	0	1/122 (0,8)	0	0	0
Viêm gan	0	0	0	0	0
Thủy đậu	9/122 (7,4)	3/122 (2,5)	2/105 (1,9)	2/62 (3,2)	0
Quai bị	2/122 (1,6)	7/122 (5,7)	4/105 (3,8)	1/62 (1,6)	0
Nhiễm trùng khác		1/122 (0,8)	1/105 (0,9)		
Tổng các đợt nhiễm khuẩn	95 (100)	44	32	13	5

Nhận xét: Bảng 3.20 và biểu đồ 3.4 cho thấy tổng số đợt nhiễm khuẩn/BN/năm giảm dần qua các kỳ đánh giá, cao nhất là thời điểm 6 tháng (1,6 đợt/bệnh nhân/năm), sau đó giảm dần theo các kỳ đánh giá 2 đến 5 (1,2; 0,3; 0,2 và 0,1). Trong đó nhiễm khuẩn thường gặp nhất là nhiễm Herpes, nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm phổi và viêm mô tế bào.



Biểu đồ 3.9: Tần suất số đợt nhiễm khuẩn qua các kỳ đánh giá



Biểu đồ 3.10: Tần suất nhiễm khuẩn theo phác đồ điều trị qua các kỳ

Biểu đồ 3.5 cho thấy phác đồ 3 (Pred + IVCYC) có số đợt nhiễm khuẩn/bệnh nhân/năm cao nhất ở tất cả các kỳ đánh giá.

3.3.4 Tác dụng phụ của các thuốc điều trị ÚCMD

Bảng 3.24: Tác dụng phụ của thuốc PNL và thuốc ÚCMD khác

Loại thuốc gây tác dụng phụ	Kỳ đánh giá					Tổng cộng (n=465)	p
	1 (n=122)	2 (n=122)	3 (n=105)	4 (n=62)	5 (n=54)		
PNL	54 (44,3)	37 (30,3)	18 (17,1)	13 (21)	12 (22,2)	134 (28,8)	0,0001
CYC TM	28 (23)	5 (4,1)	1 (1)	1 (1,6)	1 (1,9)	36 (7,7)	0,0001
MMF	7 (5,7)	0 (0)	3 (2,9)	0 (0)	1 (1,9)	11 (2,4)	<0.05
AZA	1 (0,8)	2 (1,6)	2 (1,9)	1 (1,6)	0 (0)	6 (1,3)	>0,05
Tổng cộng tác dụng phụ	70 (57,4)	39 (32)	23 (21,9)	14 (22,6)	12 (22,2)	158 (34)	0,000

Tỷ lệ = Số BN có tác dụng phụ / Số BN sử dụng thuốc đó

ÚCMD: Úc chế miễn dịch; PNL: Prednisolone; CYCTM: cyclophosphamide tĩnh mạch; MMF: Mycophenolate Morfetil; AZA: Azathioprine.

Nhận xét:

Tác dụng phụ của PNL rất phổ biến 55/122, chiếm 44% trong kỳ đánh giá 6 tháng, trong đó phổ biến nhất là béo phì, hội chứng giả Cushing (53; 31), hiếm hơn là rậm lông, rạn da, co giật, glaucoma.

Tác dụng phụ của IVCYC trong 6 tháng đầu cũng thường gặp 28/122 (28%). Trong đó thường gặp nhất là giảm bạch cầu, rụng tóc, nhiễm khuẩn (18, 10, 9), hiếm hơn là nôn, viêm bàng quang chảy máu. Đặc biệt có một trường hợp nhiễm khuẩn nặng, sốc nhiễm khuẩn và tử vong.

Tác dụng phụ MMF hiếm gặp hơn, chiếm khoảng 5,7 % trong 6 tháng

đầu, sau đó giảm dần đạt khoảng 2-3% trong các kỳ đánh giá sau.

3.3.5 Môi liên quan biểu hiện lâm sàng và MBH với kết quả điều trị (yếu tố tiên lượng xấu)

3.3.5.1 Môi liên quan với kết cục xấu (suy thận mạn, tử vong)

Bảng 3.25: Hồi qui đơn biến các yếu tố liên quan với kết cục xấu

Yếu tố liên quan	Hazard Ratio	Khoảng tin cậy 95%	P	Ghi chú
Tuổi bắt đầu bị bệnh	1,2	0,8-1,6	0,25	NS
Hội chứng thận viêm	24,9	5-124	0,0007	HCTH vs không HCTH
Tăng huyết áp	1,2	0,6-2,8	0,68	NS
SLEDAI	5,17	1-1,1	0,4	NS
SLICC/ACR	45,6	5,1-483,2	0,0004	
Tái phát	2,5	1,3-2,9	0,02	
Suy thận đầu vào	1,8	0,37-9,1	0,48	NS
Mức lọc cầu thận	1,69	0,7-4,0	0,25	NS
Protein khoảng thận hư	6,3	0,78-51,6	0,03	
Anti-DsDNA	0,7	0,08-5,67	0,73	NS
KTKN	3,7		0,08	NS
Giảm C3	1,8		0,24	NS
Giảm C4	7,1		0,16	NS
Lớp IV	9,9	1,2-80,9	0,0065	

Nhận xét: Bảng 3.25 hồi qui Cox đơn biến cho thấy:

Về lâm sàng và sinh học:

- Xác suất kết cục xấu nhóm bệnh nhân có hội chứng thận hư nhiều hơn 25 lần so với nhóm không có HCTH (HR 24,9; 95%CI: 5-124; p=0,0007).

- Nhóm có protein ngưỡng thận hư có kết cục xấu lớn hơn 6,3 lần so với nhóm protein dưới ngưỡng thận hư, có ý nghĩa thống kê (HR6,3, 95%CI: 0,78-68,8, p=0,03).

- Nhóm bệnh nhân tái phát có nguy cơ kết cục xấu cao hơn gấp 2,5 lần

nhóm bệnh nhân không tái phát có ý nghĩa thống kê ($p=0,023$).

- Nhóm bệnh nhân có suy thận đầu vào có nguy cơ kết cục xấu cao gấp 1,8 lần so với nhóm không suy thận, nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p=0,48$).

- Xác suất suy thận mạn nhóm có chỉ số mạn tính SLICC/ACR $>0,1$ cao hơn 45 lần so với nhóm SLICC/ACR=0, có ý nghĩa thống kê (HR 45,6, 95%CI 5,1-483, $p=0.0004$).

Về mô bệnh học thận: Nguy cơ kết cục xấu lớp IV cao gấp 9,9 lần so với các lớp khác có ý nghĩa thống kê ($p=0,0065$).

Bảng 3.26: Hồi qui đa biến liên quan với kết cục xấu

Cox regression -- no ties

```

No. of subjects =          126                Number of obs   =          126
No. of failures =           8
Time at risk    =         4140
Log likelihood  = -6.9791455
LR chi2(4)     =          57.77
Prob > chi2    =          0.0000
  
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
kqxau	2.78e+19
mdcre0	.1702404	.2908067	-1.04	0.300	.0059845 4.842783
hcth	10.12804	17.70524	1.32	0.185	.3292336 311.5633
mdpr0	1.30505	1.851684	0.19	0.851	.0808894 21.05537
taiphat	.205122	.1547098	-2.10	0.036	.0467744 .8995317
lop4	2.26532

Nhận xét: Hồi qui đa biến Cox cho thấy, mức độ HCTH làm tăng gấp 10 lần khả năng kết cục xấu ($p=0,185$). Tái phát làm tăng nguy cơ kết cục xấu gấp 0,2 lần so với nhóm không tái phát ($p=0,036$). Lớp IV có nguy cơ kết cục xấu gấp 2,2 lần so với nhóm không lớp IV.

Tương tự trong hồi qui hiệu chỉnh cho thấy hội chứng thận hư, tái phát và chỉ số SLICC/ACR cao không liên quan đến khả năng kết cục xấu.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và xét nghiệm

4.1.1 Đặc điểm dịch tễ lâm sàng

4.1.1.1 Phân bố tuổi:

Tuổi trung bình khởi phát bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là $11,24 \pm 2,58$ tuổi, tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả Wong, Vachvanichsanong, Lee BS [10],[13],[60]. Thấp hơn so với đa số các tác giả Srivastava, Lee BY, Ruggiero, Hiraki, Tavangar-Rad, D.M.Điền, N.T.T.Hồng, N.T.N.Dung [12],[45],[73],[77],[21],[22],[23],[123]. Cao hơn so với một số tác giả Nam Thái, Ataei, Gonzales, Hari [24],[25],[124],[125]. Đa số trẻ khởi phát bệnh sau 12 tuổi (80%), các tác giả D.M.Điền, N.T.N.Dung, Srivastava, Hari và Wong cùng có ghi nhận tương tự. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi nhỏ nhất 4,1 tuổi, lớn nhất là 15,6 tuổi. Cách thức tiếp nhận bệnh nhân ở các trung tâm y tế ảnh hưởng đến tuổi đối tượng nghiên cứu, các bệnh viện đa khoa có khuynh hướng nhận bệnh nhân lớn tuổi hơn bệnh viện Nhi khoa.

Theo thống kê các nghiên cứu trên thế giới, tổn thương thận trong lupus ở trẻ em rất thường gặp, chiếm 50-75% lúc khởi phát và có thể tăng lên đến 90% trong 2 năm đầu [2],[15],[26]. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ viêm thận lupus gần như tuyệt đối vì đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có tổn thương thận ban đầu nên được chuyển vào khoa Thận-Lọc máu. Những bệnh nhân SLE không có tổn thương thận thường vào khoa Miễn dịch – Dị ứng và không thuộc nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.1.2 Phân bố giới tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi Nữ mắc bệnh cao hơn Nam, tỷ lệ Nữ: Nam là 7:1 ($P < 0,001$). Nghiên cứu của chúng tôi tương tự các tác giả D.M.Điền, Huang, Lee PY, McCurdy, Ruggiero [23],[44],[73],[77],[126], cao

hơn so với hầu hết các tác giả N.T.N.Dung, Hari, Hagerberg, Vachvanichsanong, Ataei, Tavangar-Rad [9],[22],[60],[123],[124],[125]. Tuy nhiên tỷ lệ Nữ/Nam của chúng tôi cũng thấp hơn một số tác giả ở châu Á như Wong, Wang, Ramires [4],[127],[78].

Nhìn chung các tác giả đều thống nhất bệnh SLE thường gặp ở trẻ gái, tuổi vị thành niên (>12 tuổi) và được giải thích liên quan đến hoạt động hormone sinh dục nữ (estrogen, prolactin...) [1]. Estrogen có nhiều tác dụng miễn dịch, bao gồm điều hòa đáp ứng miễn dịch tiên phát và thứ phát; thay đổi số lượng tế bào giải phóng immunoglobulin; ảnh hưởng đến sự trình diện kháng nguyên trên tế bào gai và đại thực bào; điều chỉnh các đáp ứng tế bào Th1 và Th2 [26],[37].

4.1.2 Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

4.1.2.1 Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán

a. Triệu chứng lâm sàng ngoài thận tại thời điểm chẩn đoán

Triệu chứng lâm sàng ngoài thận trong nghiên cứu của chúng tôi là rất phong phú. Tổn thương da, niêm mạc rất đa dạng và chiếm tỷ lệ cao, trong đó tổn thương thường gặp là ban cánh bướm (81%), nhạy cảm ánh sáng (70%), loét miệng lợi (48%), ban dạng dát sần. Kết quả này tương tự tác giả D.M Điền, Abdwani, Vachvanichsanong [31],[132],[133]. Ban cánh bướm và nhạy cảm ánh sáng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn hầu hết các tác giả Srivastava, Lee PY, Hari, Wong, Ruggiero, Cabral, Ramirez [4],[14],[18],[26],[68] và tác giả Afraj ở người lớn [24]. Có lẽ do nước ta trong vùng nhiệt đới, tiếp xúc ánh sáng mặt trời nhiều hơn nên triệu chứng ban cánh bướm và nhạy cảm ánh sáng thường gặp hơn. Đồng thời tiêu chuẩn đánh giá triệu chứng nhạy cảm ánh sáng của chúng tôi rộng rãi hơn (mặt ửng đỏ khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời) [134].

Bảng 4.1 So sánh biểu hiện lâm sàng ngoài thận ở trẻ bị LN với các nghiên cứu gần đây

Biểu hiện lâm sàng	Nam TT	Srivast-ava	Dung	Lee PY	Wong	Rug-giero	Ramirez	Cabral	Arfaj
Số lượng BN	126	92	45	189	128	161	230	54	624
Năm	2017	2016	2014	2013	2010	2010	2010	2012	2012
Sốt kéo dài	57,9	94,8			55,5		63,5	55,4	30,6
Ban cánh bướm	81	56,6	67	66,7	46,8	63	70,4	53,6	47,9
Loét miệng, lợi	47,6	31,5	38	35	17,9	5	49,1	25	39,1
Nhạy cảm ánh sáng	70,6		53	27,5	14,6	13	53	25	30,6
Viêm khớp	74,6	78,2	74,5	37	43	54	83	87,5	80,4
Tràn dịch màng phổi	14,3	16,3	36	13,2	9	9	17,4	12,5	20,7
Tràn dịch màng tim	8,7	18,5		9,6	16,8	9	17	25	20,7
Co giật	9,52	21,7			9,4		11,3	5,4	
Rối loạn tâm thần	11,1	4,3			2,4		4,8	5,4	
Tổn thương thần kinh chung	26,6	43,3	17	27,8		9	10,4	21,4	27,6
Hiện tượng Raynaud	4	3,2		3,8	3,3			23,2	8,7
Viêm mạch máu ngoại vi	11,1			13,5	28,7			17,9	
Viêm mạch hình lưới	8				5,1			23,2	0,6

Tương tự kết quả N.T.N.Dung, T.T.Nam, Srivastava, và Arfaj ở người lớn [12],[22],[24],[89], viêm khớp cũng là triệu chứng thường gặp chiếm 74,6%, thấp hơn so với Ataei (81%), Ramirez (83%), Cabral (87%) [4],[8],[124], và cao hơn so với Lee PY (37%), Hari (42,6%), Wong (44,5%), Ruggiero [10],[13],[73],[125].

Sốt kéo dài trong nghiên cứu của chúng tôi là 57,9%, tương tự kết quả

của hầu hết các tác giả D.M.Điền 56%, Wong 55,6%, Cabral (55%), Hari (62,9%), Pineles (63,5%), Ramirez (63,5%) [4],[8],[23],[40],[125],[127], thấp hơn so với tác giả Srivastava (94,8%), Yang (88%) [12],[78], cao hơn một số tác giả Hiraki (39%), tác giả ở người lớn Arfaj (30%) [45],[89] ($P < 0,01$). Sự khác nhau về tần suất sốt kéo dài có lẽ là do bệnh nhân đến sớm hay muộn và cách thu thập các triệu chứng trong vòng 3 tháng từ lúc khởi phát bệnh. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy khoảng thời gian từ lúc khởi bệnh đến khi chẩn đoán ngắn trong vòng 1 tuần, tương tự các tác giả khác có cùng tần suất trong vòng 3 tháng từ lúc khởi phát bệnh.

Triệu chứng hệ thống ngoài thận rất đa dạng, tỷ lệ khác nhau tùy theo các nghiên cứu, song nghiên cứu của chúng tôi có nhiều nét giống tác giả D.M.Điền, N.T.N.Dung, Vachvanichsanong (Thailand), Srivastava (Ấn độ), Wong (Hong Công) đều nằm ở Châu Á.

Tổn thương thần kinh trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 26%, trong đó chủ yếu là co giật (9,5%), rối loạn tâm thần (11,1%). Kết quả chúng tôi tương tự tác giả Lee PY (27,8%), Wu 927,9%), Afraj (27,6%) [77],[89],[128]. Thấp hơn so với Srivastava (43,3%), Vachvanichsanong (37%), Tavangar-Rad (39%) [12],[60],[123], các tác giả này đánh giá và xếp tiêu chuẩn đầu đầu vào tổn thương thần kinh vì vậy làm cho tần suất tổn thương thần kinh cao hơn so với các nghiên cứu khác. Tuy nhiên kết quả chúng tôi cao hơn nhiều tác giả khác như N.T.N.Dung (17%), Lee BS (15,6%), Ataei (22,4%), Hiraki (16%), Ramirez (10%), Amaral (22%), Cabral (29%) [3],[4],[8],[10],[22],[45],[124]. Đặc biệt cao hơn có ý nghĩa ($p < 0,0001$) so với các tác giả người lớn Moroni (6,4%), Ramirez (11,4%) [4],[129], kết quả này tương tự như nhận xét của nhiều tác giả, tổn thương thần kinh thường gặp ở trẻ em hơn so với người lớn [130],[131].

b. Triệu chứng lâm sàng tại thận tại thời điểm chẩn đoán

Triệu chứng tại thận rất thường gặp như phù, đái máu vi thể chiếm tỷ lệ tương ứng 85%, 95%. Triệu chứng ít gặp hơn là tăng huyết áp chiếm 50% trong đó có 16% tăng huyết áp trung bình và nặng.

Triệu chứng tại thận trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với hầu hết các tác giả khác Srivastava, Hari, Singh, Ashraf, Bogdanovic, Ruggiero...[7],[17],[26],[124],[136]. Có lẽ đối tượng nghiên cứu của chúng tôi nằm tại chuyên khoa thận, các dấu hiệu phù, tăng huyết áp, đái máu định hướng các bác sỹ tại phòng khám chuyên vào chuyên khoa chúng tôi nhiều hơn. Tác giả Keith và Wong chọn tất cả bệnh nhân có tổn thương thận đầu vào, tỷ lệ các triệu chứng tại thận cũng tương tự nghiên cứu của chúng tôi [11],[137].

Bảng 4.2. So sánh biểu hiện lâm sàng tổn thương thận với các nghiên cứu gần đây

Biểu hiện thận	Nam TT (%)	Wong	Hari	Srivastava	Sing
Số lượng BN	126	128	54	92	72
Năm	2017	2007	2009	2016	2015
Phù	85,7	54	33		54,2
Tăng huyết áp	50	32	55,6	32,1	37,2
<i>Nhẹ</i>	<i>34,1</i>				
<i>Trung bình</i>	<i>14,3</i>				
<i>Nặng</i>	<i>1,6</i>				
Trụ Hồng cầu	5,7	31,4		21,7	
Đái máu vi thể	94,4	80	57,4	55	62,5
Hội chứng thận hư	35				

c. Bàn luận về phân bố hình thái tổn thương thận trên lâm sàng

Tỷ lệ bệnh nhân có HCTH trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 35%, kết quả của chúng tôi giống với tác giả Rodovan (40%), thấp hơn hầu hết các tác giả Hari (51,8%), Marks (50%), Wasiu (54,5%) và cao hơn một số tác giả các nước phát triển Hiraki (22%), Keith (18,2%). Có lẽ ở các nước đang phát triển, điều kiện kinh tế khó khăn, việc chăm sóc sức khỏe, khám bệnh có sự trì hoãn làm cho bệnh nhân đến khám muộn dẫn đến triệu chứng tổn thương cơ quan nặng nề hơn. Trong các theo dõi tiến cứu về bệnh SLE tại bệnh viện Nhi trung ương, các báo cáo trước đây của tác giả Nam TT cho thấy thời gian từ lúc khởi phát đến khi chẩn đoán càng dài thì tỷ lệ tổn thương nặng các cơ quan càng cao [24].

Theo các báo cáo của các nghiên cứu so sánh giữa người lớn và trẻ em, tỷ lệ tổn thương thận trẻ em cao hơn người lớn (Ramirez, Gitelman, Sato, and Weiss)...[4],[5],[131],[132]. Trong nghiên cứu của chúng tôi 100% có tổn thương thận nhưng tỷ lệ nhóm bệnh nhân có HCTH không cao hơn so với người lớn (Afraj (65,5%), Ramirez (45,3%)).

4.1.2.2 Đặc điểm cận lâm sàng nhóm nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán bệnh lần đầu:

a. Xét nghiệm huyết học:

Thiếu máu Hb <100g/L trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ 65%, trong đó thiếu máu nặng Hb<80g/L chỉ có 22%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự một số tác giả trẻ em Wong (58,6%), Abdwani (60%), Hari (63%) [13],[125],[133], cũng như các tác giả người lớn Moroni (61,3%), Arfaj (63%) [89],[129]. Một số tác giả Lee BY, Hiraki, Srivastava, Ramirez, Bader-Meunier ... [4],[12],[45],[77],[134] có công bố thiếu máu nặng (Hb<80g/L) với tỷ lệ thấp hơn 17-33% , tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giảm bạch cầu chiếm tỷ lệ thấp 16,7%, thấp hơn hầu hết các tác giả khác Wong, Srivastava, Vachvanichsanong, Ramirez, ... (31-46%). Giảm bạch cầu lympho chiếm tỷ lệ 25%, kết quả tương tự như tác giả Hiraki (29%), Meunier (24%) [45],[134] nhưng thấp hơn so với nhiều tác giả khác Wong (44%), Ramirez (60%), Amaral (78%) [3],[4],[13].

Giảm tiểu cầu (32%) trong nghiên cứu của chúng tôi không tương tự các tác giả Wong (33%), Lee BY (30%), Hiraki (29%), Ashraf (29,2%), Ramirez (25%) [4],[13],[45],[77]. Phần lớn bệnh nhân giảm tiểu cầu mức độ nhẹ và trung bình không can thiệp truyền khối tiểu cầu, chỉ có 2 bệnh nhân giảm tiểu cầu rất nặng và kèm theo chảy máu, chúng tôi phải truyền khối tiểu cầu máy liên tục kết hợp với truyền methylprednisolone 1000mg/1,73 m² da mới nâng được tiểu cầu lên 20.000TC/mm³.

b. Xét nghiệm sinh hóa máu:

Creatinine trung bình 63,6 $\mu\text{mol/L}$ (55,3-92,6) tăng so với lứa tuổi, có 17% bệnh nhân có creatinine >106,8mmol/L (ngưỡng suy thận ở tất cả các đối tượng nghiên cứu trẻ em). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự tác giả Hobbs (71,2 $\mu\text{mol/L}$), Srivastava (18% bệnh nhân có suy thận) [12],[135] nhưng thấp hơn hầu hết các tác giả công bố về chỉ số creatinine máu như Aragon (296 $\mu\text{mol/L}$), Wu (87,2 $\mu\text{mol/L}$), Cabral (81 $\mu\text{mol/L}$) [6],[8],[128]. Sở dĩ có sự khác nhau là do các tác giả này lựa chọn nhóm bệnh nhân nghiên cứu nặng hơn nhóm bệnh nhân của chúng tôi.

MLCT trung bình 97 ml/phút/1,73 m² thấp hơn so với lứa tuổi (>10 tuổi MLCT giống người lớn 120 ml/phút/1,73 m²), trong đó có 38,9% bệnh nhân có suy thận (12,7% bệnh nhân suy thận mức độ trung bình và nặng (MLCT <60ml/ph/1,73 m²)). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự các tác giả lựa chọn đối tượng nghiên cứu viêm thận lupus chung như Hari (88,9), Hobbs

(98), Keith (97) [125],[135],[136], thấp hơn tác giả Wu (107,7) vì Wu lựa chọn đối tượng nghiên cứu nặng hơn [128].

Albumin máu trung bình $27 \pm 6,9$ g/L giảm so với lứa tuổi và giảm albumin ngưỡng thận hư chiếm 40,5%. Kết quả giảm albumin máu tương tự Lau (28g/L), Olowu (29g/L), Wu (30,8g/L) [72],[128],[136] và giảm albumin ngưỡng thận hư cũng tương tự các tác giả Hari, Hobbs, Olowu [72],[125],[135].

c. Xét nghiệm miễn dịch

Về các biến đổi miễn dịch lúc chẩn đoán, tỷ lệ dương tính với KTKN trong nghiên cứu của chúng tôi là 82,5%, thấp hơn hầu hết các tác giả Srivastava, Lee BY, Wu, Hiraki, Ramirez, Ruggiero, Meunier, ... các tác giả này đều có tỷ lệ KTKN (+) gần như tuyệt đối (>95%). Tuy nhiên các kết quả tại Việt Nam như nghiên cứu của chúng tôi hoặc nghiên cứu D.M.Điền, N.T.N.Dung tại bệnh viện Nhi đồng I, Hồ Chí Minh đều cho kết quả không cao (70-85%). Tỷ lệ Anti-DsDNA dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao 83,2%, tương tự với kết quả của nhiều tác giả Srivastava (83,7%), Sing (87%), Ruggiero, Arfaj (người lớn). Tỷ lệ này thấp hơn một số tác giả Lee BY, Wu, Bader-Meunier, và Moroni (người lớn), cao hơn so với một số tác giả Hari, Ramirez, Hiraki. Việc xác định ngưỡng dương tính và kỹ thuật xét nghiệm KTKN hoặc Anti-DsDNA từng trung tâm xét nghiệm ảnh hưởng đến kết quả dương tính. Các tác giả xét nghiệm anti-DsDNA và KTKN bằng kỹ thuật ELISA và xác định ngưỡng dương tính tương tự chúng tôi có tỷ lệ kết quả dương tính giống nghiên cứu của chúng tôi.

Bảng 4.3: So sánh các biến đổi miễn dịch ở trẻ bị LN với các nghiên cứu gần đây

Tác giả	KTKN (+)	Anti-DsDNA (+)	aPL IgG/IgM	C3 <0,75g/l	C4 <0,149g/l	SLEDAI
Nam TT (2017)	82,5	83,20	14,29	92,1	88,10	22,9±9
Nam TT[24]	96,4		18,7	89,3	89,3	
D.M.Điền[23]						
N.TN.Dung[22]	67	95				23,8
Lee BY[10]	98,9	94,1		88	88	
Wu[128]	97,1	91,3		93,2	85,7	20,7
Hari[125]	96,2	57		77,8		
Srivastava[12]	99,2	83,7	34,7/28,6	75 (<0,65)	69,8	17,4
Sing[11]	94,4	87,5		81,8	85,9	
Hiraki[45]	100	72	26			13,1±8,4
Ramirez[4]	96,9	67	51,8/47,5			7,3
Bader-Meunier[134]	97	93	32	77	78	
Ruggiero[73]	99	87				
Amaral[3]	97,6	67,8	18,2			
Arfaj[89]	99,7	80,1	49,7/33,5	45,4	42,2	
Moroni[129]	93,5	93,5	14	86	80,6	

Ghi chú: KTKN: kháng thể kháng nhân; aPL: antiphospholipid

C3 và C4 dương tính với tỷ lệ cao 92% và 88,1%, kết quả của chúng tôi tương tự tác giả Thái Thiên Nam (2010), Wu, Moroni, các tác giả này đều có 100% bệnh nhân lupus có viêm thận. Tỷ lệ của chúng tôi cao hơn các tác giả còn lại (bảng 4.3), các tác giả này chọn đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân SLE nhưng tỷ lệ viêm thận thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi (45-65%).

Chỉ số SLEDAI trung bình đầu vào của chúng tôi rất cao 23 điểm, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự các tác giả trong nước và châu Á như T.T.Nam, N.T.N.Dung và Srivastava. Cao hơn so với các tác giả khác

Hiraki (13 điểm), Ramirez (7 điểm). Chỉ số SLEDAI là chỉ số cộng dồn các biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm, bệnh nhân đến viện càng muộn chỉ số càng tăng.

d. Xét nghiệm nước tiểu

Protein niệu 24 giờ tăng cao, giá trị trung vị là 57 mg/kg/24 giờ, trong đó protein niệu khoảng thận hư chiếm 52%, 100% bệnh nhân có protein niệu, tương tự các tác giả Wu, Ataei, Srivastava, Hari, Lau, Arfag. Protein khoảng thận hư của chúng tôi khá cao 52%, kết quả tương tự các tác giả Ataei (50%) và Bogdanovic (39%). Thấp hơn so với tác giả Wu, Olowu, Aragon (65%), các tác giả này lựa chọn bệnh nhân nặng thuộc nhóm tăng sinh, có suy thận vì vậy tổn thương thận có lẽ nặng hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Hồng cầu niệu trong nhóm nghiên cứu chiếm tỷ lệ rất cao 94,5%, trong đó hồng cầu niệu trên 3+ chiếm 42,1%. Các tác giả Wu, Ataei, Nandi và Wong cũng cùng nhận xét với tỷ lệ đái máu >90% [13],[124],[128],[137]. Các tác giả khác có nhận xét đái máu thấp hơn là do nhóm bệnh nhân nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân không bị viêm thận [12],[125],[138].

4.2 Tổn thương MBH thận theo phân loại ISN/RPS và mối liên quan giữa MBH thận và lâm sàng, xét nghiệm

4.2.1 Tổn thương MBH thận

Trong 126 mẫu sinh thiết thận và phân loại theo ISN/RPS, tổn thương lớp IV chiếm tỷ lệ cao nhất 44,4%, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với hầu hết các tác giả Srivastava, Hari, Hiraki, Hobbs, Ruggiero, Amaral (bảng 4.4). Vachvanichsanong, Batinic, có tỷ lệ bệnh nhân lớp IV thấp hơn 35-37% do các tác giả này sinh thiết tất cả các bệnh nhân gồm cả bệnh nhân tổn thương thận rất nhẹ [6],[68]. Đặc biệt tác giả Arfaj, Mak, Sato, nghiên cứu LN người lớn có cùng nhận xét tỷ lệ lớp IV thấp hơn ở trẻ em (30-38%) [5],[24],[141], nhận xét này phù hợp với một số nghiên cứu gộp kết luận

người lớn bị SLE có tổn thương thận ít hơn và nhẹ hơn so với trẻ em [1],[2],[34],[50],[57],[142]. Một số tác giả Lee BY, Wu, Wong có tỷ lệ lớp IV cao hơn 54-70%, có lẽ do nhóm bệnh nhân sinh thiết của các tác giả này rất nặng trên lâm sàng [10],[11],[116].

Bảng 4.4: So sánh tỷ lệ tổn thương MBH thận với các nghiên cứu gần đây

Tác giả	Lớp MBH			
	II	III	IV	V
Nam TT	15,1	31	44,4	7,1
D.M.Điền	26,7	26,7	33,3	13,3
Srivastava	14,2	26	46,7	13,1
Hari	18,5	11,1	48,1	13
Hiraki	15	28	47	16
David A.	7,4	23,4	46,8	21,2
Ruggiero	21,1	18	46,6	13,7
Amaral	10,2	24,5	40,8	20,4
Vachvanichsanong	47,1	2,3	36,6	7,5
Lee BY	11,1	11,1	69,7	7,1
Wu	14,4	10,6	67,3	4,8
Wong	10,2	17,2	53,9	8,6
Arfaj	18	10	37,1	11,7

Tỷ lệ lớp III trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao 31%, kết quả chúng tôi tương tự như tác giả Hiraki, Amaral (25-27%) và cao hơn hầu hết các tác giả khác ở trẻ em cũng như người lớn.

Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ lớp II là 15,1%, tương tự như các tác giả ở người lớn và trẻ em (10,8-21%). Lớp V hiếm gặp hơn 7,1%, thấp hơn nhiều tác giả khác. Tỷ lệ cao bệnh nhân lớp tăng sinh và cách xếp xếp lớp hỗn hợp III+V, IV+V vào lớp III và IV trong nghiên cứu của chúng tôi giải thích tỷ lệ lớp V đơn thuần của chúng tôi thấp hơn hầu hết các tác giả, nhưng tương

tự tác giả Vachvanichsanong, Lee BY, Wong (7,1-8,6%) vì 3 tác giả này có cách phân lớp tương tự chúng tôi [13],[60],[77].

Trên các mẫu sinh thiết được nhuộm miễn dịch huỳnh quang. Lắng đọng tất cả các dấu ấn miễn dịch (Fullhouse) đạt tỷ lệ cao 67,3%. Các phân tích gộp và các bác sỹ giải phẫu bệnh có nhận xét tương tự, lắng đọng nhiều dấu ấn miễn dịch và đặc biệt là fullhouse chiếm tỷ lệ cao và là dấu hiệu về mô bệnh học để nhận biết LN [46],[50],[51],[52],[53],[81],[85],[139],[140]

4.2.2 Liên quan giữa mô bệnh học thận với biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm

4.2.2.1 Liên quan giữa mô bệnh học thận với biểu hiện lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ tăng huyết áp nhóm tăng sinh cao hơn so với nhóm không tăng sinh. Các tác giả Botanic, Yang, Wong có nhận xét tương tự, tăng huyết áp thường gặp ở lớp tăng sinh, đặc biệt lớp IV [13],[76],[78].

Đái máu đại thể thường gặp ở nhóm tăng sinh, đặc biệt lớp IV chiếm 54%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nhận xét của nhiều tác giả khác và y văn, lớp IV thường có đái máu đại thể chiếm tỷ lệ cao (55-75%) và có trụ hoạt tính [7],[11]

HCTH thường gặp ở lớp IV chiếm tỷ lệ 75%, cao hơn các lớp khác có ý nghĩa thống kê ($p=0,000$). Đa số các tác giả đều có cùng nhận xét, lớp IV thường phối hợp với HCTH trên lâm sàng (chiếm tỷ lệ 43%-76%) [7],[11],[13],[76],[78],[79].

4.2.2.2 Liên quan giữa tổn thương mô bệnh học thận và xét nghiệm

Protein niệu 24 giờ trung bình lớp IV và V > 50 mg/kg/24 giờ, cao hơn các lớp khác, đặc biệt khi so sánh lớp IV và lớp khác. Nhận xét của chúng tôi tương tự các tác giả Marks, Singh, Bogdanovic, lớp IV và lớp V có protein niệu 24 giờ và chỉ số Up/c trung bình cao khoảng thận hư [7],[11],[79]

Tỷ lệ protein niệu khoảng thận hư lớp IV cao hơn so với lớp khác có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự tác giả Yang

và Singh và y văn [2],[11],[37],[78].

Mức lọc cầu thận trung bình lớp IV thấp hơn 90 ml/phút/1,73 m² và thấp hơn so với các lớp khác. Trong đó lớp IV có suy thận và suy thận mức độ nặng (<60ml/ph/1,73 m²) cao nhất chiếm 11/16 (68,7%). Các tác giả Marks, Bogdanovic, Wong cùng nhận xét với nghiên cứu của chúng tôi, lớp IV có MLCT trung bình thấp hơn các lớp khác (82-89ml/ph/1,73 m²) và có suy thận nặng nhiều hơn chiếm >90% so với lớp khác [7],[13],[79]

Creatinine máu trung vị lớp IV là 81 μmol/L cao hơn so với các lớp khác, phân nhóm suy thận ở lớp IV cũng cao hơn so với nhóm khác (Pearson χ^2 , p=0,000). Tác giả Marks có nhận xét tương tự, creatinine máu tăng lớp IV (87 μmol/L) [79]. Tác giả Yang công bố lớp IV có mức độ creatinine cao hơn (184,6 μmol/L) và tỷ lệ creatinine mức suy thận cao hơn >90% [78].

Albumin máu trung bình lớp IV và V giảm so với lớp I+II và III có ý nghĩa thống kê, không có sự khác biệt giữa lớp IV và V (p=1,000). Giảm albumin trung bình lớp IV nhiều hơn so với các lớp khác có ý nghĩa thống kê (ttest, p=0,0000). Phân nhóm albumin thấp ngưỡng thận hư lớp IV chiếm tỷ lệ cao 34/51 (66,7%), nhiều hơn so với các nhóm khác (Fisher, p=0,000). Tác giả Marks và Wong cũng nhận xét lớp IV có albumin máu trung bình thấp (25g/L) và có tỷ lệ bệnh nhân HCTH cao hơn các lớp khác [13],[79].

4.2.2.3 Liên quan giữa mô bệnh học thận với xét nghiệm miễn dịch

Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ bổ thể C4 giảm nhiều lớp tăng sinh so với các lớp không tăng sinh (Wincxon, p=0,002). Hiện tượng lắng đọng phức hợp miễn dịch và bổ thể tại gian mạch, ngoại mạc và nội mạc là biểu hiện thường thấy trong lupus tăng sinh, giải thích cho nồng độ C4 giảm nhiều hơn trong các lớp tăng sinh [38],[39].

Ngược lại lớp V nồng độ bổ thể C4 bình thường và cao hơn so với lớp khác. Thuyết phản ứng chéo kháng nguyên màng đáy cầu thận với kháng thể

làm phẳng bong tróc chân tế bào có chân, gây ra protein niệu nhưng không có hiện tượng lắng đọng PHMD và bỏ thể tại cầu thận, giải thích cho hiện tượng bỏ thể bình thường trong lớp V [38],[68],[139].

Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ anti-DsDNA các lớp khác nhau không có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên nồng độ trung bình anti-Ds DNA lớp V không tăng (30UI/L), thấp hơn khi so sánh với lớp khác (Wincoxon, $p=0,009$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự tác giả Marks, Hobbs cùng nhận xét nồng độ anti-ds DNA thấp ở lớp V [79],[135]. Có lẽ cơ chế tổn thương cầu thận trong lớp V do một loại kháng thể tự miễn khác không phải do anti-ds DNA.

Kháng thể kháng nhân dương tính không có sự khác nhau giữa các lớp ($P>0,05$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các báo cáo của các tác giả khác.

Liềm tế bào trên mẫu sinh thiết thận thường gặp lớp tăng sinh (Pearson χ^2 , $p=0,004$), đặc biệt lớp IV (13,6% ss 3,6%) (Pearson χ^2 , $p=0,000$). Cơ chế bệnh sinh lắng đọng phức hợp miễn dịch dưới nội mạc lan tỏa kết hợp với lắng đọng gian mạch giải thích cho tổn thương fullhouse và liềm tế bào phổ biến trong lớp tăng sinh [50],[54],[82]

4.3 Kết quả điều trị

4.3.1 Phác đồ điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, vì chỉ số hoạt tính SLEDAI trung bình các lớp cao và rất cao nên phần lớn bệnh nhân được truyền methylprednisolone (95%), trong đó bệnh nhân lớp IV có tỷ lệ truyền solumedrol (100%) cao nhất so với lớp khác có ý nghĩa thống kê (Fisher, $p=0,033$). Truyền IVMP có sự khác nhau giữa các phác đồ, có tác giả dựa vào mức độ hoạt tính bệnh SLDAI, nhưng phần lớn các tác giả dựa vào mức độ tổn thương MBH, lớp tăng sinh và có liềm tế bào thường được chỉ định IVMP

nhiều đợt, ngoài ra các tổn thương huyết học, thần kinh, tim mạch nặng cũng được chỉ định IVMP sớm [16],[17],[18],[56],[64],[94],[141]

**Phác đồ điều trị theo lớp mô bệnh học thận*

Phác đồ 1 chủ yếu được chỉ định cho bệnh nhân lớp I, II, và V (fisher, $p=0,000$), trong khi đó lớp III và IV chủ yếu sử dụng phác đồ 3 và 4 (Pearson χ^2 , $p=0,000$). Kết quả chúng tôi tương tự các hướng dẫn điều trị và hội nghị đồng thuận mới nhất về điều trị viêm thận lupus trẻ em (ACR, EULAR, CARRA, Cochran, KDIGO và In Pediatric Nephrology. On-The-Go) [14],[17],[61],[62],[64],[66],[67]. Các nghiên cứu sau năm 2010 (Hobbs, Singh, Batinic, Wu...) phân lớn sử dụng các hướng dẫn điều trị và hội nghị đồng thuận mới, các tác giả này đều có cùng nhận xét như nghiên cứu của chúng tôi [11],[76],[128],[135].

Phác đồ 2 và 4 được sử dụng phổ biến trong các kỳ đánh giá theo dõi ($p<0.001$), phác đồ 3 sử dụng chủ yếu trong 6 tháng đầu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các hướng dẫn điều trị, hội nghị đồng thuận và các nghiên cứu khác sử dụng phác đồ PNL giảm liều phối hợp với AZA hoặc MMF trong điều trị duy trì bệnh nhân viêm thận lupus ở trẻ em [70],[71],[100],[142]. Trong những năm gần đây, nghiên cứu so sánh không có sự khác nhau nhiều giữa AZA và MMF trong điều trị duy trì nhưng do MMF ít tác dụng phụ và tỷ lệ tái phát ít hơn nên phần lớn các tác giả sử dụng MMF trong điều trị duy trì LN, đặc biệt ở trẻ em [70],[71],[100],[142]. Trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn là lớp tăng sinh (lớp III và IV), vì tính hiệu quả, sự sẵn có MMF và được thanh toán bảo hiểm y tế nên có tỷ lệ rất lớn bệnh nhân lớp tăng sinh sử dụng phác đồ PNL+MMF.

4.3.2 Kết quả điều trị

4.3.2.1 Kết quả đáp ứng lâm sàng và xét nghiệm với điều trị theo thời gian

Tổn thương thận giảm dần qua các kỳ đánh giá chỉ còn bất thường nước tiểu, sau 6 tháng, 1 năm, 3 năm và kết thúc nghiên cứu, tăng dần từ 55% lên 87%. Điều này chứng tỏ bệnh nhân chúng tôi đáp ứng khá tốt với điều trị. Nghiên cứu của N.T.N.Dung, Lau, Hari, Ataei và Srivastava cũng có nhận xét tương tự, đáp ứng điều trị tăng dần trong 5 năm đầu đạt khoảng 87-95% [12],[22],[124],[125],[136].

Nghiên cứu của chúng tôi hồi phục sau 6 tháng, 12 tháng và 2 năm đạt tỷ lệ cao (95%, 96% và 97%), hồi phục có thể một phần hay hoàn toàn, trong đó hồi phục hoàn toàn tỷ lệ cao hơn ở thời điểm 12 tháng và 2 năm (77% và 87%). Hồi phục hoàn toàn tiếp tục tăng theo thời gian, tuy nhiên tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, tỷ lệ hồi phục hoàn toàn chỉ đạt 83%. Việc áp dụng chuẩn các khuyến cáo và hội nghị đồng thuận về điều trị viêm thận lupus (bảng 1.9), kết hợp với sự xuất hiện các thuốc điều trị viêm thận lupus và được bảo hiểm y tế chi trả, kết quả điều trị chúng tôi rất tốt trong 5 năm đầu, tương đương với các tác giả ở các nước trong khu vực và các nước phát triển như Srivastava, Hari, Hagelberg, Marks, Ruggiero và Vachvanichsanong (>90%) [9],[12],[60],[73],[79],[125].

Tại thời điểm 6 tháng, tỷ lệ HPHT, HPMP, bệnh hoạt động (không đáp ứng), tái phát, tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là: 56,6%, 38,5%, 4,9% và 0,8% và 0,8%. Kết quả của chúng tôi tốt hơn so với tác giả trong nước (Dung tại bệnh viện Nhi đồng I), Hari (Ấn độ) về kết quả điều trị cũng như tử vong. So với kết quả nghiên cứu của các tác giả ở các nước phát triển Srivastava, Ruggiero, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng có tỷ lệ hồi phục cao tương tự, chiếm >70% (bảng 4.5).

Bảng 4.5: So sánh các chỉ số đánh giá kết quả điều trị tại thời điểm 6 tháng với các nghiên cứu gần đây

Tác giả	Nam TT (%)	Dung [22] (%)	Srivastava[12] (%)	Hari[125] (%)	Ruggiero[73] (%)
HPHT	56,6	33,3	66,4	54,5	30,8
HPMP	38,5	11,1	16,6	20,4	39,3
Ko ĐƯ	4,9	17,8	11,1	25	29,1
Tái phát	0,8	13,1			
Tử vong	0,8	8,9			

Bảng 4.6: So sánh các chỉ số đánh giá hồi phục tại thời điểm 12 tháng với các nghiên cứu gần đây

Tác giả	Nam TT (%)	Wong[13] (%)	Srivastava[12] (%)	Hari[125] (%)	Ruggiero[73] (%)
HPHT	77	65	74,4	71,8	53,2
HPMP	18,9	31	15,7	12,8	30
Ko ĐƯ	4,1	4	8,2	15,4	27,8
Tái phát	5,7	41			
Tử vong	0,8	4	0,83	1	

Thời điểm 12 tháng tỷ lệ hồi phục của chúng tôi tăng lên 96%, trong đó HPHT rất cao chiếm 77%. Kết quả của chúng tôi tương tự các tác giả Srivastava, Hari, Wong và Ruggiero nhưng tỷ lệ HPHT cao hơn Wong và Ruggiero. Theo một số tác giả Mak, Feng, Haussieu... phác đồ điều trị duy trì bằng PNL + AZA có tỷ lệ tái phát cao hơn so với PNL+MMF hoặc IVCYC [28],[70],[71],[100],[142]. Có lẽ tác giả Wong sử dụng phác đồ PNL+AZA nên tỷ lệ tái phát cao hơn chúng tôi. Tỷ lệ tử vong sau 1 năm của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Srivastava, thấp hơn so với Wong và các tác giả sử dụng phác đồ cũ trước năm 2010 trong điều trị viêm thận lupus tăng sinh.

Thời điểm 3 năm, tỷ lệ hồi phục của chúng tôi tiếp tục cao 96%, trong đó

HPHT đạt 88%, không đáp ứng 2,9%. Kết quả của chúng tôi tương tự tác giả Ruggiero (90% hồi phục, 80% HPHT), cao hơn so với tác giả Hari (80% hồi phục, 64% HPHT).

Về chỉ số Up/c niệu giảm qua các kỳ đánh giá, ở thời kỳ 6 tháng Up/c giảm hoàn toàn và một phần thấp (36,9% và 46,7%), các kỳ 12 tháng, và 2 năm Up/c giảm hoàn toàn và một phần chiếm tỷ lệ cao 88% và 95%. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu chỉ số Up/c giảm hoàn toàn và một phần đạt 89%. Kết quả đáp ứng giảm protein niệu sớm (6 tháng đầu) trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các tác giả Lee BS (44,8%), người chỉ sử dụng phác đồ PLN_IVCYC trong điều trị lupus tăng sinh [10]. Thời kỳ 1 năm, tỷ lệ giảm protein niệu trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự nhiều tác giả Wong, Hari, Bogdanovic, Lau (85-95%) [7],[13],[125],[136]. Tại thời điểm 3 năm, tỷ lệ giảm protein niệu trong nghiên cứu của chúng tôi đạt 97%, kết quả của chúng tôi tương tự tác giả Hari (93%) và Srivastava (95%) .

Mức lọc cầu thận thấp <90ml/phút/1,73 m² (suy thận) tại thời điểm nhập viện chiếm tỷ lệ cao (38,9%), sau đó giảm nhanh sau 6 tháng điều trị (6,6%) và duy trì tỷ lệ thấp 1-4% ở các kỳ đánh giá sau. Kết quả của chúng tôi tương tự tác giả Hari, Hobbs và Ataei, tỷ lệ MLCT <90 giảm nhanh sau 6 tháng điều trị (8%), và duy trì khoảng 4-12% trong các kỳ đánh giá sau [124],[125],[135]. Tuy nhiên tỷ lệ suy thận mạn (MLCT <60) trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các tác giả trên (2-3% so với 5-12%), có lẽ do đối tượng nghiên cứu của các tác giả nặng hơn, phần lớn bệnh nhân là lupus tăng sinh.

**Thay đổi các chỉ số xét nghiệm định lượng qua các kỳ đánh giá*

Chỉ số điểm SLEDAI kỳ 1 cao, trung vị 4 điểm (TB 5,6 điểm), chỉ số này giảm qua các kỳ đánh giá, và đạt trung vị khoảng 0 điểm kỳ 3, 4, 5 (TB 2,1-2,7). Mức độ chỉ số SLEDAI không hoạt tính tăng dần qua các kỳ đánh

giá, đạt đến trên 80% ở các kỳ 3, 4, 5. Kết quả cho thấy đa số bệnh nhân đạt đến sự hồi phục hoàn toàn LN sau 2 năm điều trị. Kết quả của chúng tôi cao hơn tác giả Hiraki tại thời điểm 6 tháng (SLEDAI TB 2,9 điểm), tuy nhiên thấp hơn tại thời điểm 1 năm và 3 năm. Tác giả Aragon cũng nhận xét tương tự nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm kết thúc nghiên cứu chỉ số SLEDAI rất thấp TB $0,4 \pm 0,8$ [6]. Biến SLEDAI là một biến không liên tục nên việc sử dụng chỉ số trung vị tốt hơn so với chỉ số trung bình, chỉ số này không được mô tả trong nghiên cứu của Hiraki [45].

** Tần suất tái phát SLE và viêm thận lupus*

Về tình trạng tái phát bệnh hoặc tái phát thận, bảng 3.17 cho thấy tỷ lệ tái phát sau 1 năm và 2 năm là 5,7% và 6,7%, thời điểm 3 năm chiếm tỷ lệ cao nhất 19,3%, sau 4 năm 9,3%. Tần suất tái phát là 0,32 đợt/bệnh nhân/năm. Chúng tôi thống kê tỷ lệ tái phát chung cho cả thận và bệnh SLE, tỷ lệ tái phát trung bình của chúng tôi cao hơn so với tác giả Srivastava (0,15đợt/bệnh nhân/năm) và tác giả Wong 0,08 đợt/bệnh nhân/năm [12],[13]. Sở dĩ tỷ lệ tái phát cao hơn các tác giả khác là do đa số bệnh nhân nông thôn, trình độ dân trí thấp, khi bệnh đạt được sự thuyên giảm lập tức bệnh nhân bỏ điều trị, uống thuốc nam một vài tháng đến hàng năm, khi bệnh tái phát mới đến khám lại. Từ thực tế đó, chúng tôi đã tăng cường giải thích bệnh nhân tại phòng khám và thành lập câu lạc bộ lupus ban đỏ năm 2015 để giúp bệnh nhân viêm thận lupus hiểu sự cần thiết phải điều trị duy trì lâu dài viêm thận lupus.

**Chỉ số hoạt tính mạn tính SLICC/ACR*

Về chỉ số tổn thương mạn tính sau 1 – 3 năm đạt tỷ lệ thấp 6,4 -10%, tuy nhiên tại thời điểm theo dõi >4 năm, tỷ lệ tổn thương mạn tính tăng lên khoảng 16,7%. Các tác giả Srivastava, Wong có cùng nhận xét tổn thương mạn tính tăng dần theo thời gian theo dõi, tuy nhiên do có thời gian theo dõi

lâu hơn chúng tôi nên tổn thương mạn tính tăng lên đến 40-50%. Cũng theo các tác giả trên, cơ quan tổn thương phổ biến là cơ xương, thần kinh tâm thần, thận, mắt và da. Chậm tăng trưởng cũng chiếm tỷ lệ cao 18,7% [12],[13], kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi.

4.3.2.2 Kết quả điều trị liên quan đến mô bệnh học thận

Nhóm tăng sinh, đặc biệt lớp IV có tổn thương MBH thường rất nặng, biểu hiện lâm sàng bằng HCTH kết hợp, suy thận, thậm chí có thể biểu hiện bằng viêm cầu thận tiến triển nhanh. Mặc dù đa số các tác giả và hội nghị đồng thuận đều thống nhất sử dụng phác đồ điều trị UCMD mạnh nhưng tỷ lệ kháng trị và tiến triển đến suy thận mạn vẫn cao. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy lớp tăng sinh có tỷ lệ hồi phục hoàn toàn thấp hơn so với nhóm khác có ý nghĩa thống kê (84% so với 73,7%, $p=0.022$). Đặc biệt nhóm lớp IV có tỷ lệ hồi phục hoàn toàn thấp hơn so với nhóm khác (65% so với 85%, $p<0,0001$). Tỷ lệ không đáp ứng lớp IV cao hơn so với lớp khác (8% so với 0,75%, $\chi^2 p=0,000$). Về phác đồ điều trị lớp tăng sinh, chúng tôi thường truyền IVPM liều cao sau đó sử dụng PNL liều cao phối hợp với IVCYC hoặc MMF, nếu sau 6 tháng không đáp ứng có thể chuyển phác đồ hoặc phối hợp với Neoral. Chúng tôi chưa có điều kiện sử dụng các phác đồ kháng trị khác như IVIG, rituximab vì sự sẵn có và chi trả của bảo hiểm y tế. Phác đồ điều trị tăng sinh của chúng tôi tương tự các nước phát triển nên kết quả điều trị nhóm tăng sinh, đặc biệt lớp IV của chúng tôi tương tự nhiều tác giả ở các nước phát triển như Srivastava, Ruggiero, Wong, Ramires, Aragon, Lee BY, Vachvanichsanong,... với tỷ lệ HPHT từ 55-80% lúc 1 năm và >90% lúc 5 năm, tỷ lệ không đáp ứng thấp 5-10%.

Theo các khuyến cáo và hội nghị đồng thuận lớp IV có tổn thương mô học rất nặng và thay đổi rất ít sau 2 năm, điều trị duy trì khi đạt được HPHT rất quan trọng và thời gian điều trị cần kéo dài

[2],[14],[16],[17],[62],[64],[66]. Bệnh nhân lớp IV của chúng tôi thường sử dụng phác đồ điều trị duy trì kéo dài, hầu như chúng tôi không ngừng thuốc UCMD trên nhóm bệnh nhân này, tuy nhiên tỷ lệ tái phát vẫn còn cao, tỷ lệ tái phát nhóm lớp IV (9,5%), lớp 2 (10,1%) cao hơn nhóm 1, 3, 5 (0; 2,7; 3,5%) (Pearson chi², p=0,049). Kết quả chúng tôi tương tự nhận xét của tác giả Hari, Wong, Srivastava, Bogdanovic, tái phát thường xảy ra ở lớp IV với tỷ lệ 10% [7],[12],[13],[125].

Theo các nghiên cứu về MBH thận, lớp IV có tổn thương mô học nặng nhất, thường tổn thương nội và ngoại mạc, viêm tế bào, viêm xơ. Các tổn thương thường tiến triển đến xơ hóa và biểu hiện suy thận trên lâm sàng [51],[82],[83],[85],[143]. Các nghiên cứu sinh thiết thận lặp lại trên bệnh nhân tăng sinh cho thấy sự chuyển lớp rất ít và có xu hướng tiến triển mạn tính [138],[144]. Trong nghiên cứu của chúng tôi suy thận mạn nhóm lớp IV có tỷ lệ cao hơn hẳn các nhóm khác có ý nghĩa thống kê (4,2% so với 0,4%) (Fisher, p=0,0006). Kết quả chúng tôi tương tự các báo cáo của các tác giả Wu, Ruggiero..., lớp IV có tỷ lệ suy thận mạn cao hơn so với nhóm khác [73],[128]. Một số tác giả nghiên cứu với thời gian theo dõi dài hơn (10-20 năm) thì nhận xét lớp tăng sinh có tỷ lệ suy thận mạn cao hơn nhóm không tăng sinh nhưng không có ý nghĩa thống kê [11],[12],[13]

Mặc dù không có sự khác biệt về tình trạng nhiễm khuẩn giữa các lớp MBH, tuy nhiên lớp IV có bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng và tử vong. Việc sử dụng phác đồ điều trị UCMD mạnh và thời gian dài kết hợp với tình trạng tiến triển bệnh làm cho bệnh nhân có nhiều nguy cơ nhiễm khuẩn nặng đe dọa tính mạng bệnh nhân. Chúng tôi gặp một số trường hợp nhiễm khuẩn nặng sau truyền IVMP và IVCYC, phải điều trị thở máy, kháng sinh liều cao tại đơn vị Hồi sức tích cực. Tuy nhiên không có trường hợp nào tử vong do nhiễm khuẩn nặng.

Việc sử dụng thuốc UCMD liều cao ở bệnh nhân lớp IV cũng tăng nguy

cơ tác dụng phụ trên bệnh nhân, tác dụng phụ bệnh nhân lớp IV cao hơn nhóm khác (41% so với 28%), có ý nghĩa thống kê (χ^2 , $p=0,004$). Kết quả chúng tôi tương tự nhận xét của nhiều tác giả [7],[11],[12],[13]

4.3.2.3 Kết quả điều trị tính đến thời điểm kết thúc theo dõi

Bảng 4.7: So sánh kết quả điều trị tại thời điểm kết thúc nghiên cứu với các nghiên cứu gần đây

Tác giả	N	TGTDTB	HPHT	HPMP	Ko ĐU	Tái phát	MLCT <90(<60)	STM	Tử vong
Chúng tôi	126		85,7	9,5	4,8	15,8	38,9 (12,7)	5,7	0,9
Srivastava	134	6,7±5,7	60,4	20,1	11,2	39,5	---	7,4	8,2
Lee BS	77	11,9±3	46,8	22,1	14,3	---	(16,9)	3,9	7,8
Hari	54	3,1 (0,2-10)	62,9	13	24,1	---	(18,5)	5,56	15,6
Bogdanovic	53	4,8±3,4	50	29,8	19,2	---	---(3,8)	7,5	1,9
Ashraf Bakr	52	22 tháng	55,6	22,2	---	---	---	---	22,2
Batinic	37	7,1±4,7	64,8	16,3	18,9	---	---	13,5	8,1
Yang	167		75,2		24,8	---	9,6	6,4	8,9
Moroni	93	20 năm	63,4	19,3	17,3	30,2	9,9	6,5	6,5

TGTDTB: thời gian theo dõi trung bình; HPHT: Hồi phục hoàn toàn; HPMP: Hồi phục một phần; MLCT: mức lọc cầu thận; STM: suy thận mạn

Trong nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm kết thúc nghiên cứu có 94,2% trẻ hồi phục, trong đó hồi phục hoàn toàn 85,7%. Chỉ có 4,8% không đáp ứng điều trị trong đó có 1 trường hợp tử vong lớp IV và do nhiễm khuẩn. Kết quả về đáp ứng điều trị của chúng tôi cao hơn hầu hết các tác giả: Srivastava, Lee BS, Hari, Bogdanovic... (75-82%). Việc áp dụng điều trị dựa trên kết quả sinh thiết thận, thời gian theo dõi còn ngắn (1 năm – 5 năm) có thể làm cho tiên lượng viêm thận lupus tốt hơn các tác giả trên. Đa số các tác giả nhận xét tỷ lệ cứu sống trong năm đầu rất cao > 95%, tỷ lệ này giảm dần trong các nghiên cứu có thời gian theo dõi 10-20 năm (70-80%) [10],[11],[12],[128].

Tương tự như các nghiên cứu khác, phần lớn bệnh nhân được chỉ định dùng thuốc ức chế miễn dịch kéo dài, và ở thời điểm theo dõi cuối cùng, không có trẻ LN nào được ngừng steroid. Bất chấp điều trị ức chế miễn dịch có hiệu quả, tỷ lệ tái phát bệnh lupus trẻ em trong các nghiên cứu khác nhau vẫn xảy ra dao động từ 27% đến 66% [12]. Nguyên nhân tái phát theo các tác giả có thể do tuổi nhỏ, không tuân thủ điều trị và phác đồ điều trị UCMD. Tỷ lệ tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi thấp 15,7%, kết quả này thấp hơn hầu hết các tác giả Srivastava và Morini (30-40%). Tỷ lệ tái phát thấp là do chúng tôi chỉ thu thập các bệnh nhân tái phát phải nhập viện (các trường hợp nặng) bao gồm cả tái phát thận và ngoài thận.

Tỷ lệ MLCT <60 ml/phút/1,73 m² trong nghiên cứu của chúng tôi là 12,7%, tương đương với các tác giả khác như Lee BS, Hari, Yang, Moroni [10],[78],[125],[129]. Tỷ lệ bệnh nhân suy thận của chúng tôi tương tự các tác giả Srivastava, Yang, Hari [12],[78],[125]. Thấp hơn so với Batinic, người có số bệnh nhân tăng sinh chiếm >75% và chủ yếu sử dụng phác đồ cổ điển PNL hoặc PNL + IVCYC [76].

Tương tự MLCT, tỷ lệ suy thận mạn trong nghiên cứu của chúng tôi là 5,7%, trong đó có 3 bệnh nhân STM giai đoạn cuối cần lọc máu (cả 3 đều lớp IV). Kết quả của chúng tôi tương đương với nhiều tác giả Hari, Yang, Moroni, Lee BS (4-6%). Thấp hơn so với Batinic, Srivastava và Bogdanovic (8-13%), các tác giả này có thời gian theo dõi dài hơn hoặc có nhiều bệnh nhân thể nặng (tăng sinh) hoặc chỉ sử dụng phác đồ cổ điển làm cho tiến triển bệnh khó lường, kháng trị và tiến triển mạn tính [7],[12],[76].

Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi là rất thấp 0,9%. Thấp hơn hầu hết các tác giả trong bảng 4.7. Thời gian theo dõi ngắn và việc loại trừ tất cả các bệnh nhân không sinh thiết thận làm sai lệch phần nào kết quả nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi ngoài 1 bệnh nhân tử vong tháng 4 điều

trị do nhiễm khuẩn huyết, xuất huyết não. Chúng tôi còn 3 bệnh nhân tử vong tại khoa Hồi sức cấp cứu ngay lúc nhập viện, một bệnh nhân lupus tử vong do lupus tối cấp, 2 bệnh nhân tử vong do nhiễm khuẩn huyết, suy đa tạng mặc dù đã sử dụng các phương pháp điều trị tích cực về hồi sức cấp cứu và điều trị bệnh chính (truyền IVMP và IVIG) nhưng do tình trạng bệnh nhân quá nặng nên tử vong do suy đa tạng. Cả 3 bệnh nhân này đều chưa được sinh thiết thận do tình trạng nặng của bệnh nên chúng tôi không đưa vào nghiên cứu.

Theo các nghiên cứu gần đây công bố, nguyên nhân tử vong chính là nhiễm trùng và suy thận mạn giai đoạn cuối [10],[11],[12],[13],[145]. Ở các nước phát triển tỷ lệ tử vong thấp 1-5% [6],[9],[73] là do tỷ lệ nhiễm khuẩn nặng thấp và khả năng điều trị suy thận mạn giai đoạn cuối bằng lọc máu và ghép thận tốt hơn các nước đang phát triển [11],[12],[78],[128]. Nghiên cứu của chúng tôi tại bệnh viện Nhi Trung ương, tỷ lệ tử vong thấp có lẽ do tỷ lệ nhiễm khuẩn nặng thấp, khả năng có thể tiếp tục điều trị bệnh nhân LN tiến triển đến suy thận mạn giai đoạn cuối bằng lọc máu và ghép tạng và một phần thời gian theo dõi trung bình còn ngắn.

Tỷ lệ nhiễm trùng ở lần cuối thăm khám cao chiếm 70%, trong đó nhiễm trùng 2 lần và một lần chiếm tỉ cao 29% và 20%. Tỷ lệ nhiễm khuẩn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các tác giả Srivastava (45%), Wong (40%) và Lee BS (19,5%). Như phân tích ở trên, tỷ lệ nhiễm khuẩn thường cao trong những năm đầu bị bệnh do bệnh đang tiến triển và sử dụng liều cao các thuốc miễn dịch. Bệnh nhân chúng tôi có thời gian theo dõi ngắn hơn các tác giả trên và tỷ lệ nhiễm khuẩn ở nước ta cao hơn các nước phát triển, 2 lý do này làm cho tỷ lệ nhiễm khuẩn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các tác giả khác. Một điểm khác biệt khác về nhiễm trùng là nghiên cứu của chúng tôi không phát hiện bệnh nhân nào mắc lao, trong khi các tác giả đều phát hiện biến chứng bệnh lao trong thời gian theo dõi: Srivastava (6,7%), Wong (1

bệnh nhân), Lee BS (2 bệnh nhân) [10],[12],[13].

* Thời gian trung bình đến khi có kết quả hồi phục hoàn toàn, thất bại điều trị, suy thận mạn, tổn thương thận mạn

Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian hồi phục hoàn toàn có trung vị khoảng 7 tháng [6-12], trong đó thời gian hồi phục trung bình lớp IV dài nhất (10 tháng). Thời gian hồi phục này tương ứng với thời gian điều trị dẫn nhập, đa số bệnh nhân đáp ứng điều trị.

Thời gian trung bình dẫn đến suy thận mạn 24 tháng [5-34], trong đó lớp IV có số bệnh nhân STM nhiều nhất (6 trường hợp) và thời gian suy thận mạn trung bình lớp IV là 6 tháng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian hồi phục lớp IV dài nhất (10 tháng), tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng điều trị cao nhất và nhiều bệnh nhân bị suy thận mạn (6 bệnh nhân), thời gian trung bình bị suy thận mạn ngắn nhất. Mặc dù bệnh nhân lớp IV được điều trị tích cực theo phác đồ nhưng có tiên lượng xấu và khó lường trong thời gian ngắn. Nhiều tác giả có cùng nhận xét, lớp IV có nhiều bệnh nhân kháng trị, suy thận mạn và tử vong [10],[11],[12],[13],[73],[78],[128].

4.3.2.4 Lũy tích khả năng dẫn đến các biến kết cục

a. Lũy tích khả năng hồi phục hoàn toàn

Trong số 126 bệnh nhân bị LN tại bệnh viện Nhi Trung ương, tỷ lệ sống sót không ESRD tại thời điểm 6 tháng, một năm, 3 năm, 5 năm và kết thúc nghiên cứu là 96,7%, 98,3%, 95, 94,4% và 93,6%. Tỷ lệ sống sót chung (cả ESRD) tương ứng là 99,2%, 99,2%, 98,4%, 98,1 và 99,2%.

Mặc dù số liệu về tiên lượng ngắn hạn, lâu dài của bệnh nhân viêm thận lupus ở trẻ em tại Việt Nam còn rất hạn chế. Tỷ lệ sống còn trong nghiên cứu của chúng tôi tốt hơn đáng kể so với các nghiên cứu N.T.N.Dung tại miền nam Việt Nam với tỷ lệ sống còn lúc 6 tháng 91% [22]. Lý do có thể là: Tất

cả bệnh nhân LN đều được sinh thiết thận và áp dụng phác đồ điều trị cập nhật dựa trên kết quả MBH; chăm sóc và theo dõi liên tục trong cùng một đơn vị, quản lý bởi các bác sĩ chuyên khoa Thận Nhi có nhiều kinh nghiệm về LN; thuốc ức chế miễn dịch (PNL, IVCYC, MMF, CSA và IVIg) được bảo hiểm y tế chi trả từ năm 2010; và tổ chức các câu lạc bộ lupus hàng năm nhằm nâng cao hiểu biết của bệnh nhân, gia đình bệnh nhân về bệnh lupus, tránh bỏ thuốc, tránh dùng các thuốc không hiệu quả (thuốc nam, bắc không rõ nguồn gốc), và tuân thủ điều trị, theo dõi tốt hơn.

Tỷ lệ sống sót trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương và cao hơn với các nghiên cứu thuần tập khác gần đây tại châu Á. Một nghiên cứu năm 2016 với 134 bệnh nhân từ Bắc Ấn Độ, tỷ lệ sống sót không ESRD tại thời điểm 1, 5, 10 và 15 năm là 98,4%, 91,1%, 79% và 76,2% . Tỷ lệ sống sót chung (cả ESRD) là 98,3%, 93,8%, 87,1% và 84%. Một nghiên cứu khác của Singh cũng tại Bắc Ấn Độ cho biết tỷ lệ sống sót không ESRD là 81%, 67% và 59% và tỷ lệ sống sót chung là 96%, 89% và 78% tương ứng với 1, 5 và 10 năm, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Một nghiên cứu từ Hồng Kông (Wong) báo cáo tỷ lệ sống sót 5, 10 và 15 năm không có ESRD là 91,5, 82,3 và 76%. Một nhóm khác từ Đông Nam Á (Lee BY) cũng cho kết quả tốt tương đương với nghiên cứu của chúng tôi, với tỷ lệ sống sót chung 1, 5, 10 và 15 năm là 98,5%, 95,4%, 94,0% và 89,9% trong số trẻ LN được sinh thiết. Tỷ lệ sống sót của chúng tôi có vẻ tốt hơn so với báo cáo của các nhóm người Iran và người Mỹ gốc Phi (Ataei và Bakr). Điều này có thể là do lupus thường nặng hơn ở người Á rập và người da đen [2],[26],[28],[37]. Tỷ lệ sống sót của nghiên cứu của chúng tôi tương đương với những nghiên cứu LN trẻ em không phải là da trắng (người Mỹ gốc Phi và gốc Tây Ban Nha) từ Hoa Kỳ với tỷ lệ sống sót 5 năm là >91% (Bảng 5).

Khi so sánh với nghiên cứu LN người lớn, Mok và cs năm 1999 công bố

tỷ lệ cứu sống chung 5, 10 và 15 năm là 98,8%, 94% và 94,4%, tỷ lệ cứu sống thận là 92,1%, 81,2% và 75,2%. Lớp IV có tỷ lệ cứu sống thận thấp hơn tương ứng là 89,1%, 71,1% và 61,4%

Trong vài thập kỷ qua, tiên lương xa của LN ở trẻ em đã được cải thiện đáng kể trên toàn cầu. Từ những nghiên cứu đầu tiên Meislin và Rothfield năm 1968, tỷ lệ cứu sống chung và tỷ lệ cứu sống thận (không ESRD) cộng dồn 5, 10 năm chỉ 43%, 20%. Năm 1990, tỷ lệ cứu sống chung và thận 5 năm tăng lên 78% và 56% theo McCurdy và cs (trích dẫn từ Wong). Trong thập kỷ gần đây, tỷ lệ cứu sống 5 năm tiếp tục tăng lên khoảng 78-95% (Bogdanovic, Srivastava...) với khoảng 7-50% suy thận mạn [7],[12]. Sự cải thiện kết cục xấu và suy thận có thể là do áp dụng MBH trong điều trị LN với nhiều thuốc UCMD mạnh, như sử dụng liệu pháp IVCYP vào những năm 1980 và MMF vào cuối những năm 1990 (Srivastava,...). Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu cho kết quả tốt, sau thời gian theo dõi trung bình 3,5 năm, 99,2% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi sống sót với 6,4% suy thận mạn. Có lẽ do được áp dụng phác đồ IVCYP và MMF trong điều trị lupus tăng sinh và màng, ngoài ra chúng tôi cũng sử dụng kết hợp CSA hoặc IVIg trong trường hợp lupus kháng trị hoặc nhiễm khuẩn nặng.

Lũy tích khả năng hồi phục hoàn toàn theo thời gian đánh giá chỉ đạt 55% sau 12 tháng, tăng dần và lên đến 90% sau 36 tháng và >95% sau 5 năm. Kết quả của chúng tôi tương tự tác giả Ruggiero, thấp hơn các tác giả Srivastava, Wong, Lee BS về khả năng HPHT lúc 12 tháng nhưng tại thời điểm 3 và 5 năm không có sự khác biệt. Tuy nhiên bệnh nhân chúng tôi rất hiếm khi ngừng thuốc mặc dù đạt được sự HPHT sau vài năm. Sở dĩ chúng tôi không ngừng thuốc vì một số trường hợp sinh thiết thận sau 1, 2 năm ở bệnh nhân đạt được HPHT về lâm sàng và xét nghiệm nhưng kết quả sinh thiết thận có rất ít thay đổi lớp, hầu hết bệnh nhân không chuyển lớp, chỉ giảm chỉ số

hoạt động. Các tác giả cũng tán đồng sử dụng steroid liều thấp kéo dài phối hợp thuốc UCMD khác nhằm duy trì sự hồi phục, giảm tái phát và tiến triển xấu của bệnh [12],[13],[77],[105],[125],[135].

**** Lũy tích khả năng hồi phục hoàn toàn theo lớp mô bệnh học theo thời gian đánh giá***

Lớp tăng sinh, đặc biệt lớp IV có thời gian hồi phục hoàn toàn chậm hơn so với các lớp khác, thời điểm 12 tháng và 24 tháng đạt tỷ lệ 35% và 70%. Tuy nhiên tại thời điểm 36 tháng tỷ lệ HPHT cao đạt đến >90% (Sts Test, $p=0,022$; lớp IV so với lớp khác, $p=0,0024$). Đa số các tác giả đều nhận xét tương tự, tỷ lệ HPHT lớp IV thấp hơn và thời gian cần thiết để đạt được hồi phục dài hơn các lớp khác. Theo tác giả Hari tỷ lệ HPHT thời điểm 12 tháng đạt 56%, nhưng thời điểm 3 năm chỉ đạt 56% thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi [125]. Tác giả Lee BS, Srivastava và Wong đều nhận xét tỷ lệ HPHT thời điểm 3 năm lớp IV cao >90% và không có sự khác biệt giữa các lớp MBH ở thời điểm 5 năm, tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Các tác giả trên và chúng tôi đều có chung nhận xét lớp IV nhiều bệnh nhân tử vong và suy thận mạn hơn các lớp khác [10],[12],[13]

****Ước tính khả năng hồi phục hoàn toàn theo phác đồ điều trị***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phác đồ 1+2 chủ yếu được sử dụng trên bệnh nhân lớp không tăng sinh (I, II và V), nhóm bệnh nhân này thường nhẹ và có khả năng HPHT tốt hơn lớp tăng sinh. Tỷ lệ HPHT sau 12 tháng, 24 tháng là >75% và 85%, sau 36 tháng >90%. Phác đồ 3, 4 thường được sử dụng cho lớp tăng sinh (III và IV), trong đó phác đồ 3 thường được sử dụng cho các trường hợp lupus nặng về lâm sàng có suy thận hoặc lớp IV có viêm tế bào nhiều, vì vậy có khả năng HPHT phác đồ 3 chậm hơn so với phác đồ khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (sts test, $p=0,02$). Tuy nhiên thời điểm sau 3 năm, tỷ lệ HPHT PĐ3 và PĐ4 không có sự khác biệt.

Theo nghiên cứu của chúng tôi có vẻ như phác đồ PNL+MMF tốt hơn so với phác đồ (PNL+IVCYC) tại thời điểm trước 36 tháng. Kết quả chúng tôi tương tự như các công bố gần đây về tác dụng MMF trên bệnh nhân có tổn thương tăng sinh, phác đồ MMF có tác dụng tương tự và tốt hơn IVCYC ở trẻ em và ít tác dụng phụ hơn [93],[94],[95],[96],[97],[98],[146],[147]. Đây là lý do phác đồ MMF hiện nay được khuyến cáo sử dụng trong lupus tăng sinh ở trẻ em [2],[15],[16],[17],[93],[98],[142].

b. Nguy cơ kết cục xấu (suy thận mạn+ tử vong)

*** Khả năng tiến triển đến kết cục xấu theo thời gian**

Lũy tích khả năng kết cục xấu theo thời gian trong nghiên cứu của chúng tôi thấp <5%, thời điểm kết thúc nghiên cứu có 7 bệnh nhân suy thận (3 bệnh nhân phải lọc máu) và 1 bệnh nhân tử vong. Tất cả các bệnh nhân này đều nằm trong lớp tăng sinh (6 bệnh nhân lớp IV và 1 bệnh nhân lớp III). Biểu đồ 3.13 cũng cho thấy Kaplan-Meier kết cục xấu lớp IV cao hơn lớp khác (log rank, p=0,016). Nhận xét chúng tôi tương tự các tác giả khác Wong, Bee PY, Hari và Srivastava, lớp IV có tỷ lệ kết cục xấu cao, nhiều trường hợp kháng trị và có tỷ lệ tử vong và suy thận cao hơn các lớp khác [5],[8],[16],[33].

*** Khả năng kết quả xấu theo mức độ suy thận đầu vào**

Suy thận đầu vào là một tiêu chí đánh giá khả năng không đáp ứng điều trị và tiên lượng xấu theo nhiều tác giả. Trong nghiên cứu của chúng tôi lũy tích tỷ lệ không đáp ứng điều trị theo mức độ suy thận đầu vào của nhóm MLCT <90 cao hơn nhóm MLCT >90 (0,004 so với 0,002), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (logrank test, p=0,52). Nhóm bệnh nhân suy thận thường nằm trong lớp IV, việc sử dụng phác đồ ỨCMD tích cực giai đoạn điều trị dẫn nhập và theo dõi định kỳ tốt giúp tiên lượng gần nhóm bệnh nhân này không khác so với nhóm không suy thận. Các nghiên cứu trên bệnh nhân nặng, có suy thận đầu vào hoặc lớp IV + liềm tế bào của

Yang, Wu, Lee BS, Aragon có tỷ lệ không đáp ứng điều trị thấp <10% sau 12 tháng, có tiên lượng gần tốt với tỷ lệ sống không suy thận sau 5 năm >95% [21],[32],[34],[46].

4.3.3 Biến chứng nhiễm trùng trong theo thời gian đánh giá

*** *Biến chứng nhiễm trùng:***

Tổng số đợt nhiễm khuẩn/BN/năm giảm dần qua các kỳ đánh giá, cao nhất là thời điểm 6 tháng (1,6 đợt/bệnh nhân/năm), sau đó giảm dần theo các kỳ đánh giá 2 đến 5 (1,2; 0,3; 0,2 và 0,1). Việc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch liều cao và giai đoạn tiến triển lupus trong 6 tháng đầu làm cho bệnh nhân dễ bị nhiễm khuẩn. Thời điểm sau một năm tỷ lệ bệnh đáp ứng điều trị cao, liều thuốc UCMD giảm dần, tần suất nhiễm trùng giảm dần [1],[2]. Các tác giả Srivastava, Wong, Cobral, Opastirakul và Hari có tần suất nhiễm trùng thấp hơn chúng (0,65-1,5 đợt/10 bệnh nhân-năm) [8],[12],[13],[58],[124]. Có lẽ do nước ta nằm ở vùng nhiệt đới, đông dân và tần suất nhiễm khuẩn cộng đồng cao hơn các nước của các tác giả trên nên tỷ lệ nhiễm khuẩn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn.

Gần một nửa số bệnh nhân trong các nghiên cứu mắc các bệnh nhiễm trùng nặng, và sự xuất hiện nhiễm trùng không chỉ dự đoán kết quả kém, mà còn chiếm đa số bệnh nhân tử vong. Với việc cải thiện các phác đồ ức chế miễn dịch và kiểm soát tốt hơn các biến chứng liên quan đến bệnh, nhiễm khuẩn đang nổi lên như là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân lupus trên toàn thế giới [8],[11],[12],[13],[58],[77],[143].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhiễm khuẩn thường gặp nhất là nhiễm Herpes, nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm phổi và viêm mô tế bào. Nhiễm khuẩn hiếm gặp hơn là thủy đậu, nhiễm khuẩn huyết. Kết quả chúng tôi tương tự nhận xét các tác giả trên, nhiễm trùng thường gặp nhất là Herpes Zoster

(chiếm 20-50%), viêm phổi và nhiễm khuẩn tiết niệu cũng thường gặp. Nhiễm khuẩn huyết và lao hiếm gặp hơn nhưng là nguyên nhân tử vong theo các tác giả trên và nghiên cứu của chúng tôi (1 trường hợp tử vong do nhiễm khuẩn huyết)

Phác đồ 3 (Pred + IVCYC) có số đợt nhiễm khuẩn/bệnh nhân/năm cao nhất ở tất cả các kỳ đánh giá, đặc biệt là 6 tháng đầu (được sử dụng trong điều trị dẫn nhập viêm thận lupus tăng sinh). Hầu hết các tác giả sử dụng phác đồ điều trị tấn công IVCYC đều có nhận xét tương tự, tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh nhân sử dụng phác đồ PNL+IVCYC cao hơn các phác đồ khác như PNL+MMF

[2],[14],[17],[58],[64],[66],[94],[132],[141],[143],[144],[145]

4.3.4 Tác dụng phụ của các thuốc điều trị ÚCMD

- Tác dụng phụ của steroids rất phổ biến chiếm 44% trong kỳ đánh giá 6 tháng, trong đó phổ biến nhất là béo phì, hội chứng giả Cushing. Sau đó tác dụng phụ của steroids giảm qua các kỳ nhưng vẫn chiếm tỷ lệ khoảng 20%. Việc sử dụng steroids liều cao trong điều trị dẫn nhập làm tăng tác dụng phụ steroids, kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với y văn và các nghiên cứu gần đây của Srivastava, Singh và Hari [11],[12],[29],[124]

- Tác dụng phụ của IVCYC trong 6 tháng đầu cũng thường gặp (28%). Trong đó thường gặp nhất là giảm bạch cầu, rụng tóc, nhiễm khuẩn. Đặc biệt có một trường hợp nhiễm khuẩn nặng, sốc nhiễm khuẩn và tử vong. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của một số tác giả sử dụng phác đồ IVCYC liều cao trong điều trị dẫn nhập viêm thận lupus tăng sinh, tác dụng phụ thường gặp trong 6 tháng đầu và nhiễm trùng là biến chứng nặng nhất [141],[145],[146]

- Tác dụng phụ MMF hiếm gặp hơn, chiếm khoảng 5,7 % trong 6 tháng đầu, sau đó giảm dần chỉ khoảng 2-3% trong các kỳ đánh giá sau. Đa số các

tác giả sử dụng phác đồ MMF trong điều trị dẫn nhập có cùng nhận xét, hiệu quả điều trị tương tự phác đồ IVCYC nhưng tỷ lệ tác dụng phụ thấp, đặc biệt sau 6 tháng điều trị [16],[17],[93],[147],[148]

4.3.5 Yếu tố tiên lượng kết quả điều trị

4.3.5.1 Yếu tố tiên lượng kết cục xấu (suy thận mạn, tử vong)

Cho đến nay nhiều yếu tố tiên lượng kết cục xấu được công bố trong viêm thận lupus ở trẻ em và người lớn như: tuổi bắt đầu bị bệnh, giới tính nam, huyết áp cao, bệnh nhân có HCTH hoặc suy thận đầu vào, protein ngưỡng thận hư, giảm bổ thể nặng, tái phát, chỉ số mạn tính SLICC/ACR cao, hoặc tổn thương MBH lớp IV, chỉ số tổn thương mạn tính hoặc hoạt tính trên MBH cao, đáp ứng điều trị sau điều trị dẫn nhập, tình trạng nhiễm khuẩn...[7],[10],[12]. Mức độ liên quan giữa các yếu tố tiên lượng với kết cục xấu khác nhau tùy theo các tác giả. Chúng tôi sử dụng phương trình hồi qui Cox đơn biến để xác định các yếu tố liên quan đến kết cục tiên lượng xấu (bảng 3.25)

**** Hội chứng thận hư:***

Hội chứng thận hư là một biểu hiện kiểu hình lâm sàng nặng trong viêm thận lupus, chỉ sau viêm cầu thận tiến triển nhanh, thường kèm theo suy thận và protein niệu khoảng thận hư [46]. Tổn thương MBH trong nhóm bệnh nhân này chủ yếu là lớp IV và có chỉ số hoạt động cao, viêm tế bào [85],[139]. Vì vậy đây là yếu tố tiên lượng xấu và cần điều trị UCMD liều cao, kết hợp và kéo dài.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, HCTH làm tăng 25 lần nguy cơ kết quả xấu so với nhóm không có HCTH lúc vào viện. Bệnh nhân trong nhóm này thường có HPHT sau 6 tháng kém, thời gian đáp ứng điều trị thường dài và cần phác đồ UCMD liều cao. Hầu hết bệnh nhân có kết quả xấu là suy thận hoặc tử vong nằm trong nhóm này. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với tác giả Bogdanovic và Yang, HCTH là yếu tố tiên lượng khó lường và

xấu trong viêm thận lupus [78]. Các tác giả khác Ataei, Hari, Srivastava, Batinic cũng công bố HCTH là biểu hiện nặng trong viêm thận lupus nhưng không liên quan đến kết cục xấu của viêm thận lupus [12],[76],[124],[125]. Sự khác nhau giữa các nghiên cứu có lẽ do chủng tộc, giới cũng như các định nghĩa về kết cục xấu và thời gian theo dõi khác nhau giữa các nghiên cứu.

**Protein niệu khoảng thận hư:*

Tương tự như HCTH trong LN, protein niệu khoảng thận hư là biểu hiện lâm sàng xấu trong LN, thường gặp trong lớp IV và lớp V. Đây cũng là tiêu chuẩn về mặt lâm sàng cần điều trị UCMD liều cao khi chưa có kết quả sinh thiết thận. Trước đây một số tác giả Bogdanovic, Yang công bố protein niệu khoảng thận hư là yếu tố tiên lượng xấu trong LN nhưng hiện nay với việc điều trị UCMD mạnh, sớm ngay từ đầu, phối hợp với phác đồ điều trị mới, protein niệu khoảng thận hư không còn là yếu tố tiên lượng xa xấu [10],[12],[77]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, protein niệu khoảng thận hư là yếu tố làm tăng tiên lượng kết quả xấu 6,3 lần so với nhóm không có protein niệu khoảng thận hư (HR 6,3, 95%CI: 0,78-68,8, p=0,03). Sự khác nhau có lẽ do nghiên cứu của chúng tôi có thời gian theo dõi ngắn <5 năm so với các nghiên cứu trên.

**Tổn thương MBH lớp IV:*

Tổn thương MBH lớp IV là biểu hiện tổn thương nặng trong LN, thường tổn thương tăng sinh lan toả nội và ngoại mạch kèm viêm tế bào và chỉ số hoạt tính cao. Biểu hiện lâm sàng thường là HCTH, suy thận và có thể là viêm cầu thận tiến triển nhanh. Điều trị thường sử dụng phác đồ UCMD liều cao, sớm và kéo dài, có thể kết hợp nhiều phác đồ điều trị nếu kháng trị. Vì vậy đây là yếu tố tiên lượng xấu về ngắn hạn và dài hạn.

Nghiên cứu của chúng tôi chứng minh lớp IV làm tăng nguy cơ kết cục xấu 9,9 lần so với nhóm không lớp IV (HR9,9, 95% CI: 1,2-81, p=0,0065).

Mặc dù các bệnh nhân lớp IV của chúng tôi được sử dụng các phác đồ điều trị LN tốt nhất (MP+IVCYC/MMF), tích cực, nhiều điều trị hỗ trợ (hạ huyết áp, giảm protein niệu, giảm mỡ máu...) và theo dõi tốt nhưng tiên lượng LN lớp IV cho đến nay vẫn xấu, 6 bệnh nhân tiến triển đến suy thận mạn và 1 bệnh nhân tử vong. Tương tự như nhận xét của chúng tôi, hầu hết các tác giả Bogdanovic, Batinic, Yang, Lee BS và Lee BY đều công bố lớp IV là yếu tố tiên lượng kết cục xấu bất chấp được sử dụng nhiều biện pháp điều trị tích cực [10],[76],[77],[78]. Một số tác giả như Srivastava, Ataei và Hari mặc dù vẫn công nhận lớp IV có liên quan đến kết cục xấu nhưng nghiên cứu không khẳng định có mối liên quan có ý nghĩa thống kê, có lẽ do đối tượng nghiên cứu của các tác giả này bao gồm cả các bệnh nhân không được sinh thiết thận [12],[124],[125]

Hiện nay nhiều nghiên cứu và hội nghị đồng thuận về điều trị phối hợp UCMD, điều trị sinh học, tập trung chủ yếu vào lupus tăng sinh nhằm đưa ra phác đồ điều trị tốt hơn, giảm thiểu khả năng tiến triển đến suy thận mạn về lâu dài [1],[2],[15],[38],[56],[64],[69],[94]

** Tái phát*

Trong thực hành lâm sàng, khác với HCTH đơn thuần tái phát trong LN làm tăng nguy cơ kết cục xấu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tái phát làm tăng nguy cơ kết cục xấu gấp 2,5 lần (HR: 2,5, 95% CI: 1,3-2,9, p=0,023).

Những trường hợp tái phát của chúng tôi thường nặng, phải truyền MP và tăng liều điều trị UCMD, tuy nhiên kết quả điều trị thường xấu, bệnh thường kháng trị và tiến triển đến suy thận. Nguyên nhân tái phát chủ yếu là bỏ thuốc, uống thuốc không đầy đủ, uống thuốc nam hoặc là không bảo vệ da tránh ánh nắng mặt trời. Để giảm tỷ lệ tái phát, chúng tôi đã tăng cường tuyên truyền, giải thích qua các buổi khám ngoại trú, sinh hoạt câu lạc bộ lupus, mục đích giúp bệnh nhân hiểu được việc sử dụng thuốc UCMD lâu dài, liên tục, tuân thủ điều trị, tránh sử dụng các thuốc không hiệu quả trong bệnh lupus (thuốc

nam, bắc...), và các biện pháp bảo vệ da tránh ánh nắng mặt trời...

**Chỉ số mạn tính SLICC/ACR:*

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số mạn tính SLICC/ACR >0,1 làm tăng nguy cơ kết cục xấu lên 45 lần (HR 45,6, 95%CI 5,1-483, p=0.0004). Kết quả của chúng tôi tương tự tác giả Srivastava, chỉ số SLICC/ACR càng cao tiên lượng xa càng xấu. Chỉ số SLICC/ACR thể hiện tổn thương mạn tính không hồi phục ở các cơ quan trong đó có thận, vì vậy tăng chỉ số SLICC/ACR làm tăng nguy cơ tiên lượng xấu ở bệnh nhân LN. Việc đánh giá thường kỳ 6-12 tháng/lần chỉ số SLICC/ACR giúp đánh giá tiên lượng bệnh nhân, được khuyến cáo ở các phác đồ và hội nghị đồng thuận [17],[18],[118],[121].

**Các yếu tố tiên lượng xấu khác*

Suy thận đầu vào là yếu tố tiên lượng kết cục xấu theo tác giả Yang, Lee BS, Srivastava. Trong nghiên cứu của chúng tôi suy thận đầu vào cũng là yếu tố tiên lượng xấu nhưng không có ý nghĩa thống kê [10],[12],[78].

Tăng huyết áp là yếu tố tiên lượng xấu theo Yang, Lee BS nhưng nghiên cứu của chúng tôi và một số tác giả Srivastava, Lau thấy không có liên quan [10],[12],[78],[136]. Chỉ số tăng huyết áp là biến có sai số lớn, phụ thuộc vào nhiều yếu tố từ kỹ thuật đo, cách đánh giá và tâm lý bệnh nhân. Vì vậy, so sánh biến này giữa các tác giả thường có sai số và có sự khác nhau giữa các nghiên cứu.

Ngoài ra một số tác giả còn nhận xét thiếu máu, tăng chỉ số hoạt tính và mạn tính trên MBH lần đầu, HPHT sau liệu trình điều trị dẫn nhập và nhiễm trùng là các yếu tố liên quan đến kết cục xấu [12],[78],[136]

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu về biểu hiện lâm sàng, tổn thương mô bệnh học thận, đánh giá kết quả điều trị trên 126 trẻ bị viêm thận lupus tại bệnh viện Nhi Trung ương chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng lupus ban đỏ ở trẻ em:

- Tuổi gặp chủ yếu là trẻ vị thành niên, tuổi trung bình khởi phát bệnh 11,2 tuổi; nữ gấp 7 lần nam.

- Trong 11 dấu hiệu lâm sàng của SLE theo ACR, có 4 dấu hiệu thường gặp là tổn thương da (ban cánh bướm, tăng nhạy cảm ánh sáng), niêm mạc (loét miệng lợi), đau/viêm khớp, biểu hiện thần kinh tâm thần.

- Bệnh cảnh lâm sàng chủ yếu trong viêm thận lupus: Hội chứng viêm thận cấp, HCTH kết hợp, suy thận.

- Biến đổi huyết học chủ yếu là thiếu máu đẳng sắt, hồng cầu niệu.

- Biến đổi sinh hóa chủ yếu là giảm protid, albumin máu, tăng protein niệu.

- Biến đổi miễn dịch thường gặp là giảm bổ thể C3, C4; tỉ lệ KTKN và anti-dsDNA dương tính chiếm tỷ lệ rất cao (>80%).

2. Tổn thương mô bệnh học thận, liên quan giữa tổn thương mô bệnh học thận với lâm sàng và xét nghiệm

- Tổn thương MBH thận thường gặp nhất là lớp IV chiếm tỷ lệ cao 44,4%, tiếp theo lớp III (31%), lớp II là 15,1%.

- Biểu hiện lắng đọng tất cả các dấu ấn miễn dịch huỳnh quang chiếm tỷ lệ cao 67,3%. Chỉ số hoạt động bệnh viêm thận lupus trên mô bệnh học cao, trung bình 8,9 điểm.

- Lớp IV thường có HCTH (kết hợp), suy thận, đặc biệt suy thận vừa và nặng, MLCT thấp hơn <90, protein niệu khoảng thận hư, bổ thể C4 thấp, chỉ số hoạt động cao và thường có liềm tế bào và fullhouse

- Lớp III có biểu hiện lâm sàng đa dạng, thường không suy thận, MLCT

>100, protein niệu không cao, tuy nhiên bổ thể C4 thấp, chỉ số AI cao và fullhouse

- Lớp V thường có biểu hiện lâm sàng đa dạng, không suy thận, protein niệu khoảng thận hư, giảm albumin máu <25g/L nhưng bổ thể C4 bình thường, không tăng Anti-DsDNA

3. Đánh giá kết quả điều trị và các yếu tố tiên lượng

Kết quả điều trị:

- Kết quả điều trị viêm thận lupus trong nghiên cứu của chúng tôi rất tốt. Lũy tích khả năng hồi phục hoàn toàn theo thời gian đánh giá đạt 75% sau 24 tháng và lên đến >95% sau 36 tháng. Lớp tăng sinh, đặc biệt lớp IV có thời gian hồi phục hoàn toàn chậm hơn so với các lớp khác.

- Tần suất tái phát là 0,32 đợt/bệnh nhân/năm, đa số bệnh nhân bị tái phát một đợt và tỷ lệ tái phát tại thời điểm 3 năm nhất 19,3%.

- Suy thận mạn chiếm tỷ lệ rất thấp từ 1-3% trong các kỳ đánh giá. Chỉ có một trường hợp tử vong vào trong kỳ đánh giá 6 tháng, chiếm tỷ lệ rất thấp.

- Chỉ số mạn tính sau 12 tháng đạt tỷ lệ thấp, tuy nhiên tại thời điểm theo dõi >4 năm, tỷ lệ mạn tính tăng lên khoảng 16,7%.

- Tổng số đợt nhiễm khuẩn/BN/năm giảm dần qua các kỳ đánh giá, cao nhất là thời điểm 6 tháng (1,6 đợt/bệnh nhân/năm), sau đó giảm dần theo các kỳ đánh giá. Nhiễm khuẩn thường gặp nhất là nhiễm Herpes, nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm phổi và viêm mô tế bào.

- Tác dụng phụ của thuốc thường gặp trong 6 tháng đầu, trong đó tác dụng phụ prednisolone chủ yếu là béo phì, hội chứng giả Cushing, cyclophosphamide là giảm bạch cầu, rụng tóc, nhiễm khuẩn. Tác dụng phụ MMF hiếm gặp hơn chủ yếu là rối loạn tiêu hóa.

- Lớp IV có tỷ lệ hồi phục hoàn toàn thấp, tỷ lệ không đáp ứng cao hơn và thời gian hồi phục dài hơn các lớp khác. Suy thận mạn và tỷ lệ tái phát lớp IV cao hơn so với lớp khác.

Yếu tố tiên lượng xấu:

- Xác suất kết cục xấu nhóm bệnh nhân có hội chứng thận hư nhiều hơn 25 lần so với nhóm không có HCTH. Nhóm bệnh nhân có protein niệu ngưỡng thận hư có kết cục xấu lớn hơn 6,3 lần so với nhóm protein niệu dưới ngưỡng thận hư.

- Nhóm bệnh nhân có tái phát nguy cơ kết cục xấu cao hơn gấp 2,5 lần nhóm bệnh nhân không tái phát.

- Xác suất tiên lượng xấu nhóm có chỉ số mạn tính SLICC/ACR >0,1 cao hơn 45 lần so với nhóm SLICC/ACR=0.

- Nguy cơ kết cục xấu lớp IV cao gấp 9,9 lần so với các lớp khác.

NHỮNG ĐIỂM MỚI CỦA ĐỀ TÀI

Lần đầu tiên có một nghiên cứu về viêm thận lupus ở trẻ em với số lượng bệnh nhân lớn cho phép đánh giá và đưa ra một bức tranh tổng thể về tổn thương mô bệnh học thận, liên quan giữa mô bệnh học thận với lâm sàng và xét nghiệm. Nghiên cứu có thể sử dụng để so sánh với các nghiên cứu trong khu vực và thế giới.

Nghiên cứu đầu tiên đánh giá kết quả điều trị ngắn hạn và dài hạn về viêm thận lupus ở trẻ em dựa trên tổn thương mô bệnh học thận, áp dụng các phác đồ điều trị hiện đại.

Nghiên cứu đã thiết lập liên quan giữa mô bệnh học thận với lâm sàng và xét nghiệm có thể giúp các cơ sở chưa có điều kiện sinh thiết thận tiên đoán tổn thương mô bệnh học, từ đó áp dụng phác đồ điều trị đúng và đủ, tránh điều trị quá mức làm tăng nguy cơ tử vong, suy thận mạn và tác dụng phụ.

Nghiên cứu cho thấy kết quả điều trị viêm thận lupus dựa vào tổn thương mô bệnh học thận khá tốt với tỷ lệ hồi phục hoàn toàn cao, tỷ lệ tử vong rất thấp. Kết quả và kinh nghiệm khi áp dụng phác đồ điều trị viêm thận lupus ở nghiên cứu này sẽ giúp xây dựng và áp dụng phác đồ điều trị viêm thận lupus tại bệnh viện Nhi Trung ương cũng như các cơ sở điều trị bệnh nhân nhi khác.

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu biểu hiện lâm sàng, tổn thương mô bệnh học thận và kết quả điều trị viêm thận lupus tại bệnh viện Nhi Trung ương, chúng tôi có một số kiến nghị sau:

Sinh thiết thận là chỉ định cần thiết khi bệnh nhân có đúng chỉ định và tình trạng bệnh nhân ổn định để chẩn đoán, điều trị và tiên lượng viêm thận lupus.

Lớp IV thường có biểu hiện lâm sàng nặng, tiên lượng xấu. Ở các cơ sở chưa có điều kiện sinh thiết thận, khi bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nặng HCTH, suy thận, đặc biệt suy thận vừa và nặng, MLCT thấp hơn < 90, protein niệu khoảng thận hư thì nên điều trị phác đồ UCMD sớm, tích cực để hạn chế tiến triển đến suy thận mạn.

Chúng tôi khuyến nghị các trung tâm thận học, khớp học và miễn dịch dị ứng ở trẻ em nên điều trị viêm thận lupus dựa trên tổn thương mô bệnh học thận.

Xây dựng phác đồ điều trị và nhân rộng đến các tuyến Nhi khoa trong toàn quốc dựa trên cơ sở phác đồ của chúng tôi.

Nên có phác đồ điều trị dẫn nhập viêm thận lupus thống nhất trong toàn quốc và nghiên cứu phối hợp giữa các bệnh viện người lớn và trẻ em để có số lượng bệnh nhân đủ lớn, thời gian theo dõi đủ dài (10-20 năm), kết quả nghiên cứu sẽ có giá trị tin cậy hơn trong định hướng điều trị, nghiên cứu tiếp theo và công bố ở các hội thảo quốc tế.

CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Thái Thiên Nam, Lê Thanh Hải và Trần Văn Hợp (2014). Tổn thương mô bệnh học và liên quan với lâm sàng trong viêm thận do lupus ban đỏ hệ thống ở trẻ em. Nhi khoa, 7(2), 65-70.
2. Thái Thiên Nam (2016). Lupus ban đỏ sơ sinh tại bệnh viện Nhi trung ương. Nhi khoa, 9(3), 51-55.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. George Bertias, Ricard Cervera và Dimitrios T Boumpas (2012). "Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features". *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*, EULAR, 476-505.
2. Levy D.M. và Kamphuis S. (2012). Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*, 59(2), 345-64.
3. Amaral B., Murphy G., Ioannou Y. et al (2014). A comparison of the outcome of adolescent and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 53(6), 1130-5.
4. Ramirez Gomez L.A., Uribe Uribe O., Osio Uribe O. et al (2008). Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus*, 17(6), 596-604.
5. Sato V.A., Marques I.D., Goldenstein P.T. et al (2012). Lupus nephritis is more severe in children and adolescents than in older adults. *Lupus*, 21(9), 978-83.
6. Aragon E., Resontoc L.P., Chan Y.H. et al (2016). Long-term outcomes with multi-targeted immunosuppressive protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. *Lupus*, 25(4), 399-406.
7. Bogdanovic R., Nikolic V., Pasic S. et al (2004). Lupus nephritis in childhood: a review of 53 patients followed at a single center. *Pediatr Nephrol*, 19(1), 36-44.
8. Cabral M., Escobar C., Conde M. et al (2013). Juvenile systemic lupus erythematosus in Portugal: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 56 patients. *Acta Reumatol Port*, 38(4), 274-85.

9. Hagelberg S., Lee Y., Bargman J. et al (2002). Longterm followup of childhood lupus nephritis. *J Rheumatol*, 29(12), 2635-42.
10. Lee B.S., Cho H.Y., Kim E.J. et al (2007). Clinical outcomes of childhood lupus nephritis: a single center's experience. *Pediatr Nephrol*, 22(2), 222-31.
11. Singh S., Abujam B., Gupta A. et al (2015). Childhood lupus nephritis in a developing country-24 years' single-center experience from North India. *Lupus*, 24(6), 641-7.
12. Srivastava P., Abujam B., Misra R. et al (2016). Outcome of lupus nephritis in childhood onset SLE in North and Central India: single-centre experience over 25 years. *Lupus*, 25(5), 547-57.
13. Wong S.N., Tse K.C., Lee T.L. et al (2006). Lupus nephritis in Chinese children--a territory-wide cohort study in Hong Kong. *Pediatr Nephrol*, 21(8), 1104-12.
14. Henderson L., Masson P., Craig J.C. et al (2012). Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, Cd002922.
15. Yap D.Y. và Chan T.M. (2015). Lupus Nephritis in Asia: Clinical Features and Management. *Kidney Dis (Basel)*, 1(2), 100-9.
16. Marks S.D. và Tullus K. (2010). Modern therapeutic strategies for paediatric systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Acta Paediatr*, 99(7), 967-74.
17. Mina R., von Scheven E., Ardoin S.P. et al (2012). Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64(3), 375-83.
18. Xiong W. và Lahita R.G. (2014). Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*, 10(2), 97-107.

19. Đỗ Thị Liệu (1994). *Đặc điểm lâm sàng và tổn thương mô bệnh học ở bệnh nhân viêm thận do lupus điều trị tại khoa thận bệnh viện Bạch mai.*, Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ CK II, Chuyên ngành nội, Đại học Y Hà nội.
20. Trịnh Ngọc Duy (2008). *Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bệnh lupus ban đỏ hệ thống tại khoa dị ứng - miễn dịch lâm sàng bệnh viện Bạch Mai năm 2007*, Chuyên ngành miễn dịch dị ứng, Đại học Y Hà nội.
21. Nguyễn Thị Thu Hồng (2000). *Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của viêm thận trong bệnh lupus ban đỏ ở trẻ em.* Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ CK II, Chuyên ngành Nhi Đại học Y Hà nội.
22. Dung N.T.N., Loan H.T., Nielsen S.et al (2012). Juvenile systemic lupus erythematosus onset patterns in Vietnamese children: a descriptive study of 45 children. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 10, 38-38.
23. Dương Minh Điền, Huỳnh Thoại Loan và Trần Thị Mộng Điệp (2005). Bệnh Lupus ban đỏ hệ thống tại Bệnh viện Nhi đồng I và II. *Y học Việt Nam 6-2005*, 311, 118-132.
24. Thái Thiên Nam (2010). Bệnh lupus ban đỏ hệ thống tại bệnh viện Nhi trung ương: Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh tổn thương mô bệnh học và đánh giá kết quả điều trị ban đầu. *Thông tin Y Dược*, 8, 18-22.
25. Thái Thiên Nam, Lê Thanh Hải và Trần Văn Hợp (2014). Tổn thương mô bệnh học và mối tương quan với lâm sàng trong viêm thận do lupus ban đỏ hệ thống ở trẻ em. *Nhi khoa*, 7(2), 65-70.
26. Klein-Gitelman M. và Lane J.C. (2016). "Chapter 23 - Systemic Lupus Erythematosus A2 - Petty, Ross E". trong Laxer R.M., Lindsley C.B. và Wedderburn L.R., *Textbook of Pediatric Rheumatology (Seventh Edition)*, W.B. Saunders, Philadelphia, 285-317.e14.

27. Wael Habhab (2012). "Kidney Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus,". trong Almoallim D.H., *Systemic Lupus Erythematosus*, InTech, China.
28. Mak A., Cheung M.W., Chiew H.J.et al (2012). Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum*, 41(6), 830-9.
29. Schmajuk G. và Yazdany J. (2011). Drug monitoring in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*, 40(6), 559-75.
30. Crow M.K. (2009). Developments in the clinical understanding of lupus. *Arthritis Res Ther*, 11(5), 245.
31. Ferretti C. và La Cava A. (2016). *Overview of the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus*, Systemic Lupus Erythematosus, Chapter 8, , Elsevier Inc. , 55-62.
32. Ceccarelli F., Perricone C., Borgiani P.et al (2015). Genetic Factors in Systemic Lupus Erythematosus: Contribution to Disease Phenotype. *Journal of Immunology Research*, 2015, 11.
33. Deng Y. và Tsao B.P. (2016). "Genes and Genetics in Human Systemic Lupus Erythematosus". *Systemic Lupus Erythematosus*. , Elsevier Inc. , 69-76.
34. Deng Y. và Tsao BP (2010). Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. *Nat. Rev. Rheumatol*, 6(12), 683-692.
35. Ramos P.S., Brown E.E., Kimberly R.P.et al (2010). Genetic factors predisposing to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Semin Nephrol*, 30(2), 164-76.
36. Ramos PS., Shaftman SR. và Ralph C. Ward RC. e.a. (2014). Genes Associated with SLE Are Targets of Recent Positive Selection. *Autoimmune Diseases*, 2014.

37. Lo M.S. (2016). "Chapter 53 - Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus A2 - Tsokos, George C". *Systemic Lupus Erythematosus*, Academic Press, Boston, 467-472.
38. de Zubiria Salgado A. và Herrera-Diaz C. (2012). Lupus Nephritis: An Overview of Recent Findings. *Autoimmune Diseases*, 2012, 21.
39. Nowling T.K. và Gilkeson G.S. (2011). Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis. *Arthritis Research & Therapy*, 13(6), 1-9.
40. Pineles D., Valente A., Warren B. et al (2011). Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 20(11), 1187-92.
41. Concannon A., Rudge S., Yan J. et al (2013). The incidence, diagnostic clinical manifestations and severity of juvenile systemic lupus erythematosus in New Zealand Maori and Pacific Island children: the Starship experience (2000-2010). *Lupus*, 22(11), 1156-61.
42. Pan Q., Li Y., Ye L. et al (2014). Geographical distribution, a risk factor for the incidence of lupus nephritis in China. *BMC Nephrology*, 15, 67-67.
43. Patel M., Clarke A.M., Bruce I.N. et al (2006). The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient. *Arthritis & Rheumatism*, 54(9), 2963-2969.
44. Huang J.L., Yeh K.W., Yao T.C. et al (2010). Pediatric lupus in Asia. *Lupus*, 19(12), 1414-8.
45. Hiraki L.T., Benseler S.M., Tyrrell P.N. et al (2008). Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr*, 152(4), 550-6.
46. Ortega L.M., Schultz D.R., Lenz O. et al (2010). Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*, 19(5), 557-74.

47. Copple S.S., Sawitzke A.D., Wilson A.M. et al (2011). Enzyme-linked immunosorbent assay screening then indirect immunofluorescence confirmation of antinuclear antibodies: a statistical analysis. *Am J Clin Pathol*, 135(5), 678-84.
48. Jurencak R., Fritzler M., Tyrrell P. et al (2009). Autoantibodies in pediatric systemic lupus erythematosus: ethnic grouping, cluster analysis, and clinical correlations. *J Rheumatol*, 36(2), 416-21.
49. Habibi S., Saleem M.A. và Ramanan A.V. (2011). Juvenile systemic lupus erythematosus: review of clinical features and management. *Indian Pediatr*, 48(11), 879-87.
50. Weening J.J., D'Agati V.D. và Schwartz M.M. (2004). The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*, 65, 521–530.
51. Kiremitci S. và Ensari A. (2014). Classifying Lupus Nephritis: An Ongoing Story. *The Scientific World Journal*, 2014, 10.
52. Markowitz G.S. và D'Agati V.D. (2007). The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. *Kidney International*, 71(6), 491-495.
53. Giannakakis K. và Faraggiana T. (2011). Histopathology of lupus nephritis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 40(3), 170-80.
54. Seshan S.V. và Jennette J.C. (2009). Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications. *Arch Pathol Lab Med*, 133(2), 233-48.
55. Petri M., Orbai A.M., Alarcon G.S. et al (2012). Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 64(8), 2677-86.

56. Sng A, Lau PYW, Liu DI et al (2012). "Management of lupus nephritis, Glomerular Diseases.". trong Hui Kim Yap, Isaac Desheng Liu và Woo Chiao Tay, *In Pediatric Nephrology. On-The-Go,*, Shaw foundation, Singapore, 136-153.
57. Ruiz-Irastorza G., Olivares N., Ruiz-Arruza I. et al (2009). Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*, 11(4), R109.
58. Opastirakul S. và Chartapisak W. (2005). Infection in children with lupus nephritis receiving pulse and oral cyclophosphamide therapy. *Pediatr Nephrol*, 20(12), 1750-5.
59. Gibson K.L., Gipson D.S., Massengill S.A. et al (2009). Predictors of relapse and end stage kidney disease in proliferative lupus nephritis: focus on children, adolescents, and young adults. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4(12), 1962-7.
60. Vachvanichsanong P., Dissaneewate P. và McNeil E. (2010). Twenty-two years' experience with childhood-onset SLE in a developing country: are outcomes similar to developed countries? *Archives of Disease in Childhood*.
61. van Tellingen A., Voskuyl A.E., Vervloet M.G. et al (2012). Dutch guidelines for diagnosis and therapy of proliferative lupus nephritis. *Neth J Med*, 70(4), 199-207.
62. Bertsias G.K., Tektonidou M., Amoura Z. et al (2012). Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*, 71(11), 1771-82.
63. Henderson L., Masson P., Craig J.C. et al (2012). Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(12).

64. Demircin G. (2013). An Update on Treatment and Outcome of Lupus Nephritis in Children. *Ann Paediatr Rheum*, 2(3), 99-106.
65. Borchers A.T., Leibushor N., Naguwa S.M.et al (2012). Lupus nephritis: a critical review. *Autoimmun Rev*, 12(2), 174-94.
66. Hahn B.H., McMahon M.A., Wilkinson A.et al (2012). American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64(6), 797-808.
67. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group (2012). "Lupus nephritis". trong Supplements K.I., *KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis*, *Kidney inter.*, 221-232.
68. Wong S.N., Chan W.K., Hui J.et al (2009). Membranous lupus nephritis in Chinese children--a case series and review of the literature. *Pediatr Nephrol*, 24(10), 1989-96.
69. Hajizadeh N., Laijani F.J., Moghtaderi M.et al (2014). A treatment algorithm for children with lupus nephritis to prevent developing renal failure. *Int J Prev Med*, 5(3), 250-5.
70. Feng L., Deng J., Huo D.M.et al (2013). Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*, 18(2), 104-10.
71. Lenz O., Waheed A.A., Baig A.et al (2013). Lupus nephritis: maintenance therapy for lupus nephritis--do we now have a plan? *Clin J Am Soc Nephrol*, 8(1), 162-71.
72. Olowu W.A., Adelusola K.A. và Senbanjo I.O. (2007). Clinicopathology of childhood-onset renal systemic lupus erythematosus. *Nephrology (Carlton)*, 12(4), 364-70.

73. Ruggiero B., Vivarelli M., Gianviti A. et al (2013). Lupus nephritis in children and adolescents: results of the Italian Collaborative Study. *Nephrol Dial Transplant*, 28(6), 1487-96.
74. Goilav B., Putterman C. và Rubinstein T.B. (2015). Biomarkers for kidney involvement in pediatric lupus. *Biomark Med*, 9(6), 529-43.
75. Abulaban K.M. và Brunner H.I. (2015). Biomarkers for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*, 17(1), 471.
76. Batinic D., Milosevic D., Coric M. et al (2015). Lupus nephritis in Croatian children: clinicopathologic findings and outcome. *Lupus*, 24(3), 307-14.
77. Lee P.Y., Yeh K.W., Yao T.C. et al (2013). The outcome of patients with renal involvement in pediatric-onset systemic lupus erythematosus--a 20-year experience in Asia. *Lupus*, 22(14), 1534-40.
78. Yang L.Y., Chen W.P. và Lin C.Y. (1994). Lupus nephritis in children--a review of 167 patients. *Pediatrics*, 94(3), 335-40.
79. Marks S.D., Sebire N.J., Pilkington C. et al (2007). Clinicopathological correlations of paediatric lupus nephritis. *Pediatr Nephrol*, 22(1), 77-83.
80. Furness P.N. và Taub N. (2006). Interobserver reproducibility and application of the ISN/RPS classification of lupus nephritis--a UK-wide study. *Am J Surg Pathol*, 30(8), 1030-5.
81. Yokoyama H., Wada T., Hara A. et al (2004). The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney International*, 66(6), 2382-2388.
82. Haring C.M., Rietveld A., van den Brand J.A. et al (2012). Segmental and global subclasses of class IV lupus nephritis have similar renal outcomes. *J Am Soc Nephrol*, 23(1), 149-54.
83. Mubarak M. và Nasri H. (2014). ISN/RPS 2003 classification of lupus

nephritis: time to take a look on the achievements and limitations of the schema. *J Nephropathol*, 3(3), 87-90.

84. Grootsholten C., Bajema I.M., Florquin S. et al (2008). Interobserver agreement of scoring of histopathological characteristics and classification of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 23(1), 223-30.
85. Haas M., Rastaldi M.P. và Fervenza F.C. (2014). Histologic classification of glomerular diseases: clinicopathologic correlations, limitations exposed by validation studies, and suggestions for modification. *Kidney Int*, 85(4), 779-93.
86. Mubarak M. (2011). The Oxford classification of IgA nephropathy: a role model for classifying other renal diseases. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 22(5), 897-900.
87. Ines L., Silva C., Galindo M. et al (2015). Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 67(8), 1180-5.
88. Sutton E.J., Davidson J.E. và Bruce I.N. (2013). The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*, 43(3), 352-61.
89. Al Arfaj A.S. và Khalil N. (2009). Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus*, 18(5), 465-73.
90. Parker B.J. và Bruce I.N. (2007). High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 16(6), 387-93.

91. Houssiau F.A., Vasconcelos C., D'Cruz D. et al (2002). Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis & Rheumatism*, 46(8), 2121-2131.
92. Punaro M.G. (2013). The treatment of systemic lupus proliferative nephritis. *Pediatr Nephrol*, 28(11), 2069-78.
93. Falcini F., Capannini S., Martini G. et al (2009). Mycophenolate mofetil for the treatment of juvenile onset SLE: a multicenter study. *Lupus*, 18(2), 139-143.
94. Henderson L.K., Masson P., Craig J.C. et al. Induction and Maintenance Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Kidney Diseases*, 61(1), 74-87.
95. Mak A., Cheak A.A., Tan J.Y. et al (2009). Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)*, 48(8), 944-52.
96. Roland M., Barbet C., Paintaud G. et al (2009). Mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective pharmacokinetic study. *Lupus*, 18(5), 441-7.
97. Rovin B.H., Parikh S.V., Hebert L.A. et al (2013). Lupus nephritis: induction therapy in severe lupus nephritis--should MMF be considered the drug of choice? *Clin J Am Soc Nephrol*, 8(1), 147-53.
98. Sinclair A., Appel G., Dooley M.A. et al (2007). Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus*, 16(12), 972-80.

99. Tang Z., Yang G., Yu C. et al (2008). Effects of mycophenolate mofetil for patients with crescentic lupus nephritis. *Nephrology*, 13(8), 702-707.
100. Houssiau F.A., D'Cruz D., Sangle S. et al (2010). Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis*, 69(12), 2083-9.
101. Hahn B.H., McMahon M.A., Wilkinson A. et al (2012). American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care & Research*, 64(6), 797-808.
102. Tanaka H., Tsuruga K., Aizawa-Yashiro T. et al (2012). Treatment of young patients with lupus nephritis using calcineurin inhibitors. *World J Nephrol*, 1(6), 177-83.
103. Kalloo S., Aggarwal N., Mohan P. et al (2013). Lupus nephritis: treatment of resistant disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8(1), 154-61.
104. Wenderfer S.E. và Thacker T. (2012). Intravenous Immunoglobulin in the Management of Lupus Nephritis. *Autoimmune Diseases*, 2012, 10.
105. Vachvanichsanong P. và McNeil E. (2013). Pediatric lupus nephritis: more options, more chances? *Lupus*, 22(6), 545-53.
106. Appel G.B. (2012). New and future therapies for lupus nephritis. *Cleve Clin J Med*, 79(2), 134-40.
107. Nwobi O., Abitbol C.L., Chandar J. et al (2008). Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 23(3), 413-419.
108. Sifuentes Giraldo W.A., García Villanueva M.J., Boteanu A.L. et al (2012). New Therapeutic Targets in Systemic Lupus. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 8(4), 201-207.

109. Sinha R. và Raut S. (2014). Pediatric lupus nephritis: Management update. *World J Nephrol*, 3(2), 16-23.
110. Tullus K. và Marks S.D. (2013). Indications for use and safety of rituximab in childhood renal diseases. *Pediatr Nephrol*, 28(7), 1001-9.
111. Diaz-Lagares C., Croca S., Sangle S. et al (2012). Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev*, 11(5), 357-64.
112. Mariana Postal, Lilian TL Costallat a. và Appenzeller. S. (2012). Biological Therapy in Systemic Lupus Erythematosus. *International Journal of Rheumatology*, 2012.
113. Postal M., Costallat L.T.L. và Appenzeller S. (2012). Biological Therapy in Systemic Lupus Erythematosus. *International Journal of Rheumatology*, 2012, 1-9.
114. Tunnicliffe D.J., Singh-Grewal D., Kim S. et al (2015). Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 67(10), 1440-52.
115. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al (2004). Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*, 8(4), R204-12.
116. John A Kellum và Norbert Lameire (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements (2012)*, 2(1).
117. Brunner H.I., Feldman B.M., Bombardier C. et al (1999). Sensitivity of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, British Isles

Lupus Assessment Group Index, and Systemic Lupus Activity Measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 42(7), 1354-60.

118. Lattanzi B., Consolaro A., Solari N. et al (2011). Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63 Suppl 11, S112-7.
119. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health và National Heart L., and Blood Institute National, (May 2005). *THE FOURTH REPORT ON THE Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*, , High Blood Pressure Education Program NIH Publication
120. Cozzani E., Drosera M., Gasparini G. et al (2014). Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. *Autoimmune Diseases*, 2014, 13.
121. Griffiths B., Mosca M. và Gordon C. (2005). Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 19(5), 685-708.
122. Ketteler M., Block G.A., Evenepoel P. et al (2017). Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*, 92(1), 26-36.

123. Tavangar-Rad F., Ziaee V., Moradinejad M.-H. et al (2014). Morbidity and Mortality in Iranian Children with Juvenile Systemic Lupus erythematosus. *Iranian Journal of Pediatrics*, 24(4), 365-370.
124. Ataei N., Haydarpour M., Madani A. et al (2008). Outcome of lupus nephritis in Iranian children: prognostic significance of certain features. *Pediatr Nephrol*, 23(5), 749-55.
125. Hari P., Bagga A., Mahajan P. et al (2009). Outcome of lupus nephritis in Indian children. *Lupus*, 18(4), 348-54.
126. McCurdy D.K., Lehman T.J., Bernstein B. et al (1992). Lupus nephritis: prognostic factors in children. *Pediatrics*, 89(2), 240-6.
127. Chan W., Yeung P.S., Lee K.W. et al (2006). Lupus nephritis in Chinese children--a territory-wide cohort study in Hong Kong.
128. Wu J.Y., Yeh K.W. và Huang J.L. (2014). Early predictors of outcomes in pediatric lupus nephritis: focus on proliferative lesions. *Semin Arthritis Rheum*, 43(4), 513-20.
129. Moroni G., Quaglini S., Gallelli B. et al (2007). The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 22(9), 2531-9.
130. Tikly M. và Navarra S.V. (2008). Lupus in the developing world--is it any different? *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 22(4), 643-55.
131. Marisa Klein-Gitelman và Jerome Charles Lane (2016). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7, Systemic Lupus Erythematosus, 3, Elsevier, Philadelphia, USA, 33, 285-317.
132. Weiss J.E. (2012). Pediatric systemic lupus erythematosus: more than a positive antinuclear antibody. *Pediatr Rev*, 33(2), 62-73; quiz 74.
133. Abdwani R., Rizvi S.G. và El-Nour I. (2008). Childhood systemic lupus erythematosus in Sultanate of Oman: demographics and clinical analysis. *Lupus*, 17(7), 683-6.

134. Bader-Meunier B., Armengaud J.B., Haddad E. et al (2005). Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr*, 146(5), 648-53.
135. Hobbs D.J., Barletta G.M., Rajpal J.S. et al (2010). Severe paediatric systemic lupus erythematosus nephritis--a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant*, 25(2), 457-63.
136. Lau K.K., Jones D.P., Hastings M.C. et al (2006). Short-term outcomes of severe lupus nephritis in a cohort of predominantly African-American children. *Pediatr Nephrol*, 21(5), 655-62.
137. Nandi M. và Mondal R. (2012). Renal involvement in childhood lupus: a study from Kolkata, India. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 23(4), 871-5.
138. Bakr A. (2005). Epidemiology treatment and outcome of childhood systemic lupus erythematosus in Egypt. *Pediatr Nephrol*, 20(8), 1081-6.
139. Giannico G. và Fogo A.B. (2013). Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol*, 8(1), 138-45.
140. Parikh S.V., Alvarado A., Malvar A. et al (2015). The Kidney Biopsy in Lupus Nephritis: Past, Present, and Future. *Semin Nephrol*, 35(5), 465-77.
141. Vachvanichsanong P., Dissaneewate P. và McNeil E. (2013). Intravenous cyclophosphamide combined with steroids in pediatric onset severe lupus nephritis. *Int Urol Nephrol*, 45(5), 1301-8.
142. Tamirou F., D'Cruz D., Sangle S. et al (2016). Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*, 75(3), 526-31.
143. Stillman I.E. (2016). "The Pathology of Lupus Nephritis". *Systemic Lupus Erythematosus*. , Elsevier Inc. , 351-371.

144. Askenazi D., Myones B., Kamdar A. et al (2007). Outcomes of children with proliferative lupus nephritis: the role of protocol renal biopsy. *Pediatr Nephrol*, 22(7), 981-6.
145. Lee P.P., Lee T.L., Ho M.H. et al (2007). Recurrent major infections in juvenile-onset systemic lupus erythematosus--a close link with long-term disease damage. *Rheumatology (Oxford)*, 46(8), 1290-6.
146. Appel G.B., Contreras G., Dooley M.A. et al (2009). Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 20(5), 1103-12.
147. Paredes A. (2007). Can mycophenolate mofetil substitute cyclophosphamide treatment of pediatric lupus nephritis? *Pediatr Nephrol*, 22(8), 1077-82.

PHẦN PHỤ LỤC

Phụ lục 1: Bảng tóm tắt các gen liên quan đến bệnh SLE

Gene	Location	Known function	OR ^a	Variation	Discovery ^b
HLA-DR2, DR3	- 6p21.32	Antigen presentation	2.4	haplotypes	1971 12 , 13
C2	6p21.32	Immune complex clearance	5.0	deletion	1972 23
C4	6p21.32	Immune complex clearance	4.3	CNV	1974 24
C1q	1p36.12	Immune complex clearance	10	deletion	1981 25
FCGR2A	1q23.3	Immune complex clearance	1.6	H131R	1996 31
FCGR3A	1q23.3	Immune complex clearance	1.4	F176V	1997 30
FCGR2B	1q23.3	Immune complex clearance	1.7	I232T	2002 32
PDCD1	2q37.3	T cell signaling	1.2	PD1.3G/A	2002 36
PTPN22	1p13.2	TCR and BCR signaling	1.4	R620W	2004 48
IRF5	7q32.1	Regulator of type I IFN production	1.6	SNPs	2005 53
TYK2	19p13.2	Regulator of type I IFN production	1.2	SNPs	2005 53
FCGR3B	1q23.3	Immune complex clearance	2.2	CNV	2006 93
STAT4	2q32.2	Transcriptional regulator of IFN γ signaling; apoptosis	1.5	SNPs	2007 60
IRAK1*	Xq28	Toll, IL1R and NF κ B signaling	1.4	SNPs	2007 66
TREX1	3p21.31	Regulator of IFN α production	25	SNPs	2007 78
MECP2*	Xq28	Regulation of gene expression through DNA methylation	1.3	SNPs	2008 69
TNFSF4	1q25.1	T cell signaling	1.4	SNPs	2008 73
CRP	1q32.2	Immune complex clearance	1.3	-707 SNP	2008 75
ATG5	6q21	Unknown	1.2	SNP	2008 81
PTTG1	5q33.3	Unknown	1.2	SNP	2008 81
UBE2L3	22q11.21	Ubiquitination	1.2	SNP	2008 81
PXK	3q14.3	Unknown	1.2	SNP	2008 81
PHRF1	11p15.5	Unknown	1.2	SNP	2008 81
ICA1	7p21.3	Unknown	1.2	SNP	2008 81
NMNAT2	1q25.3	Unknown	1.1	SNP	2008 81
ITGAM	16p11.2	Immune complex clearance; leukocyte adhesion	1.6	R77H	2008 81 , 82 , 83
TNFAIP3	6q23.3	TNFR and NF κ B signaling; ubiquitination	2.0	SNPs	2008 86 , 108
BLK	8p23.1	B cell activation	1.3	SNP	2008 86 , 81 , 82
BANK1	4q24	B cell activation; BCR signaling	1.2	R61H	2008 88
TNIP1	2q35	NF κ B signaling	1.3	SNP	2009 58 , 89

^aOR: Approximate Odds Ratio; ^bYear first reported

*These genes lie in the same haplotype block;

Trích dẫn từ Ramos [42]

Phụ lục 2: Định nghĩa các thuật ngữ chẩn đoán tổn thương mô bệnh học thận trong viêm thận lupus.

<i>Lan tỏa (Diffuse):</i> tổn thương liên quan đến ($\geq 50\%$) tiểu cầu thận
<i>Khu trú (Focal):</i> tổn thương liên quan đến $< 50\%$ tiểu cầu
<i>Toàn bộ (global):</i> tổn thương liên quan đến hơn một nửa của cuộn mạch cầu thận
<i>Ồ (segmental):</i> tổn thương liên quan đến ít hơn một nửa cuộn mạch cầu thận
<i>Tăng sinh tế bào gian mạch (Mesangial hypercellularity):</i> Có ít nhất ba tế bào gian mạch/mỗi khu vực gian mạch trong một tiêu bản dày 3 micron
<i>Tăng sinh nội mạch (Endocapillary proliferation):</i> tăng sinh tế bào nội mạch do tăng số lượng tế bào gian mạch, tế bào nội mô và bạch cầu đơn nhân xâm nhập, gây hẹp các lòng mao mạch cầu thận
<i>Tăng sinh ngoại mạch hoặc liềm tế bào (Extracapillary proliferation or cellular crescent):</i> tăng sinh tế bào ngoại mạch hơn hai lớp tế bào chiếm một phần tư hoặc nhiều hơn chu vi võ cầu thận
<i>Karyorrhexis:</i> Hiện diện của chết tế bào theo chu trình, pyknotic, và mảnh nhân
<i>Hoại tử (necrosis):</i> Tổn thương đặc trưng bởi mảnh của nhân hoặc sự gián đoạn của màng cơ bản cầu thận, thường phối hợp với chất giàu fibrin
<i>Huyết khối hyaline (Hyaline thrombi):</i> chất giàu bạch cầu ái toan nội mạch đồng nhất, được nhìn thấy dưới KHV miễn dịch huỳnh quang bao gồm lắng đọng miễn dịch
<i>Tỷ lệ cầu thận tổn thương (Proportion of involved glomeruli):</i> Mục đích để chỉ ra tỷ lệ phần trăm của tổng số tiểu cầu bị ảnh hưởng bởi bệnh viêm thận lupus, bao gồm các tiểu cầu bị xơ hóa do viêm thận lupus, nhưng không bao gồm tiểu cầu thiếu máu cục bộ với tưới máu không đủ do bệnh lý mạch máu tách biệt với viêm thận lupus

Phụ lục 3: Tiêu chuẩn phân loại SLICC 2012 trong bệnh SLE

a. Tiêu chuẩn lâm sàng

▪ (1) *Lupus da cấp tính hoặc bán cấp*

Lupus da cấp tính: ban lupus cánh bướm (không tính nếu có ban dạng đĩa gò má), ban lupus dạng bông nước, dạng hoại tử biểu bì do độc tố của SLE, ban lupus dạng dát sần, ban lupus nhạy cảm ánh sáng (trong trường hợp không có viêm cơ biểu bì)

Lupus da bán cấp : tổn thương dạng vảy nến và/hoặc đa vòng hình khuyên lành bệnh không để lại sẹo, mặc dù thỉnh thoảng có rối loạn sắc tố hoặc giãn mao mạch sau viêm)

▪ (2) *Lupus da mãn tính*

Ban dạng đĩa cổ điển cục bộ (trên cổ) hoặc toàn thân (trên và dưới cổ), lupus phì đại (verrucous) , bệnh lupus panniculitis (profundus), lupus niêm mạc, lupus ban đỏ tumidus, chillblains lupus, xen kẽ ban lupus dạng đĩa/chàm

▪ (3) *Loét miệng hoặc loét mũi*

Miệng: vòm họng, miệng, lưỡi.

Loét mũi.

Trong trường hợp không có các nguyên nhân khác, như viêm mạch, bệnh Behçet, nhiễm trùng (Herpes), bệnh viêm ruột, viêm khớp phản ứng, và các loại thực phẩm có tính axit.

▪ (4) *Rụng tóc không sẹo*

Tóc thưa hoặc mảnh lan rộng với đứt gãy, khi không có các nguyên nhân khác như rụng tóc từng mảng, thuốc, thiếu sắt, và rụng tóc do androgen.

▪ (5) *Viêm khớp liên quan đến 2 hoặc nhiều khớp*

Đặc trưng bởi sưng hoặc tràn dịch

Hoặc đau ở 2 hoặc nhiều khớp và ít nhất 30 phút cứng khớp buổi sáng.

▪ (6) *Viêm thanh mạc (Serositis)*

Viêm màng phổi điển hình trong hơn 1 ngày hoặc tràn dịch màng phổi hoặc tiếng cọ màng phổi .

Đau màng ngoài tim điển hình (đau khi nằm, giảm khi ngồi gập về phía trước) trong hơn 1 ngày hoặc tràn dịch màng ngoài tim hoặc tiếng cọ màng ngoài tim hoặc viêm màng ngoài tim trên điện tâm đồ.

Trong trường hợp không có các nguyên nhân khác, như nhiễm trùng, hội chứng ure huyết cao, viêm màng ngoài tim Dressler.

▪ (7) *Thận*

Chỉ số protein/creatinine nước tiểu (hoặc protein nước tiểu 24 giờ) cho thấy protein >500 mg/24 giờ hoặc trụ hồng cầu.

▪ (8) *Thần kinh*

Động kinh, rối loạn tâm thần, viêm đa dây thần kinh đơn độc (trong trường hợp không có các nguyên nhân khác như viêm mạch tiên phát), viêm tủy, bệnh thần kinh ngoại biên hay sọ (trong trường hợp không có các nguyên nhân khác như viêm mạch tiên phát, nhiễm trùng, và đái đường), trạng thái lú lẫn cấp tính (khi không có các nguyên nhân khác, như ngộ độc/rối loạn chuyển hóa, urê huyết cao, ngộ độc thuốc).

▪ (9) *Thiếu máu tan máu*

(10) Giảm bạch cầu (<4000 / mm³) HOẶC giảm bạch cầu lymphô (<1000/mm³)

Giảm bạch cầu ít nhất một lần: Trong trường hợp không có các nguyên nhân khác như hội chứng Felty, do thuốc, và tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

Giảm bạch cầu lymphô ít nhất một lần: trong sự vắng mặt của các nguyên nhân khác như corticosteroid, thuốc, và nhiễm trùng

▪ (11) *Giảm tiểu cầu (<100.000/mm³)*

Ít nhất một lần khi không có các nguyên nhân khác như thuốc, tăng áp lực tĩnh mạch cửa, và ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối

b. Tiêu chuẩn miễn dịch

(1) Nồng độ ANA trên mức tham khảo bình thường

(2) Nồng độ kháng thể Anti-dsDNA trên mức bình thường tham khảo (hoặc tăng gấp 2 lần giới hạn tham khảo nếu sử dụng phương pháp ELISA)

(3) Anti-Sm: hiện diện kháng thể kháng kháng nguyên nhân Sm

(4) Kháng thể anti-phospholipid dương tính, được xác định bởi:

Kháng thể kháng đông lupus (lupus anticoagulant) dương tính

Dương tính giả với Reagin huyết tương nhanh (giang mai)

Hiệu giá kháng thể anticardiolipin tăng trung bình hoặc cao (IgA, IgG hoặc IgM)

Anti-2-glycoprotein I dương tính (IgA, IgG hoặc IgM)

(5) Bổ thể thấp (C3, C4, hoặc CH50)

(6) Test Coombs trực tiếp (trong trường hợp không có thiếu máu tán huyết)

Phụ lục 4: Thang điểm đánh giá chỉ số hoạt động SLEDAI

Điểm	Điểm	Triệu chứng	Định nghĩa
8	Co giật	Cơn co giật mới xuất hiện. Loại trừ co giật do rối loạn chuyển hóa, nhiễm trùng, hoặc do thuốc
8	Rối loạn tâm thần	Thay đổi hành vi do rối loạn nhận thức trầm trọng gồm: ảo giác, thiếu mạch lạc; mất phối hợp; suy nghĩ thiếu logic; hành vi bất thường, thiếu tổ chức và yếu ớt. Loại trừ nguyên nhân do thuốc và tăng ure máu
8	Hội chứng não thực thể	Thay đổi chức năng tâm thần kèm mất định hướng không gian, trí nhớ hoặc chức năng suy luận xuất hiện và mất rất nhanh. Bao gồm mù mờ trong nhận thức kèm giảm khả năng tập trung, và mất khả năng chịu đựng đối với các tác động môi trường kèm ít nhất 2 dấu hiệu sau: rối loạn nhận thức, ngôn ngữ lập bập, mất ngủ hoặc ngủ gà, hoặc tăng hoặc giảm hoạt động thần kinh vận động. Ngoại trừ nguyên nhân do chuyển hóa, thuốc và nhiễm trùng
8	Rối loạn thị giác	Thay đổi võng mạc gồm: xuất huyết võng mạc, xuất huyết hoặc xuất tiết nặng ở màng mạch, hoặc viêm thần kinh thị. Loại trừ nguyên nhân tăng huyết áp, nhiễm trùng hoặc thuốc
8	Rối loạn thần kinh sợ	Mới xuất hiện các dấu hiệu bệnh thần kinh vận động hoặc cảm giác liên quan thần kinh sợ.
8	Đau đầu do lupus	Đau đầu nhiều và kéo dài; có thể đau nửa đầu nhưng phải không đáp ứng thuốc giảm đau thông thường
8	Tai biến mạch máu não	Tai biến mạch máu não mới xuất hiện. Loại trừ xơ vữa động mạch
8	Viêm mạch máu	Nốt loét, hoại tử, phù nề ngón tay, nhồi máu quanh móng, xuất huyết từng mảng, hoặc chụp mạch có viêm mạch
4	Viêm khớp	Đau và viêm (sưng, nóng đỏ) ít nhất 2 khớp
4	Viêm cơ	Đau/yếu cơ gốc chi, phối hợp với tăng creatinekinase/aldolase hoặc thay đổi điện cơ đồ hoặc sinh thiết có viêm cơ
4	Trụ nước tiểu	Trụ hạt hoặc trụ hồng cầu
4	Đái máu	> 5 HC/vi trường cô đặc. Loại trừ sỏi, nhiễm trùng, hoặc nguyên nhân khác
4	Protein niệu	>0,5g/24 giờ. Mới xuất hiện hoặc tăng > 0,5g/24giờ
4	Đái mủ	> 5 BC/vi trường cô đặc. Loại trừ nhiễm trùng
2	Ban	Mới xuất hiện hoặc tái phát ban dạng viêm
2	Rụng tóc	Mất lan tỏa, từng mảng bất thường tóc da đầu
2	Loét niêm mạc	Loét mũi hoặc miệng

Điểm	Điểm	Triệu chứng	Định nghĩa
2	Tràn dịch màng phổi	Đau ngực với tiếng cọ hoặc dịch màng phổi, hoặc dày màng phổi
2	Viêm màng ngoài tim	Đau vùng tim với ít nhất một trong các triệu chứng sau: tiếng cọ, tràn dịch hoặc trên ĐTĐ
2	Bộ thể thấp	Giảm CH50, C3, hoặc C4
2	Tăng DNA	Tăng DNA trên khoảng bình thường
1	Sốt	> 38°C. Ngoại trừ nhiễm trùng
1	Giảm tiểu cầu	<100.000TC/mm ³ . Ngoại trừ nguyên nhân do thuốc
1	Giảm bạch cầu	<3000 BC/mm ³ . Ngoại trừ nguyên nhân do thuốc

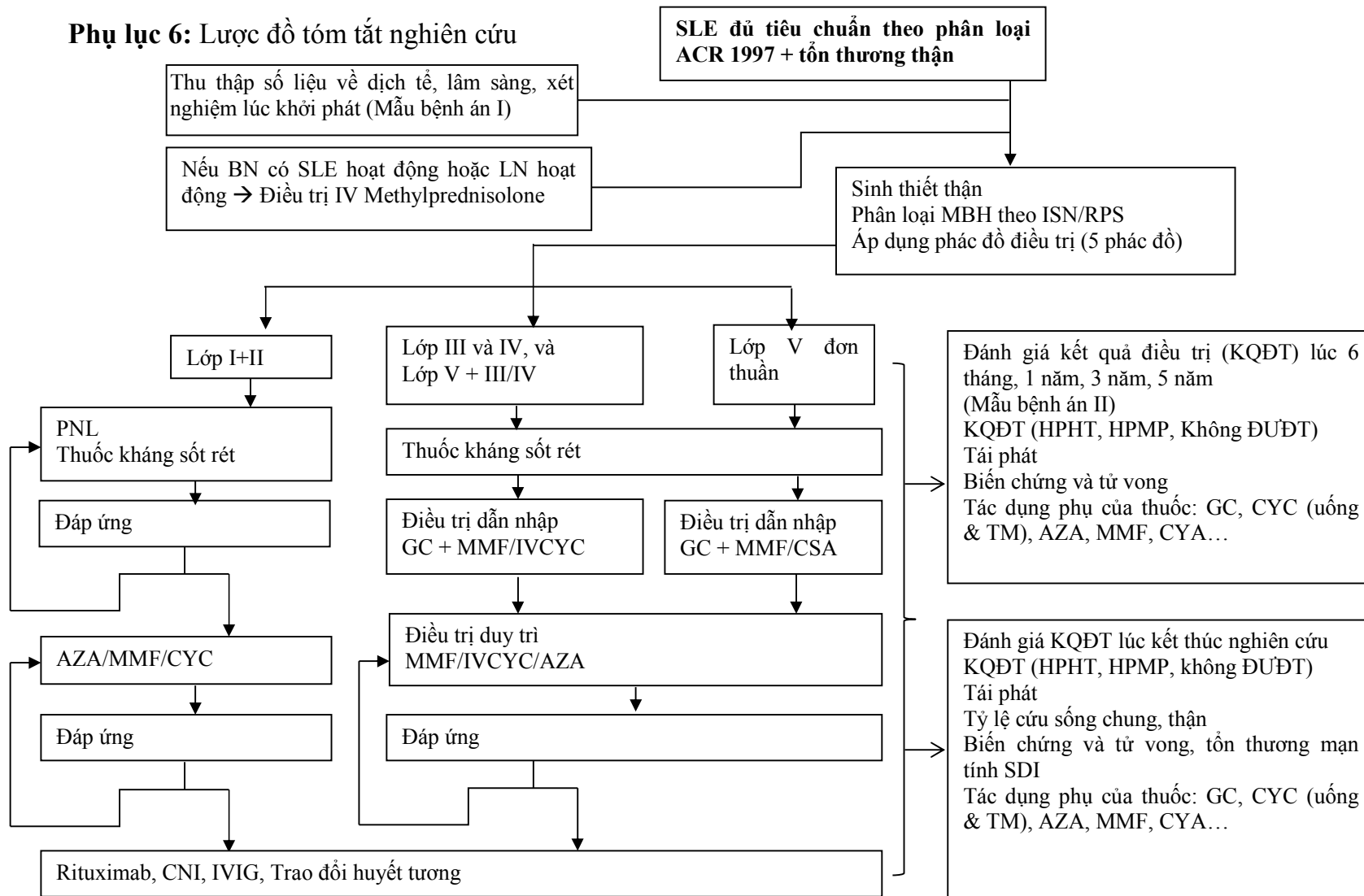
Chỉ số SLEDAI xuất bản năm 1992, được thay đổi năm 2000 dùng để đo lường hoạt tính của bệnh trong vòng 10 ngày gồm 24 mục và số điểm từ 0-104. Hoạt tính của bệnh dựa trên chỉ số SLEDAI: Không hoạt tính (SLEDAI=0), hoạt tính nhẹ (SLEDAI=1-5), hoạt tính trung bình (6-10); hoạt tính mạnh (SLEDAI=10-19); Hoạt tính rất mạnh (SLEDAI≥20). Kết quả tiên lượng dựa trên chỉ số SLEDAI: Tái phát khi SLEDAI>3; cải thiện khi giảm ≤ 3; hoạt tính kéo dài khi SLEDAI ±1-3; hồi phục khi SLEDAI 0. Chỉ số SLEDAI có thể dùng ở trẻ em, dễ sử dụng nhưng không đo lường mức độ nặng nhẹ của bệnh.

Phụ lục 5: Chỉ số tổn thương SLICC/ACR trong SLE: tổn thương (không thể thay đổi, không liên quan đến giai đoạn hoạt động) xảy ra từ lúc khởi phát bệnh, và tồn tại ít nhất 6 tháng liên tục.

Hệ thống cơ quan	Điểm
<i>Mắt</i>	
Đục thủy tinh thể	1
Loạn sản gai thị hoặc bất kỳ thay đổi võng mạc	1
<i>Thần kinh tâm thần</i>	
Rối loạn nhận thức (ví dụ: suy giảm trí nhớ, khó tính toán, kém tập trung, khó nói hoặc viết, trình bày kém) hoặc rối loạn tâm thần	1
Co giật đòi hỏi phải điều trị trong 6 tháng	1
Tai biến mạch máu não hoặc phẫu thuật cắt bỏ (cho tổn thương ko viêm) (2 điểm nếu có >1)	1 or 2
Bệnh thần kinh ngoại vi hoặc sọ não	1
Viêm tủy cắt ngang	1
<i>Thận</i>	
Đánh giá/đo lường MLCT <50%	1
Up/c > 2 mg/mmol hoặc pro 24h > 3g/24h	1
ESRD (đòi hỏi TNT or ghép thận)	3
<i>Phổi:</i>	
Tăng áp ĐMP (dày thất phải or loud P2_lớn P2)	1
Xơ hóa phổi (lâm sàng & XQ)	1
Xẹp phổi (XQ)	1
Xơ hóa màng phổi (XQ)	1
Nhồi máu phổi (XQ) or cắt bỏ thùy phổi (ko do viêm)	1
<i>Tim mạch</i>	
Đau ngực or đặt bypass động mạch vành	1
Nhồi máu cơ tim (2 điểm nếu > 1)	1 or 2
Bệnh cơ tim (rối loạn chức năng thất)	1
Bệnh van tim (Thổi tâm thu hoặc tâm trương > 3/6)	1
Viêm màng ngoài tim trong 6 tháng hoặc cắt bỏ màng ngoài tim	1
<i>Mạch máu ngoại vi</i>	
Đi cách hồi trong 6 tháng (raynaud)	1
Mất mô nhỏ (da đầu)	1
Mất mô nhiều (ví dụ: mất ngón, chi) (2 điểm nếu > 1)	1 or 2
Tắc tĩnh mạch với loét phù nề hoặc ứ máu (lâm sàng)	1
<i>Đường tiêu hóa</i>	
Nhồi máu hoặc cắt bỏ ruột dưới tá tràng, lách, gan or túi mật do bất kỳ nguyên nhân nào (2 điểm nếu > 1)	1 or 2
Suy mạc treo ruột	1
Viêm phúc mạc mạn	1
Phẫu thuật đường tiêu hóa trên hoặc cấu trúc	1
Suy tụy đòi hỏi phải thay thế enzyme	1
<i>Cơ xương</i>	

Hệ thống cơ quan	Điểm
Teo cơ hoặc yếu cơ	1
Viêm khớp sỏi mòn khớp or biến dạng khớp (gồm biến dạng ko hồi phục, loại trừ hoại tử vô mạch)	1
Loãng xương kèm gãy xương bệnh lý or xẹp đốt sống (loại trừ hoại tử vô mạch)	1
Hoại tử vô mạch (CĐHA) (2 điểm nếu > 1)	1 or 2
Viêm tủy xương	1
Đứt dây chằng	1
<i>Da</i>	
Rụng tóc mạn tính có sẹo	1
Sẹo lan rộng phần xương sọ or thịt	1
Loét da > 6 tháng (loại trừ tắc mạch)	1
Suy tuyến sinh dục (vô kính thứ phát trước 40 tuổi)	1
Đái đường (dòi hỏi điều trị)	1
Ung thư (loại trừ loạn sản) (2 điểm nếu > 1)	1 or 2
<i>Tổng điểm</i>	

Phụ lục 6: Lược đồ tóm tắt nghiên cứu



Thu thập số liệu về dịch tễ, lâm sàng, xét nghiệm lúc khởi phát (Mẫu bệnh án I)

SLE đủ tiêu chuẩn theo phân loại ACR 1997 + tổn thương thận

Nếu BN có SLE hoạt động hoặc LN hoạt động → Điều trị IV Methylprednisolone

Sinh thiết thận
Phân loại MBH theo ISN/RPS
Áp dụng phác đồ điều trị (5 phác đồ)

Lớp I+II

Lớp III và IV, và Lớp V + III/IV

Lớp V đơn thuần

PNL
Thuốc kháng sốt rét
Đáp ứng

Thuốc kháng sốt rét
Điều trị dẫn nhập GC + MMF/IVCYC
Điều trị duy trì MMF/IVCYC/AZA
Đáp ứng

Điều trị dẫn nhập GC + MMF/CSA

AZA/MMF/CYC
Đáp ứng

Đáp ứng

Rituximab, CNI, IVIG, Trao đổi huyết tương

Đánh giá kết quả điều trị (KQĐT) lúc 6 tháng, 1 năm, 3 năm, 5 năm (Mẫu bệnh án II)
KQĐT (HPHT, HPMP, Không ĐƯĐT)
Tái phát
Biến chứng và tử vong
Tác dụng phụ của thuốc: GC, CYC (uống & TM), AZA, MMF, CYA...

Đánh giá KQĐT lúc kết thúc nghiên cứu
KQĐT (HPHT, HPMP, không ĐƯĐT)
Tái phát
Tỷ lệ cứu sống chung, thận
Biến chứng và tử vong, tổn thương mạn tính SDI
Tác dụng phụ của thuốc: GC, CYC (uống & TM), AZA, MMF, CYA...

Phụ lục 7: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu

STT	MÃ SỐ BỆNH ÁN	HỌ VÀ TÊN BỆNH NHÂN
1.	130246217	NGUYỄN THỊ ANH T
2.	090182413	LÊ TRUNG K
3.	120344839	NGUYỄN MINH T
4.	140049863	TRỊNH THỊ THU H
5.	140122271	NGUYỄN NGỌC ĐAN T
6.	140904541	NGUYỄN THỊ NGỌC A
7.	050159112	NGÔ BÁ V
8.	130155591	LÊ QUANG L
9.	060050823	NGUYỄN BẢO V
10.	110191193	LƯU HOÀNG D
11.	100323883	NGUYỄN HỒNG N
12.	080127683	LÊ PHƯƠNG T
13.	120035989	NGUYỄN THỊ THU H
14.	140093343	HOÀNG THỊ O
15.	140391397	ĐỖ LAN V
16.	080080296	NGUYỄN THỊ MINH L
17.	130181009	TRẦN THỊ N
18.	120007443	LÊ THỊ NGỌC C
19.	100509659	NGUYỄN VĂN H
20.	100041974	NGUYỄN THỊ KIỀU O
21.	130427745	HOÀNG HỒNG N
22.	120354100	VÕ YẾN N
23.	120142374	LÊ THỊ M
24.	130246217	NGUYỄN THỊ ANH T
25.	110342057	TRIỆU TUYẾT N
26.	120220255	MAI THỊ P
27.	090208586	ĐÀO THỊ THANH L
28.	080226463	TRẦN PHƯƠNG T 2
29.	120364719	LANG THỊ LINH C
30.	120001903	NGUYỄN THỊ MINH G
31.	090241016	PHẠM THẾ V
32.	150064678	NGUYỄN THỊ N
33.	100192612	HOÀNG THỊ X
34.	110231710	HỒ THỊ D
35.	110031135	LÝ THỊ THU H
36.	130399170	NGUYỄN THỊ TRÀ G

37.	100279107	PHÙNG MAI H
38.	120786738	CAO THỊ V
39.	120369021	NGUYỄN THỊ N
40.	120045461	TRẦN PHƯƠNG T
41.	110621897	TRẦN THỊ HỒNG T
42.	110023226	NGUYỄN HỒNG V
43.	090151427	LÊ THỊ BÍCH N
44.	100103426	TRỊNH THÙY L
45.	130386441	HÀ THỊ KIM N
46.	130379523	BÙI THỊ P
47.	130275215	ĐOÀN TÙNG D
48.	140277762	PHẠM THỊ KIỀU T
49.	120058492	TRẦN THỊ MỸ L
50.	130039756	PHẠM THANH T
51.	100308235	TRẦN THANH L
52.	060079138	NGUYỄN KHÁNH H
53.	110289889	HOÀNG THỊ H
54.	140126906	NGUYỄN THỊ THÙY H
55.	100170043	TỪ KHÁNH L
56.	100922878	NGUYỄN THỊ D
57.	140638513	NGUYỄN THỊ NGỌC A
58.	130007264	NGUYỄN ĐĂNG MINH C
59.	100928597	TRƯƠNG THỊ BÍCH N
60.	100313128	TRẦN THANH H
61.	140316291	NGUYỄN THỊ THANH D
62.	130197708	NGUYỄN CẨM T
63.	150088838	NGUYỄN THỊ L
64.	140144728	HÀ THỊ H
65.	150133249	VŨ PHƯƠNG A 2
66.	120242254	NGUYỄN VĂN T
67.	140320146	NGUYỄN THỊ THÙY L
68.	100330072	VŨ THỊ D
69.	090356463	LÊ THỊ T
70.	130072350	LÊ THỊ THU G
71.	130906421	VŨ PHƯƠNG A
72.	110115359	LÊ THỊ Q
73.	120171676	LƯU THÙY L
74.	100013050	ĐỖ KIỀU N
75.	110160681	TRỊNH THỊ T

76.	140015271	NGUYỄN THỊ MINH C
77.	110038514	HOÀNG THỊ N
78.	080111874	TRẦN THỊ H
79.	130959582	ĐÔNG MINH Y
80.	100906334	MAI HUYỀN T
81.	090130202	NGUYỄN THỊ NGỌC D
82.	100237645	TRẦN THỊ KIM A
83.	090516400	VŨ THỊ H
84.	140349711	LÊ ĐẶNG PHƯƠNG A
85.	120018293	NGUYỄN HỮU B
86.	110164985	ĐỖ THỊ KIM T
87.	080092747	VŨ HÀ M
88.	110174404	HỒ THỊ MAI H
89.	140316723	NGUYỄN LÊ MINH P
90.	110288853	NGUYỄN THỊ O
91.	110128496	VŨ THỊ DIỆU H
92.	170086516	NGUYỄN THỊ P
93.	120201617	NGUYỄN KHÁNH L
94.	110541632	NGUYỄN THỊ THU T
95.	140087909	VŨ KIM A
96.	120413291	NGUYỄN HỮU D
97.	140011107	LÒ THỊ C
98.	080225875	LƯU THỊ N
99.	140040946	TRẦN QUỐC D
100.	060234474	VŨ THỊ H
101.	130009463	NGUYỄN THỊ Q
102.	130385630	NGUYỄN THỊ TRÀ G
103.	150083061	BÙI THỊ THÚY H
104.	150002076	ĐỖ BÍCH T
105.	120064488	NGUYỄN THỊ H
106.	110214941	LƯƠNG THỊ T
107.	140334593	BÙI THỊ C
108.	140336113	NGUYỄN ĐỨC D
109.	110098411	TRẦN THỊ THANH H
110.	140307148	LÊ THỊ T
111.	120045418	VŨ THỊ LAN A
112.	140158996	ĐỖ THỊ T
113.	090280876	NGUYỄN MAI A
114.	130428431	NGUYỄN THANH L

115.	120361235	BÙI THỊ H
116.	110349882	VŨ QUỲNH A
117.	130175816	TRẦN NGỌC B
118.	120842382	TRỊNH THỊ THU H
119.	140294173	PHẠM ĐIỂM H
120.	130110046	TRẦN HẢI Y
121.	110278838	BÙI THỊ ĐIỂM H
122.	100137433	NGÔ THỊ T
123.	150521810	TẠ THỊ D
124.	150159127	NGUYỄN TUẤN M
125.	100151173	DƯƠNG THỊ HƯƠNG G
126.	020035242	PHẠM THUY T

Xác nhận của Thầy hướng dẫn

Xác nhận của cơ quan nghiên cứu

GS.TS Lê Thanh Hải

Phụ lục 8: BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU ĐẦU VÀO

I. PHẦN HÀNH CHÍNH:

Họ và tên BN:.....
Tuổi:.....
Ngày sinh:
Giới: Nam Nữ
Địa chỉ:.....
Thành phố Nông thôn
Dân tộc: Kinh
Khác:.....
Ngày vào viện: / / Ngày ra viện: / /
Mã số BA..... Mã số lưu trữ:.....
Chẩn đoán:.....
Điện thoại liên lạc:..... Người liên lạc:.....

II. BỆNH SỬ & TIỀN SỬ:

Tuổi bắt đầu bị bệnh:.....

Tuổi lúc chẩn đoán:.....
Tuổi lúc khởi phát viêm thận:.....
Thời gian bị bệnh trong năm: Tháng
Yếu tố khởi phát bệnh:.....
.....
Yếu tố gia đình:
Có người bị bệnh SLE: Có Không
Bao nhiêu người:..... Ai?.....

Thành phần gia đình:.....

III. LÂM SÀNG VÀ XÉT NGHIỆM

Cân nặng:..... Chiều cao:..... Diện tích da:.....
Huyết áp:.....

1. Biểu hiện lâm sàng vào thời điểm chẩn đoán:

Triệu chứng lúc CD	CÓ	KO	NN
Triệu chứng hệ thống (ngoài thận)			
Giảm cân, gầy sút			
Chán ăn			
Sốt kéo dài			
Ban cánh bướm			
Ban dạng dát sần			
Hồng ban đĩa			
Bất thường khác ở da			

Loét miệng lợi			
Loét da			
Nhạy cảm ánh sáng			
Nốt thấp			
Đau cơ			
Viêm cơ			
Đau khớp			
Viêm khớp			
Tổn thương võng nội mô (gan, lách, hạch to)			
Rụng tóc			
Tắc mạch			
Tràn dịch màng phổi			
Các tổn thương khác ở phổi			
Tràn dịch màng tim/Viêm màng ngoài tim			
Bất kỳ tổn thương tim mạch khác			
Cơ giât			
Rối loạn tâm thần			
Các tổn thương thần kinh khác			
Hiện tượng Raynaud			
Viêm mạch máu ngoại vi			
Livedo reticularis			
Triệu chứng tại thận			
Đái máu đại thể			
Đái máu vi thể			
Phù			
Cao huyết áp			
Trụ hồng cầu			
Hội chứng viêm thận			
Bất thường nước tiểu			
Thận viêm			
Thận hư			
Thận hư kết hợp			

2.Xét nghiệm:

2.1. Tế bào máu ngoại vi:

Chỉ số	Kết quả	Chỉ số	Kết quả
Hồng cầu		Bạch cầu	
Hb		TT	
Hct		Ura acid	
MCV		Ura base	
MCH		Mono	
MCHC		Lympho	
Hồng cầu lưới		Máu lắng 1h	
Tiểu cầu		2h	
Nhóm máu			
PT (g/l)		Co cục máu HT	
Fib		Anti-thrombin III	
APTT		Coombs TT	
		Coombs GT	

2.2. Sinh hóa:

Chỉ số	Kết quả	Chỉ số	Kết quả
Ure		CanxiTP/ion	
Creatinine		AST	
Clcre		ALT	
Protid		C3	
Albumine		C4	
Cholesterol		Triglycerid	
Natri		Ferritin	
K		CRP	
Cl			

2.3. Nước tiểu

Chỉ số	Kết quả	Chỉ số	Kết quả
Pro 24 giờ		Trụ HC	
Pro/cre		Trụ BC	
Hồng cầu		Trụ trong	
Bạch cầu			

2.4. Biểu hiện xét nghiệm:

Huyết học	Có	Ko	NN
Coombs TT (dương tính)			
Hb < 10g%			
Lymphocytes < 1.2 x 10 ⁹ /L			
Leucocytes < 4.0 x 10 ⁹ /L			

Tiểu cầu < 100 x 10 ⁹ /L			
Huyết thanh học			
C3 < 0.75 g/L			
C4 < 0.14 g/L			
KTKN (+)			
Anti-Ds DNA (UI/ml)			
TB Hargraves (+)			
KT kháng Lupus (+)			
Antiphospholipid (+)			
Dương tính giả VDRL trong 6 tháng			
Nước tiểu			
Pro 24giờ > 50mg/kh/ng hoặc Pro/cre > 0.4 g/mmol			

2.5. Kết quả MBH (theo phân loại WHO) Nhuộm HE, PAS, Trichrome

Nhóm	Phân loại	% tổn thương cầu thận
Nhóm I	Bình thường	
Nhóm IIA	Tổn thương tối thiểu	
Nhóm II B	Viêm thận tăng sinh gian mạch	
Nhóm III	Viêm cầu thận tăng sinh từng phần và cục bộ	
Nhóm IV	Viêm cầu thận tăng sinh lan tỏa	
Nhóm V	Bệnh cầu thận màng	
Nhóm VI	Xơ hóa cầu thận	

Miễn dịch huỳnh quang

IgA	IgG	IgM	C3	C1q

Kết luận:

I II III IV V

Chỉ số hoạt tính bệnh:

Chỉ số mạn tính:

2.6 Phát đồ điều trị

PD 1 Chỉ dùng Prednisolone	
PD 2 Pred + AZA	
PD 3 Pred + POCYC	
PD 4 Pred + IVCYC	
PD 5 Pred + MMF	
PD 6 Pred + CSA	

IV. SINH THIẾT THẬN

Thời gian từ lúc bị bệnh đến khi sinh thiết lần 1:

Sinh thiết lần: 1 2 3 >3

Kỹ thuật sinh thiết thận dưới siêu âm

Kim sinh thiết: BARD Khác Cỡ 16G 18G

3.1 Vị trí sinh thiết:

Cực dưới Thận: Phải Trái

Số lần bắn kim: 1 2 3 >3

3.2 Kết quả:

Đại thể: Đầy kim Không đầy: 2/3 1/2 1/3

Kết quả qua GPB: Đạt yêu cầu Không đạt

Số lượng tiểu cầu.....

3.3. Biến chứng:

* **Chảy máu:** Có Không

Mức độ Nhẹ (Hb>9) TB (Hb<9) Nặng (Hb<5)

Vị trí chảy máu(SA) Quanh thận Ổ bụng Tại chỗ

Đái máu đại thể Có Không

Đái máu vi thể Có Không

* **Đau bụng** Có Không

Mức độ Nhẹ TB Nặng

* **Đau tại vị trí ST** Có Không

Mức độ Nhẹ TB Nặng

Người lập phiếu nghiên cứu

BS Thái Thiên Nam

BS Khác

Huấn luyện Có Không

MSNC: _____

**Phụ lục 9: BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU_MẪU II
(THEO DỐI ĐIỀU TRỊ)**

I. PHẦN HÀNH CHÍNH:

Họ và tên BN:.....

Ngày sinh: ___/___/_____

II. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ:

Thông số	6 tháng	12 tháng	2 năm	3 năm	Kết thúc NC
Ngày đánh giá (lần cuối thì ghi vào kết thúc)	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Cân nặng (kg)	___	___	___	___	___
Chiều cao (cm)	___	___	___	___	___
Huyết áp (mmHg)	___	___	___	___	___
Hội chứng viêm thận (1-Bất thường nước tiểu; 2-Thận viêm; 3-Thận hư; 4-Thận hư kết hợp)	-	-	-	-	-
Xét nghiệm					
Ure máu (mmol/l)	___	___	___	___	___
Creatinine máu ($\mu\text{mol/l}$)	___	___	___	___	___
Clcre (ml/ph/1,73m ² da)	___	___	___	___	___
Protid máu (g/l)	___	___	___	___	___
Albumine máu (g/l)	___	___	___	___	___

Thông số	6 tháng	12 tháng	2 năm	3 năm	Kết thúc NC
Protein 24 giờ (mg/kg/24h)	-----	-----	-----	-----	-----
Pro/crea (g/mmol)	-----	-----	-----	-----	-----
Protein ĐL (g/l)	-----	-----	-----	-----	-----
Hồng cầu (1-Có; 2-Không)	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
Bạch cầu (1-Có; 2-Không)	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
Trụ HC (1-Có; 2-Không)	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
Trụ BC (1-Có; 2-Không)	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
Trụ Hạt (1-Có; 2-Không)	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
Coombs TT (1-Dương tính; 2-Âm tính)	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
Hb < 10g% (1-Có; 2-Không)	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
Lymphocytes < 1.2 x 10 ⁹ /L (1-Có; 2-Không)	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
Leucocytes < 4.0 x 10 ⁹ /L (1-Có; 2-Không)	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
Tiểu cầu < 100 x 10 ⁹ /L (1-Có; 2-Không)	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
C3 < 0.75 g/L (1-Có; 2-Không)	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
C4 < 0.14 g/L (1-Có; 2-Không)	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>

Thông số	6 tháng	12 tháng	2 năm	3 năm	Kết thúc NC
KTKN (+) (1-Có; 2-Không)	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐
Anti-Ds DNA (UI/ml)	_____	_____	_____	_____	_____
TB Hargraves (+) (1-Có; 2-Không)	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐
KT kháng Lupus (+) (1-Có; 2-Không)	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐
Antiphospholipid (+) (1-Có; 2-Không)	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐
Dương tính giả VDRL trong 6 tháng (1-Có; 2-Không)	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐
Kết quả MBH (lần II) (1-Type I; 2-Type II; 3-Type III; 4-Type IV; 5-Type V; 6-Type VI)	1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐ 6☐	1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐ 6☐	1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐ 6☐	1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐ 6☐	1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐ 6☐
IgA 0(-); 1-(+); 2-(++); 3-(+++); 4-(++++)	0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐	0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐	0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐	0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐	0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐
IgG: 0(-); 1-(+); 2-(++); 3-(+++); 4-(++++)	0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐	0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐	0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐	0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐	0☐ 1☐ 2☐ 3☐ 4☐
IgM 0(-); 1-(+); 2-(++); 3-(+++);	0☐ 1☐ 2☐ 3☐	0☐ 1☐ 2☐ 3☐	0☐ 1☐ 2☐ 3☐	0☐ 1☐ 2☐ 3☐	0☐ 1☐ 2☐ 3☐

Thông số	6 tháng	12 tháng	2 năm	3 năm	Kết thúc NC
4-(++++)	4□	4□	4□	4□	4□
C3 0-(-); 1-(+); 2-(++); 3-(+++); 4-(++++)	0□ 1□ 2□ 3□ 4□	0□ 1□ 2□ 3□ 4□	0□ 1□ 2□ 3□ 4□	0□ 1□ 2□ 3□ 4□	0□ 1□ 2□ 3□ 4□
C1q 0-(-); 1-(+); 2-(++); 3-(+++); 4-(++++)	0□ 1□ 2□ 3□ 4□	0□ 1□ 2□ 3□ 4□	0□ 1□ 2□ 3□ 4□	0□ 1□ 2□ 3□ 4□	0□ 1□ 2□ 3□ 4□
Chỉ số hoạt tính (AI)	---	---	---	---	---
Chỉ số mạn tính (CI)	---	---	---	---	---
Thay đổi phác đồ điều trị (1-PĐ1 Prednisolone; 2- PĐ2 Pred+AZA; 3-PĐ3 Pred+POCYC; 4-PĐ4 Pred+IVCYC; 5-PĐ5 Pred+MMF; 6-PĐ6 Pred+CYA)	1□ 2□ 3□ 4□ 5□ 6□	1□ 2□ 3□ 4□ 5□ 6□	1□ 2□ 3□ 4□ 5□ 6□	1□ 2□ 3□ 4□ 5□ 6□	1□ 2□ 3□ 4□ 5□ 6□
Hồi phục (1-Hoàn toàn; 2- Một phần; 3-Không đáp ứng)	1□ 2□ 3□	1□ 2□ 3□	1□ 2□ 3□	1□ 2□ 3□	1□ 2□ 3□
Chỉ số SLEDAI	---	---	---	---	---
Tái phát (1-Có; 2-Không)	1□ 2□	1□ 2□	1□ 2□	1□ 2□	1□ 2□
Cần mức ĐT cao hơn (1- Có; 2-Không)	1□ 2□	1□ 2□	1□ 2□	1□ 2□	1□ 2□
Protein giảm (1-Hoàn	1□ 2□	1□ 2□	1□ 2□	1□ 2□	1□ 2□

Thông số	6 tháng	12 tháng	2 năm	3 năm	Kết thúc NC
<i>toàn: 2-Một phần; 3-Không giảm)</i>	3☐	3☐	3☐	3☐	3☐
MLCT <i>(1- ≥90; 2- <90; 3-<60; 4-<30; 5-<15)</i>	1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐	1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐	1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐	1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐	1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐
Tử vong <i>(1-Có; 2.Không)</i>	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐
Nguyên nhân tử vong					
Ngày tử vong	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Chỉ số tổn thương SLICC/ACR	---.---	---.---	---.---	---.---	---.---
Biến chứng nhiễm trùng <i>(1-Có; 2-Không)</i>	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐	1☐ 2☐
Cơ quan nhiễm trùng					
Herpes Zoster <i>(Số đợt: 0, 1, 2...)</i>	-	-	-	-	-
Herpes Simplex <i>(Số đợt: 0, 1, 2...)</i>	-	-	-	-	-
Viêm mô tế bào <i>(Số đợt: 0, 1, 2...)</i>	-	-	-	-	-
Nhiễm khuẩn huyết <i>(Số đợt: 0, 1, 2...)</i>	-	-	-	-	-
Shock nhiễm khuẩn <i>(Số</i>	-	-	-	-	-

Thông số	6 tháng	12 tháng	2 năm	3 năm	Kết thúc NC
<i>đợt: 0, 1, 2...</i>					
Viêm phổi (<i>Số đợt: 0, 1, 2...</i>)	–	–	–	–	–
Viêm phổi do Pneumocystic Carinii (<i>Số đợt: 0, 1, 2...</i>)	–	–	–	–	–
Nhiễm khuẩn tiết niệu (<i>Số đợt: 0, 1, 2...</i>)	–	–	–	–	–
Viêm tai giữa (<i>Số đợt: 0, 1, 2...</i>)	–	–	–	–	–
Viêm màng não (<i>Số đợt: 0, 1, 2...</i>)	–	–	–	–	–
Viêm gan (<i>Số đợt: 0, 1, 2...</i>)	–	–	–	–	–
Thủy đậu (<i>Số đợt: 0, 1, 2...</i>)	–	–	–	–	–
Quai bị (<i>Số đợt: 0, 1, 2...</i>)	–	–	–	–	–
Các nhiễm trùng khác, ghi rõ <i>(Số đợt: 0, 1, 2...)</i>	_____	_____	_____	_____	_____
	–	–	–	–	–
Tác dụng phụ thuốc					
PNL (<i>1-Có; 2-Không</i>)	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
Loại và cơ quan	_____	_____	_____	_____	_____

Thông số	6 tháng	12 tháng	2 năm	3 năm	Kết thúc NC
CYC TM (1-Có; 2-Không)	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
Loại TD phụ	_____	_____	_____	_____	_____
AZA (1-Có; 2-Không)	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
Loại TD phụ	_____	_____	_____	_____	_____
MMF (1-Có; 2-Không)	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
Loại TD phụ	_____	_____	_____	_____	_____
CYA (1-Có; 2-Không)	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>
Loại TD phụ	_____	_____	_____	_____	_____

CHÚ THÍCH:

Protein giảm: 1-Hoàn toàn; 2-Một phần; 0-không giảm

✓ Protein giảm HT: protein (ĐL) <0,3g/l hoặc Up/c <0,2 mg/mg hoặc pro 24g <15 mg/kg/24g

✓ Protein một phần: protein (ĐL) cải thiện > 50% so với lần vào viện, hoặc 1 - <3g/l hoặc Up/c >0,2 mg/mg và <2 mg/mg hoặc pro 24g < 50 mg/kg/24g

✓ Protein không thuyên giảm: protein (ĐL) cải thiện <50% hoặc hoặc > 3g/l hoặc Up/c >2 mg/mg hoặc pro 24g >50 mg/kg/24g

Người lập phiếu nghiên cứu BS Thái Thiên Nam BS Khác

Huấn luyện 1. Có 2. Không

