

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



BÙI SONG HƯƠNG

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2019

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

BÙI SONG HƯƠNG

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

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. Lê Thị Minh Hương**
- 2. TS. Trần Thị Chi Mai**

HÀ NỘI - 2019

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Bùi Song Hương, nghiên cứu sinh khóa 33, trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS Lê Thị Minh Hương và TS. Trần Thị Chi Mai.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Tôi xin cam đoan các số liệu được sử dụng trong luận án này là 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 với những cam kết này.

Hà Nội, ngày 15 tháng 7 năm 2019

Tác giả

Bùi Song Hương

LỜI CẢM ƠN

Trước tiên, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Lê Thị Minh Hương và TS. Trần Thị Chi Mai, những người đã hết lòng dìu dắt tôi từ những bước đầu tiên trong nghiên cứu. Những người thầy tận tình hướng dẫn tôi thực hiện đề tài, giúp tôi giải quyết nhiều khó khăn vướng mắc trong quá trình nghiên cứu cũng như tạo mọi điều kiện thuận lợi giúp tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến toàn thể các bác sỹ, điều dưỡng Khoa Thận và Lọc máu, Khoa Dị Ứng Miễn Dịch Khớp, Khoa Sinh Hoá, Khoa Xét Nghiệm Huyết Học, Bệnh viện Nhi Trung ương đã giúp đỡ tôi thực hiện và hoàn thành luận án.

Tôi cũng xin được bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới:

- Các Thầy Cô Bộ môn Nhi Trường Đại học Y Hà Nội đã nhiệt tình dạy bảo, giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- Đảng ủy, Ban Giám đốc cùng các khoa phòng của Bệnh viện Nhi Trung ương đã tạo mọi điều kiện thuận lợi giúp đỡ tôi công tác, học tập, thực hiện nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- Đảng ủy, Ban Giám hiệu, phòng Đào tạo Sau đại học trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ và tạo điều kiện thuận lợi để tôi học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- Những bệnh nhân và người nhà bệnh nhân đã giúp đỡ, cung cấp cho tôi những số liệu vô cùng quý giá để tôi thực hiện nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Cuối cùng, tôi xin cảm ơn bố, mẹ, chồng, hai con và bạn bè đã động viên, giúp đỡ và cổ vũ tôi học tập, phấn đấu để hoàn thành luận án.

Hà Nội, ngày 15 tháng 7 năm 2019.

Tác giả luận án

Bùi Song Hương

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AC1qAb	: Kháng thể kháng C1q (Anti-C1q Antibodies)
ACR	: Hội Khớp học Mỹ (the American College of Rheumatology)
Anti-dsDNA	: Kháng thể kháng chuỗi kép DNA (Anti-double stranded DNA)
ANA	: Anti-nucleotid antibodies
AnuAb	: Kháng thể kháng nucleosome (Anti-nucleosome Antibodies)
AUC	: Diện tích dưới đường cong (Area Under the Curve)
BILAG	: Thang điểm đánh giá hoạt động bệnh Lupus (British Isles <i>Lupus</i> Assessment Group)
DNA	: Deoxyribonucleic acid
ECLAM	: Thang điểm đánh giá hoạt động bệnh Lupus theo đồng thuận châu Âu (European Consensus <i>Lupus</i> Activity Measurement)
HCTH	: Hội chứng thận hư
IC	: Phức hợp miễn dịch (Immune Complex)
IFN	: Interferon
IL	: Interleukine
KN	: Kháng nguyên
KT	: Kháng thể
LBDHT	: Bệnh Lupus ban đỏ hệ thống (Systemmic Lupus Erythematosus)
MĐHĐ	: Mức độ hoạt động của bệnh
NETosis	: Bạch cầu trung tính chết
NETS	: Bẫy bạch cầu trung tính ngoại bào (Neutrophil extracellular traps)
NPV	: Giá trị tiên đoán âm (Negative Predictive Value)
PPV	: Giá trị tiên đoán dương (Positive Predictive Value)
PCU	: Tỷ lệ protein/creatinin nước tiểu (Protein/creatinin urine ratio)

SELENA	: Thang điểm SELENA(Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment)
SLAM	: Thang điểm SLAM (Systemic <i>Lupus</i> Activity Measure)
SLEDAI	:Thang điểm SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)
SLEDAI-2K	: Thang điểm SLEDAI phiên bản năm 2000
SLICC	: Hiệp hội lâm sàng quốc tế Lupus (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics)
SLICC/ACR	: Chỉ số tổn thương SLICC/ACR cho Lupus (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus)
STAT4	: Chuyển đổi tín hiệu và hoạt hóa quá trình phiên mã (Signal transducer and activator of transcription)
TKT	: Tự kháng thể
TREX1	: Gen 3' repair exonuclease 1
VT	: Viêm thận
VTL	: Viêm thận Lupus

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Dịch tễ học Lupus ban đỏ hệ thống	3
1.2. Cơ chế bệnh sinh Lupus ban đỏ hệ thống	4
1.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán và điều trị Lupus.	11
1.3.1. Đặc điểm lâm sàng.....	11
1.3.2. Đặc điểm cận lâm sàng	13
1.3.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán	14
1.3.4. Điều trị và quản lý bệnh Lupus ban đỏ hệ thống	15
1.4. Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh Lupus	17
1.5. Viêm thận Lupus	20
1.6. Vai trò của các tự kháng thể trong bệnh Lupus	28
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	36
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	36
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân	36
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	36
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	36
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	36
2.2.2. Quy trình nghiên cứu	36
2.3. Tiêu chuẩn phân loại SLICC 2012 và thang điểm SLEDAI.....	40
2.3.1. Tiêu chuẩn phân loại SLICC 2012.....	40
2.3.2. Thang điểm SLEDAI.....	41
2.4. Các chỉ số nghiên cứu	44
2.4.1. Các chỉ số nghiên cứu theo mục tiêu 1	44
2.4.2. Các chỉ số nghiên cứu theo mục tiêu 2	48
2.4.3. Các chỉ số nghiên cứu theo mục tiêu 3.....	48

2.5. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	49
2.6. Phân tích và xử lý số liệu	50
2.7. Vấn đề y đức	50
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	52
3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu	52
3.1.1. Tuổi khởi phát bệnh.....	52
3.1.2. Phân bố bệnh nhân theo tuổi khởi phát bệnh.....	52
3.1.3. Phân bố bệnh nhân theo giới.....	52
3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh Lupus ban đỏ hệ thống	53
3.2.1. Đặc điểm lâm sàng.....	53
3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng	55
3.3. Liên quan giữa các tự kháng thể với mức độ hoạt động bệnh Lupus	57
3.3.1. Liên quan giữa AnuAb và AC1qAb với các dấu ấn miễn dịch khác..	57
3.3.2. Điểm SLEDAI trung bình.....	59
3.3.3. Biến đổi các dấu ấn miễn dịch và điểm SLEDAI theo thời gian.....	59
3.3.4. Liên quan giữa các tự kháng thể với mức độ hoạt động bệnh.....	61
3.4. Liên quan giữa kháng thể với tổn thương thận	65
3.4.1. Liên quan giữa các dấu ấn miễn dịch với viêm thận.....	65
3.4.2. Giá trị chẩn đoán viêm thận của các kháng thể	66
3.4.3. Tổn thương giải phẫu bệnh thận.....	68
3.4.4. Liên quan kháng thể với tổn thương thận.....	70
Chương 4: BÀN LUẬN	71
4.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu	71
4.1.1. Tuổi	71
4.1.2. Giới	72
4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh Lupus ban đỏ hệ thống	72
4.2.1. Đặc điểm lâm sàng.....	72

4.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng	75
4.3. Liên quan giữa kháng thể với mức độ hoạt động bệnh Lupus.....	78
4.3.1. Liên quan giữa AnuAb và AC1qAb với các dấu ấn miễn dịch khác..	79
4.3.2. Điểm SLEDAI trung bình.....	82
4.3.3. Biến đổi các dấu ấn miễn dịch và điểm SLEDAI theo thời gian.....	83
4.3.4. Liên quan giữa KT với điểm SLEDAI	86
4.4. Liên quan giữa kháng thể với tổn thương thận	91
4.4.1. Liên quan giữa các dấu ấn miễn dịch với viêm thận.....	91
4.4.2. Giá trị chẩn đoán viêm thận của các kháng thể	93
4.4.3. Tổn thương giải phẫu bệnh thận.....	95
4.4.4. Liên quan kháng thể với tổn thương thận.....	97
KẾT LUẬN.....	100
NHỮNG ĐIỂM MỚI CỦA ĐỀ TÀI	102
KIẾN NGHỊ.....	103
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1:	Thang điểm SLEDAI	41
Bảng 3.1:	Đặc điểm lâm sàng theo nhóm VTL và không VT.....	54
Bảng 3.2:	Đặc điểm lâm sàng của nhóm viêm thận Lupus.....	54
Bảng 3.3:	Đặc điểm xét nghiệm huyết học hai nhóm VTL và không VT....	55
Bảng 3.4:	Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm viêm thận Lupus	56
Bảng 3.5:	Liên quan giữa AnuAb và AC1qAb với Anti-dsDNA	57
Bảng 3.6:	Liên quan giữa AnuAb và AC1qAb với bổ thể.....	57
Bảng 3.7:	Tương quan giữa AnuAb với các dấu ấn miễn dịch khác.....	58
Bảng 3.8:	Tương quan giữa AC1qAb với các dấu ấn miễn dịch khác	58
Bảng 3.9:	Điểm SLEDAI trung bình thời điểm T0	59
Bảng 3.10:	Thay đổi tỷ lệ dương tính các dấu ấn miễn dịch theo thời gian ...	59
Bảng 3.11:	Thay đổi nồng độ của các dấu ấn miễn dịch và điểm SLEDAI theo thời gian	60
Bảng 3.12:	Liên quan giữa tỷ lệ kháng thể dương tính với mức độ điểm SLEDAI	61
Bảng 3.13:	Liên quan giữa nồng độ các kháng thể với mức độ điểm SLEDAI ở T0	61
Bảng 3.14:	Liên quan giữa nồng độ các kháng thể với mức độ điểm SLEDAI ở T3	62
Bảng 3.15:	Liên quan giữa nồng độ các kháng thể với mức độ điểm SLEDAI ở T6	62
Bảng 3.16:	Tương quan giữa nồng độ các kháng thể với điểm SLEDAI ở các lần xét nghiệm.....	63
Bảng 3.17:	Liên quan giữa tỷ lệ thay đổi dấu ấn miễn dịch với viêm thận	65
Bảng 3.18:	Liên quan giữa nồng độ các dấu ấn miễn dịch với viêm thận.....	65
Bảng 3.19:	Độ nhạy, độ đặc hiệu cho chẩn đoán viêm thận của các kháng thể... 66	

Bảng 3.20: Các nhóm tổn thương giải phẫu bệnh thận	68
Bảng 3.21: Biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm tổn thương thận	68
Bảng 3.22: Biểu hiện cận lâm sàng của tổn thương thận nhóm III và IV	69
Bảng 3.23: Điểm hoạt động và mạn tính của tổn thương thận.....	69
Bảng 3.24: Liên quan giữa nồng độ kháng thể với tổn thương thận nhóm III và IV	70
Bảng 3.25: Tương quan giữa nồng độ kháng thể với điểm hoạt động và mạn tính của tổn thương thận.....	70

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Phân bố bệnh nhân theo tuổi khởi phát bệnh.....	52
Biểu đồ 3.2:	Phân bố bệnh nhân theo giới.....	52
Biểu đồ 3.3:	Đặc điểm lâm sàng chung bệnh Lupus.....	53
Biểu đồ 3.4:	Đặc điểm xét nghiệm huyết học chung.....	55
Biểu đồ 3.5:	Tương quan giữa Anti-dsDNA và điểm SLEDAI ở thời điểm sau điều trị 6 tháng.....	63
Biểu đồ 3.6:	Tương quan giữa AnuAb và điểm SLEDAI ở thời điểm sau điều trị 6 tháng.....	64
Biểu đồ 3.7:	Tương quan giữa AC1qAb và điểm SLEDAI ở thời điểm sau điều trị 6 tháng.....	64
Biểu đồ 3.8:	Diện tích dưới đường cong ROC của AnuAb.....	66
Biểu đồ 3.9:	Diện tích dưới đường cong ROC của AC1qAb.....	67
Biểu đồ 3.10:	Diện tích dưới đường cong ROC của Anti-dsDNA.....	67

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Cơ chế bệnh sinh của Lupus ban đỏ hệ thống	5
Hình 1.2: Sơ đồ cấu tạo của Nucleosome	7
Hình 1.3: Sơ đồ biểu diễn C1q và IgG	9
Hình 2.1: Các bước làm xét nghiệm.	39

ĐẶT VẤN ĐỀ

Lupus ban đỏ hệ thống (LBĐHT - Systemmic Lupus Erythematosus) là một bệnh tự miễn mạn tính có kiểu hình lâm sàng đa dạng. Tần xuất bệnh LBĐHT có xu hướng tăng dần. Bệnh có thể bắt đầu ở mọi lứa tuổi, hay gặp nhất là phụ nữ 15-44 tuổi [1]. Trẻ em chiếm 15-20% tổng số bệnh nhân Lupus và bệnh thường nặng, cấp tính, hay gặp viêm thận (VT) đến 20-75% Lupus trẻ em [2].

LBĐHT diễn biến với những đợt tiến triển nặng lên và tổn thương thận diễn ra âm thầm, bất cứ khi nào mà không có triệu chứng báo trước, là yếu tố nguy cơ quan trọng đánh giá tiên lượng tử vong. Hiệu quả điều trị bệnh phụ thuộc vào phát hiện sớm, áp dụng phác đồ điều trị phù hợp với mức độ hoạt động của bệnh (MĐHD) cũng như tổn thương thận. Do vậy những yếu tố có giá trị đánh giá MĐHD và theo dõi VT vô cùng có ý nghĩa trong thực tiễn. Bệnh LBĐHT đặc hiệu bởi sự xuất hiện một loạt các tự kháng thể (TKT) trong máu ngoại vi. Một TKT thay đổi nồng độ cùng với diễn biến bệnh, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong dự đoán tổn thương cơ quan, đặc biệt tổn thương thận, là vô cùng lý tưởng cho điều trị, theo dõi, tiên lượng LBĐHT do tính chất đơn giản, không xâm nhập, có thể lặp lại, rẻ tiền và nhanh chóng.

Đánh giá MĐHD cũng không hề đơn giản nhất là ở trẻ em. MĐHD được tính theo thang điểm, đánh giá dựa trên nhiều chỉ số, mất nhiều thời gian và cũng chưa có thang điểm chung thống nhất trên thế giới. Tổn thương thận thể hiện qua các biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm máu và nước tiểu nhiều khi không tương ứng và kịp thời. Sinh thiết thận giúp chẩn đoán chính xác tổn thương mô bệnh học VT nhưng không thể làm thường xuyên. Các biện pháp thay thế sinh thiết thận để đánh giá VT đã được sử dụng như theo dõi nồng độ kháng thể kháng chuỗi kép DNA (Anti-dsDNA), bổ thể nhưng vẫn không đủ

để dự đoán đợt tiến triển VT [3]. Các nhà nghiên cứu cho rằng Anti-dsDNA nên được coi là một trong nhiều TKT được tìm thấy ở bệnh nhân LBDHT, có giá trị giới hạn trong chẩn đoán, theo dõi hoạt động bệnh và dự báo đợt tiến triển bệnh [4]. Do đó, cần tìm một TKT khác có thể thay thế Anti-dsDNA.

Gần đây, các nhà nghiên cứu đang tập trung nghiên cứu hai TKT có giá trị tương tự Anti-dsDNA là kháng thể kháng nucleosome (AnuAb) và kháng thể kháng C1q (AC1qAb). AnuAb là một dấu ấn miễn dịch có độ nhạy, độ đặc hiệu cao cho chẩn đoán LBDHT và có thể vượt trội Anti-dsDNA [5]. AC1qAb có tương quan với MĐHĐ và các đợt tiến triển VT trong Lupus [6]. Ở Việt Nam, một số nghiên cứu về AnuAb và AC1qAb trên LBDHT người lớn cho thấy AnuAb có giá trị trong theo dõi MĐHĐ [7] và AC1qAb có liên quan đến viêm thận [8]. Tuy nhiên, giá trị của hai TKT này hiện chưa được khẳng định và cần nghiên cứu thêm trên các đối tượng khác nhau nhất là trẻ em, ở các vùng địa lý khác nhau nhằm nâng cao hiệu quả điều trị bệnh.

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

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

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Dịch tễ học Lupus ban đỏ hệ thống

Tỷ lệ LBDHT rất khác nhau giữa các nước, các dân tộc, theo giới tính và thay đổi theo thời gian. Tỷ lệ LBDHT ở người da đen cao gấp 2,3 lần người da trắng [9]. Tỷ lệ hiện mắc LBDHT trên 100000 dân dao động từ 3,2 – 70,4 trong các nghiên cứu ở châu Á, 46,7 – 161,0 dân châu Á di cư, 20,6 – 78,5 ở Nam Mỹ và 24,6-91,0 ở châu Âu [9]. Ở Mỹ, tỷ lệ hiện mắc LBDHT là 143,7/100000 dân, trong đó 21,5% là viêm thận Lupus (VTL) với tỷ lệ hiện mắc VTL là 30,9/100000 dân [10]. Tỷ lệ mới mắc LBDHT thấp nhất ở châu Phi và Ukraine là 0,3/100 000 người/năm [11].

Nữ chiếm 80-90% tổng số trường hợp Lupus [1]. LBDHT trẻ em thường biểu hiện ở nữ sau tuổi dậy thì, với tuổi khởi phát trung bình là 12 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1/3 trước tuổi dậy thì, sau tuổi dậy thì là 1/9 [12]. Lupus người lớn gấp 10 lần trẻ em [13]. Bệnh ở trẻ em khởi phát nặng nề hơn, nhiều đợt tiến triển bệnh hơn, dễ dẫn đến tử vong gấp 2-3 lần so với người lớn [13]. Trẻ có thể bị trì hoãn dậy thì, giảm tăng trưởng, nhất là khi bệnh xuất hiện ở trẻ nhỏ hay giai đoạn đầu vị thành niên. Trẻ sẽ phát triển tốt hơn, bắt kịp tốc độ phát triển thông thường khi bệnh được kiểm soát tốt và liều corticoid giảm [14].

Việt Nam chưa có nghiên cứu về dịch tễ học bệnh LBDHT. Theo Trung tâm Dị ứng–Miễn dịch lâm sàng, bệnh viện Bạch Mai có khoảng 400-500 bệnh nhân vào trung tâm điều trị hàng năm, chiếm hơn 1/3 tổng số bệnh nhân điều trị nội trú [15] và hiện đang quản lý khoảng 2 000 hồ sơ điều trị ngoại trú hàng năm. Bệnh viện Nhi Trung ương những năm gần đây có

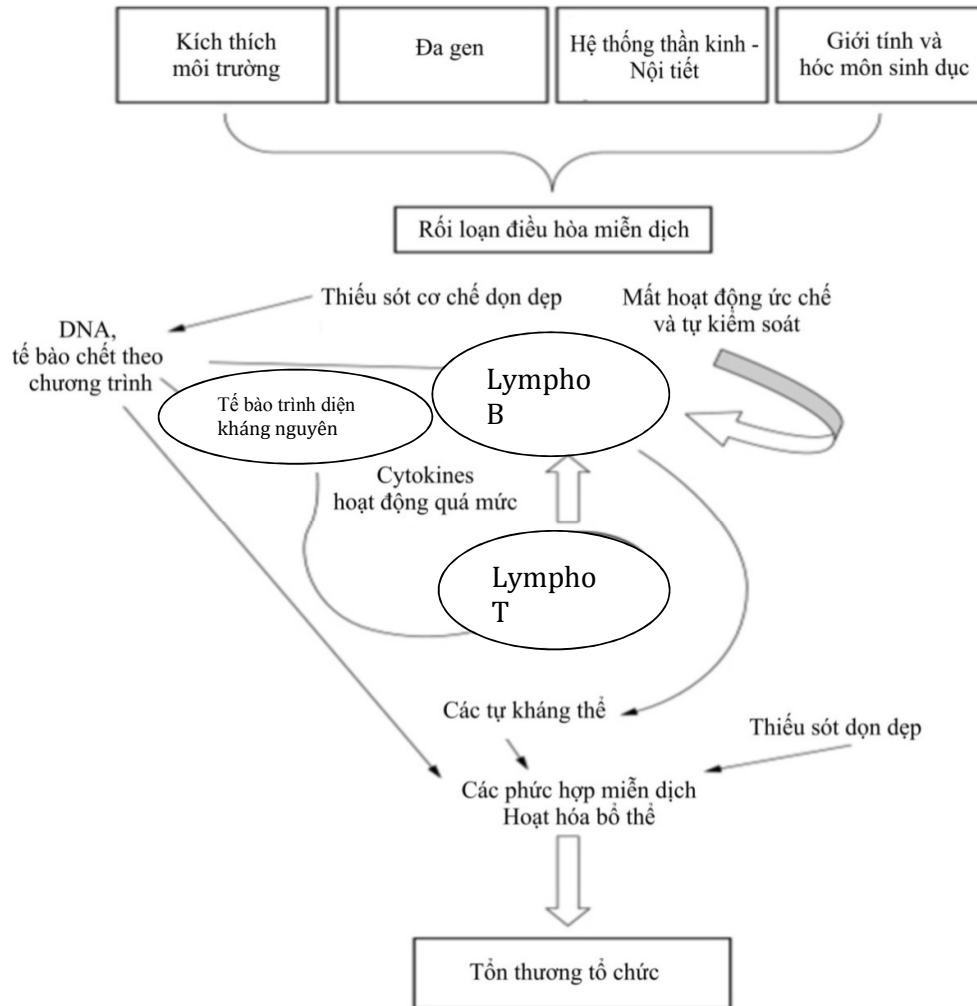
khoảng 140 lượt bệnh nhân LBDHT vào viện điều trị mỗi năm và Câu lạc bộ Lupus hiện có hơn 100 bệnh nhân tham gia.

1.2. Cơ chế bệnh sinh Lupus ban đỏ hệ thống

Căn nguyên LBDHT chưa rõ ràng nhưng các nghiên cứu cũng gợi ý đến ảnh hưởng phức tạp của các yếu tố di truyền, miễn dịch, hormon giới tính và môi trường, gây tổn thương hệ miễn dịch, từ đó sinh ra đáp ứng miễn dịch hình thành các TKT chống lại các kháng nguyên (KN) nội sinh. Những tác nhân môi trường có thể làm khởi phát Lupus như tia cực tím, thuốc, nhiễm trùng hay virus. Ánh sáng mặt trời là yếu tố môi trường rõ ràng nhất có thể làm trầm trọng bệnh.

Hơn 100 gen được biết có liên quan đến LBDHT. Một số vị trí gen có thể giải thích tính nhạy cảm với bệnh, tính miễn cảm với các cơ quan tổn thương đích cũng như mức độ nặng của bệnh. 0,4% bệnh nhân có tiền sử gia đình bệnh LBDHT [16]. Người ta đã xác định được trên 80 locus liên quan tới tăng tính nhạy cảm với LBDHT. Một trong những locus có nguy cơ sinh bệnh Lupus mạnh nhất nằm ngoài vùng HLA là STAT4-chuyển đổi tín hiệu và hoạt hóa quá trình phiên mã (STAT4-signal transducer and activator of transcription). SNPs - đa hình đơn nucleotide (SNPs - single-nucleotide polymorphisms) là phối hợp có ý nghĩa nhất trong STAT4 nằm ở vị trí intron thứ ba của gen. Đột biến di truyền trong STAT4 liên quan đến một kiểu hình bệnh nặng hơn với khởi phát bệnh sớm hơn, tăng nguy cơ bị đột quỵ và viêm thận với suy thận nặng [17]. TREX1 (3' repair exonuclease 1) là một gen chính trong Lupus nằm trên nhiễm sắc thể 3p21.31, có chức năng như enzyme giáng hóa DNA (Deoxyribonucleic acid) trong quá trình chết tế bào theo chương trình qua trung gian granzyme A. Đột biến của gen này có thể làm suy giảm quá trình dọn dẹp DNA dẫn đến tích lũy các sản phẩm giáng hóa DNA nội sinh

[18]. Nhiễm sắc thể X chứa nhiều gen liên quan đến miễn dịch là một lý do giải thích bệnh hay gặp ở nữ giới [19].



Hình 1.1: Cơ chế bệnh sinh của Lupus ban đỏ hệ thống [20].

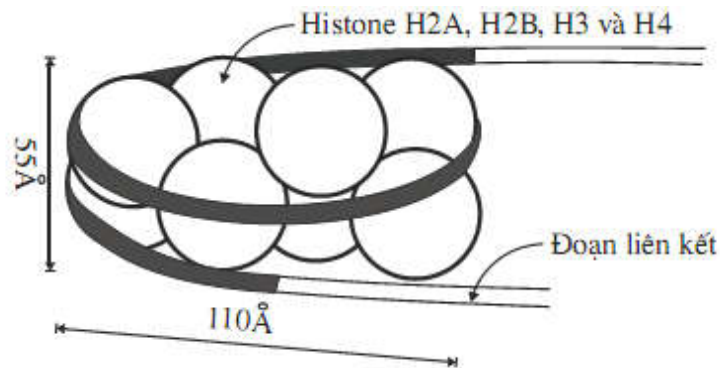
Các tác nhân bên ngoài tác động gây rối loạn hệ miễn dịch. Các tế bào chết không được dọn dẹp đầy đủ trở thành nguồn tự KN, được các tế bào trình diện KN đến các tế bào T. Các tế bào B, T không được kiểm soát tốt dẫn đến kích thích tế bào B sản xuất tự kháng thể. Từ đó phức hợp miễn dịch được hình thành, hoạt hóa bổ thể gây phản ứng viêm làm tổn thương tổ chức.

Ba con đường miễn dịch chính trong Lupus là rối loạn quá trình chết tế bào theo chương trình, giảm khả năng dọn dẹp tế bào chết và hoạt hóa bất thường tế bào lympho T, B từ đó sinh ra các tự kháng thể. Khả năng dọn dẹp các mảnh vỡ tế bào là một chức năng miễn dịch bình thường rất quan trọng để duy trì khả năng tự dung nạp. Nhiều con đường tồn tại để thanh toán hàng tỷ xác chết tế bào được tạo ra hàng ngày. Tế bào tua (pDC-plasmacytoid dendritic cell) là tế bào được nghiên cứu nhiều nhất trong LBDHT, có thể di chuyển đến các điểm bị tổn thương, sản xuất một lượng lớn IFN (interferon) loại I, kích thích đại thực bào, hoạt hóa các tế bào NK (Natural killer cell) để đáp ứng với việc dọn dẹp các phức hợp miễn dịch (IC-immune complex) [21]. Bạch cầu trung tính chết được gọi là quá trình NETosis, giải phóng ra các bẫy bạch cầu trung tính ngoại bào (neutrophil extracellular traps-NETS) để dọn dẹp các KN nguy hiểm. Sai sót trong cơ chế dọn dẹp dẫn đến hoại tử thứ phát mô và quá tải tự KN thay vì được tiêu thụ an toàn bởi các thực bào.

Ở cấp độ tế bào, sự dung nạp các tế bào lympho B, T đặc hiệu với các tự KN dẫn đến sản xuất các TKT. Phần lớn các tế bào B tự phản ứng tạo ra được loại bỏ bởi các cơ chế trung ương trong tủy xương. Tăng nồng độ yếu tố hoạt hóa tế bào B (BAFF -B-cell activating factor) hay còn gọi là chất kích thích tế bào lympho B (BlyS -B Lymphocyte Stimulator) dẫn đến dung nạp tế bào B và tồn tại các tế bào B tự phản ứng, hoạt động sinh TKT [22]. LBDHT là một bệnh tự miễn phụ thuộc vào tự KN và được dẫn dắt bởi tế bào T. Tự KN giải phóng từ các tế bào chết theo chương trình, được tế bào thực bào giới thiệu tới tế bào T dẫn đến hoạt hóa chúng. Tế bào T hoạt hóa lại kích thích tế bào B sản xuất kháng thể (KT) bằng cách tiết ra các Cytokines như IL10 (interleukin) và IL23. Bệnh sinh LBDHT liên quan đến nhiều tế bào và phân tử cũng như đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và mắc phải.

TKT có thể xuất hiện nhiều năm trước khi khởi phát lâm sàng LBDHT liên quan đến phát triển các tế bào B tự phản ứng. Tế bào B đã được kích hoạt bởi các tự KN, sản xuất ra một loạt các TKT chống lại các tự KN. Trong LBDHT, bạch cầu trung tính có khả năng giới thiệu một lượng lớn các tự KN, kích hoạt tế bào B và pDC làm lan truyền phản ứng viêm [22]. Các nhà nghiên cứu gần đây nhận thấy một số TKT có vai trò chính trong sinh lý bệnh LBDHT.

Nucleosome, đơn vị cơ bản của nhiễm sắc thể, là thành phần hoạt động nhất trong số các KN của nhân, được coi là KN chính, đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh LBDHT và có khả năng miễn dịch mạnh hơn so với dsDNA hoặc histone tự nhiên và tạo phản ứng mạnh của tế bào T helper [23], [24]. Tế bào chết theo chương trình giải phóng các mảnh vỡ hạt nhân làm tăng các nucleosome trong tuần hoàn, các nucleosome được phân tách khỏi nhiễm sắc thể bởi endonuclease, bị thay đổi trong quá trình chết tế bào và thoát khỏi quá trình làm sạch thông thường, trên một cơ địa gen đặc biệt, dẫn đến tăng trình diện nucleosome tới hệ miễn dịch. Khiếm khuyết trong quá trình thực bào dẫn đến thay đổi các nucleosome và được công nhận bởi tế bào T helper. Các tế bào T hoạt hóa sau đó kích thích tế bào B sản xuất AnuAb, tiếp theo là Anti-dsDNA và kháng thể kháng histone [25].

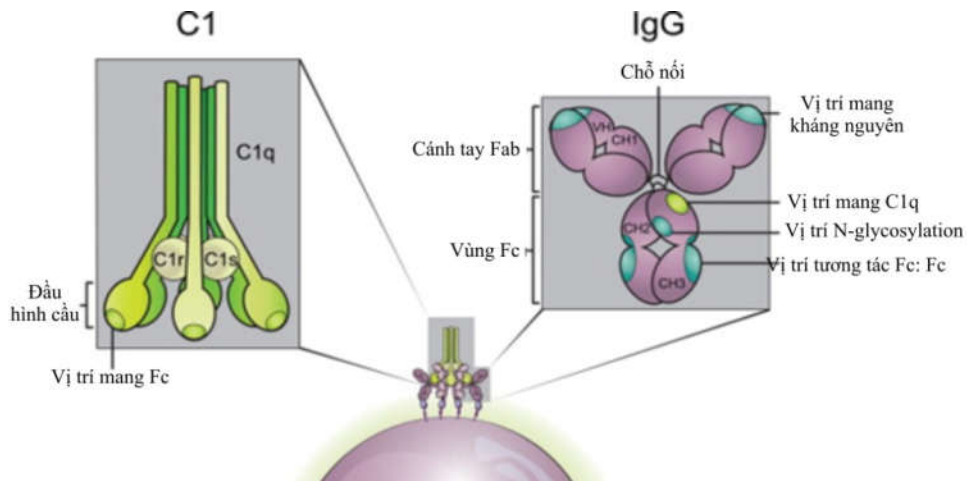


Hình 1.2: Sơ đồ cấu tạo của Nucleosome [26]

Mỗi nucleosome được cấu tạo bởi các cặp nucleotid của sợi DNA xoắn kép, quấn quanh một lõi protein hình khối cầu, chứa 8 phân tử histone (H2A, H2B, H3 và H4). Hai nucleosome nối với nhau bằng một đoạn DNA. Phần lõi nucleosome chứa 146-148 cặp nucleotid trong $1\frac{3}{4}$ vòng của chuỗi DNA. Histon H1 nằm ngoài lõi, tạo sự liên kết bền vững giữa các nucleosome.

Các tế bào trình diện KN mang nucleosome đến tế bào T như các đại thực bào, tế bào B giới thiệu KN, từ đó hình thành các tế bào T đặc hiệu nucleosome. Nucleosome bị biến đổi đóng vai trò chính trong sự phá vỡ cân bằng giữa chấp nhận và tự miễn dịch, làm hoạt hóa tế bào T tự phản ứng đặc hiệu nucleosome, kích thích tế bào B phản ứng và sinh ra AnuAb [27]. AnuAb được mang tới các tế bào chết có thể dẫn đến hiện tượng opsonin hóa. IC nucleosome-AnuAb hình thành, được mang đến gắn với các phân tử ở màng đáy của da và thận như heparin sulphate, lamin, collagen 4 hay AnuAb được mang trực tiếp tới phân tử phản ứng chéo ở màng đáy như anpha-actinin gây tổn thương bệnh lý tổ chức. Trên Lupus chuột, người ta thấy AnuAb xuất hiện sớm trong quá trình bệnh và trước sự hình thành của Anti-dsDNA và Anti-histamin. Nồng độ của các kháng thể này có thể dao động và chuyển đổi từ dương sang âm và ngược lại trong quá trình bệnh [28].

Bổ thể có vai trò quan trọng trong phân hủy vi khuẩn xâm nhập, dọn dẹp các IC và loại bỏ các mảnh vụn tế bào. IC hình thành đưa đến biến đổi hình thái ở phần Fc của phân tử KT, bộc lộ một vị trí kết hợp dành cho bổ thể. C1q là phân tử đầu tiên của chuỗi hoạt hóa bổ thể theo con đường cổ điển, có khả năng gắn với đuôi Fc của KT IgG và IgM. Phân tử IgG chỉ chứa 1 vị trí kết hợp C1q ở phần Fc, do vậy C1q chỉ hoạt động khi gắn với ít nhất hai phân tử IgG. Trong khi đó, C1q có thể gắn với một phân tử IgM đơn độc vì khi một phân tử IgM gắn vào KN hoặc vào một bề mặt đích sẽ bộc lộ ít nhất 3 vị trí kết hợp dành cho C1q.



Hình 1.3: Sơ đồ biểu diễn C1q và IgG [29].

Phức hợp $C1qr_{2s_2}$ gắn vào KT đã tạo phức hợp với KN trên bề mặt vi sinh vật. IgG sau khi mang KN lên bề mặt tế bào, tạo một vị trí lý tưởng cho C1q gắn vào. Từ đó khởi động quá trình hoạt hóa bổ thể, tạo phức hợp tấn công màng, làm tổn thương tế bào.

C1q có vai trò bảo vệ, ức chế cơ bản trong đáp ứng miễn dịch chống lại Lupus vì kích thích thực bào dọn dẹp các tế bào chết, ngăn chặn tăng sinh tế bào T, ức chế hoạt hóa pDC, ngăn sản xuất IFN và các cytokine viêm [30]. AC1qAb được sinh ra có thể làm thay đổi vai trò sinh lý của C1q bằng cách chiếm các vị trí liên kết quan trọng với các receptor của C1q, cản trở quá trình dọn dẹp các tế bào chết theo chương trình và IC. Mô tổn thương lại tăng cường giải phóng các KN nhân, từ đó một lượng lớn IC sinh ra kích hoạt hệ thống bổ thể làm tan tế bào dẫn đến tổn thương mô. Quá trình làm sạch IC bị suy giảm dẫn đến IC tồn tại dai dẳng, cố định ở tổ chức và gây tổn thương cơ quan.

Tổn thương tích lũy trên các cơ quan qua trung gian miễn dịch, bắt đầu ở một vài cơ quan và dần ảnh hưởng đến nhiều cơ quan, hay gặp nhất là thận, dẫn đến các biểu hiện lâm sàng phong phú của bệnh. Cổ điển, Anti-dsDNA được đánh giá là có vai trò trong phát triển tổn thương các cơ quan trong

LBĐHT. Khả năng Anti-dsDNA gây tổn thương thận phụ thuộc vào tính chất của KT như ái lực, kiểu hình, điện tích, phản ứng chéo và khả năng liên kết với KN thận [31]. IC lắng đọng ở gian bào sẽ kích hoạt các tế bào gian bào sản xuất cytokine, chemokine, thâm nhiễm các tế bào lympho vào tổ chức kẽ. Thay đổi cấu trúc và chức năng của tế bào podocyte dẫn đến tổn thương hoại tử, viêm cầu thận, thoát protein niệu, xơ hóa cầu thận, suy thận [32]. Anti-dsDNA lắng đọng ở cầu thận trong VTL chiếm không quá 10-20% tổng lượng IgG [33]. Điều này chứng tỏ nhiều kháng thể khác có thể liên quan đến sinh bệnh của VTL.

Đến nay, người ta đã tìm thấy ở bệnh nhân VTL một số TKT khác như AC1qAb (Anti-C1q Antibodies), AnuAb (Anti-nucleosome antibodies), anti-C3, anti-Sm, anti- α -actinin, anti- α -enolase, anti-annexin II, anti-annexin AI và anti-ribosomal [34]. Tuy nhiên, những TKT này chưa đủ nhạy để dự đoán VTL hoặc các đợt bệnh tiến triển. Một số TKT có vai trò quan trọng trong sinh bệnh VTL đã được nghiên cứu nhiều là AnuAb và AC1qAb [33]. AnuAb có vai trò quan trọng trong gây bệnh VTL bằng cách gắn với màng đáy và lắng đọng trong cầu thận do các thành phần histone của nucleosome mang điện tích dương kết hợp với heparan sulphate có điện tích âm trong màng đáy cầu thận. Phức hợp nucleosome-AnuAb trực tiếp gây tổn thương thận [35]. AC1qAb là điều kiện cần để phát triển VTL do AC1qAb có thể khuếch đại tổn thương cầu thận nhưng chỉ khi C1q đã được đưa đến thận và cố định ở thận bởi các TKT hoạt hóa cầu thận khác [36],[37]. AC1qAb có thể làm thay đổi sự hoạt hóa bổ thể theo con đường cổ điển hay hoạt động ngay tại cầu thận, làm tổn thương tổ chức bởi lắng đọng IC [38],[39]. AC1qAb và các TKT kháng nhân nhắm vào cầu thận khác như Anti-dsDNA, AnuAb làm tổn thương thận vì có quá ít C1q có sẵn để làm sạch các KN sinh ra [39]. Người ta vẫn chưa biết rõ vì sao các AC1qAb hoạt động cục bộ, gây tổn thương tiểu cầu thận và ít được phát hiện

trong các mô khác có chứa IC trong LBDHT. Các TKT có vai trò trong phản ứng viêm thận cầu thận, phát triển và duy trì VTL. Đây là tiền đề cho các nghiên cứu tìm các dấu ấn miễn dịch trong chẩn đoán sớm VTL.

1.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán và điều trị Lupus.

Biểu hiện LBDHT rất đa dạng do bệnh có thể gây tổn thương nhiều cơ quan do lắng đọng IC. Bệnh diễn biến qua những giai đoạn thuyên giảm và tiến triển, thay đổi giữa các cá thể, lâm sàng biểu hiện rõ trong giai đoạn bệnh tiến triển. Người ta thấy ít có sự khác biệt về lâm sàng, miễn dịch học và huyết thanh học giữa Lupus thiếu niên và người lớn [40].

1.3.1. Đặc điểm lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng có thể ở các cơ quan khác nhau với các mức độ bệnh khác nhau tùy từng bệnh nhân [41],[42]:

- Biểu hiện da, niêm mạc: ban cánh bướm, ban dạng đĩa, xạm da, da nhạy cảm ánh nắng, loét niêm mạc miệng, vòm hầu và mũi, rụng tóc. Theo Mina, LBDHT khởi phát ở trẻ em có nguy cơ cao ban cánh bướm hơn so với người lớn [13].

Theo tiêu chuẩn SLICC 2012, các tổn thương da được mở rộng thêm nhiều dạng khác nhau và chia thành hai nhóm:

+ Tổn thương da Lupus cấp tính: ban cánh bướm, ban nhạy cảm ánh sáng, hồng ban sẩn (Maculopapular lupus rash), ban phỏng nước (Bullous lupus), hoại tử thượng bì da do nhiễm độc (toxic epidermal necrolysis).

+ Tổn thương da Lupus mạn tính: ban dạng đĩa, Lupus da phì đại kiểu mụn cóc (Hypertrophic verrucous lupus), viêm mô mỡ dưới da (Lupus panniculitis profundus), tổn thương niêm mạc lupus (Mucosal lupus), hồng ban tumidus (Lupus erythematosus tumidus) là mảng sừng nề màu đỏ ở vị trí phơi sáng, viêm đau các mạch máu nhỏ ngón tay (Chillblains lupus).

- Biểu hiện ở hệ cơ xương khớp: đau khớp, viêm khớp thường ở các khớp nhỏ. Bệnh nhân có thể đau nhức xương, viêm gân, đau cơ, viêm cơ.
- Tổn thương mạch máu: viêm mạch hệ thống, tắc mạch, hiện tượng Raynaud, tăng huyết áp.
- Biểu hiện hệ thần kinh: đau đầu, co giật cục bộ hay toàn thể, tổn thương dây thần kinh sọ (liệt mặt, chóng mặt, mù, phù gai thị...), tổn thương thần kinh ngoại vi (liệt thần kinh ngoại vi), rối loạn tâm thần, trầm cảm, rối loạn trí nhớ, mất tập trung, run, rối loạn cảm xúc. Vì không có tiêu chuẩn vàng nên chẩn đoán loại trừ các nguyên nhân khác như nhiễm trùng, quá trình bệnh trùng hợp, bất thường về chuyển hóa hoặc tác dụng phụ của thuốc và dựa trên ý kiến chuyên khoa thần kinh [43].
- Viêm đa màng: tràn dịch màng phổi, màng tim, màng bụng.
- Biểu hiện hệ tiêu hóa: đau bụng, chán ăn, buồn nôn, nôn, viêm ruột, viêm tụy, viêm mạch máu ruột, gan to, tăng enzym gan. Viêm ruột Lupus là nguyên nhân hiếm gặp gây đau bụng, nôn, tiêu chảy [44].
- Biểu hiện phổi: viêm phổi, tắc mạch phổi, xơ phổi, tăng áp động mạch phổi.
- Biểu hiện tim: viêm cơ tim, viêm nội tâm mạc, rối loạn nhịp tim, suy tim.
- Biểu hiện thận: hay gặp viêm cầu thận cấp, hội chứng thận hư (HCTH) và suy thận. Theo Mina và cộng sự, LBDHT khởi phát ở trẻ em có nguy cơ cao phát triển VTL với tỷ suất chênh (OR) là 3,03 so với người lớn [13]. HCTH được báo cáo trong LBDHT khoảng 45%-65%. Tăng huyết áp có mặt thường xuyên hơn ở những bệnh nhân bị VT nặng [45].

Lâm sàng LBDHT khác nhau tùy theo lứa tuổi, giới tính, chủng tộc, giai đoạn phát triển bệnh. Nhìn chung, biểu hiện sốt (83%), đau khớp (74%), loét miệng (73%) và phát ban da (71%) là những đặc điểm lâm sàng phổ biến khi khởi phát bệnh [46]. Bundhun nhận thấy LBDHT khởi phát từ thời thơ ấu nặng nề hơn, biểu hiện động kinh, sốt cao hay gặp hơn, trong khi hiện tượng

Raynaud, nhạy cảm ánh sáng, ban cánh bướm, viêm màng phổi ở người lớn cao hơn [47]. Tỷ lệ tử vong do Lupus ở trẻ em cao hơn người lớn [48].

1.3.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Rối loạn xét nghiệm có thể biểu hiện ở nhiều cơ quan [41],[42]:

- Rối loạn huyết học: hay gặp thiếu máu (giảm hồng cầu, giảm bạch cầu đặc biệt giảm bạch cầu Lympho, giảm tiểu cầu), test Coombs trực tiếp dương tính, máu lắng tăng, rối loạn đông máu. Hơn 50% bệnh nhân có giảm ít nhất một dòng tế bào. Thiếu máu tan máu xảy ra khoảng 10-15%. Trẻ em có giảm tiểu cầu tự miễn nên được đánh giá về sự hiện diện của các kháng thể kháng nhân vì có nguy cơ cao phát triển LBĐHT [41]. Theo Mina, giảm bạch cầu tương tự ở trẻ em và người lớn (giảm bạch cầu chung 42-74%, giảm bạch cầu trung tính 12-15%), giảm tiểu cầu trẻ em dường như cao hơn người lớn (2/3 trẻ nhỏ và 25-30% ở trẻ khởi phát bệnh muộn hơn). Thiếu máu tan máu hay gặp ở trẻ em hơn người lớn [49]. Giảm bạch cầu trung tính ở 20%-40% LBĐHT, khoảng 50%-60% bệnh nhân Lupus hoạt động, đa số giảm nhẹ, liên quan đến đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào, do lưu hành các KT antineutrophil, giảm bạch cầu hạt tủy xương...[50].

- Rối loạn sinh hóa máu: enzym gan tăng, protein giảm, albumin giảm, mỡ máu tăng, rối loạn điện giải.

- Rối loạn về nước tiểu: xuất hiện hồng cầu, bạch cầu, trụ niệu.

Rối loạn miễn dịch: giảm bổ thể (C3, C4, CH50), xuất hiện các TKT như kháng thể kháng nhân(ANA - Anti-nucleotid antibodies), Anti-dsDNA, Anti-Sm (kháng thể kháng Smith), Anti-Ro, Anti-La (kháng thể kháng Ro, kháng La), kháng thể kháng phospholipid... Một nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm trên 30 bệnh nhân cho thấy ANA có mặt ở tất cả các bệnh nhân, Anti-dsDNA 22/30 và AnuAb 19/30 [51]. Trong VT hoạt động, 92,3% bệnh nhân có nồng độ C3 thấp và 84,6% có nồng độ C4 thấp [52].

- Một số biểu hiện ở các cơ quan khác nhau, cần các phương tiện thăm dò đặc biệt hỗ trợ chẩn đoán như: siêu âm, điện tâm đồ, điện cơ, chụp Xquang, CT hay MRI sọ não, sinh thiết thận.

1.3.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Cùng với sự phát triển những hiểu biết về LBDHT, tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh cũng thay đổi theo thời gian. Từ tiêu chuẩn đầu tiên năm 1971, đến năm 1982 Hội khớp học Mỹ đưa ra 14 tiêu chuẩn chẩn đoán và đến năm 1997 sửa đổi còn 11 tiêu chuẩn. Theo tiêu chuẩn phân loại của Hội Khớp học Mỹ-ACR 1997 (The American Collage of Rheumatology) [53]: chỉ cần có 4 trong 11 tiêu chuẩn là chẩn đoán dương tính bệnh LBDHT. Tiêu chuẩn ACR 1997 thực tế đã được sử dụng rộng rãi và hiệu quả để chẩn đoán bệnh nhân LBDHT. Tuy nhiên, tiêu chuẩn này cũng bộc lộ những nhược điểm. Nhiều bệnh nhân có biểu hiện bệnh như LBDHT nhưng lại không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán. Tiêu chuẩn kháng thể kháng phospholipid có thể dẫn đến lẫn lộn giữa LBDHT và hội chứng kháng phospholipid tiên phát. Bỏ thể thấp là một dấu hiệu quan trọng trong LBDHT. Việc loại bỏ thể thấp có thể hạn chế xếp loại các bệnh nhân LBDHT thực sự. Điều này đặc biệt quan trọng cho nghiên cứu tuyển chọn những bệnh nhân Lupus thận, mà những bệnh nhân này thường có bỏ thể thấp. Tiêu chuẩn ACR khá nhạy và cụ thể, nhưng vẫn dẫn đến chẩn đoán chậm [3].

Do đó, một tiêu chuẩn mới hơn được đưa ra bao gồm tất cả các lĩnh vực khớp học, da liễu, thần kinh, thận học và miễn dịch học, được đánh giá đơn giản, dễ sử dụng. Tiêu chuẩn phân loại của Hiệp hội lâm sàng quốc tế Lupus-SLICC 2012 (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics) [54]: chỉ cần có 4 trong 17 tiêu chuẩn là chẩn đoán dương tính bệnh LBDHT (Xem trong đối tượng và phương pháp nghiên cứu).

Do sự hiểu biết chưa đầy đủ của chúng ta về sinh lý bệnh LBDHT, với tính chất bệnh phức tạp, đa cơ quan, những thách thức trong phân loại Lupus

vẫn đang được nỗ lực nghiên cứu nhằm khắc phục các hạn chế của các tiêu chuẩn phân loại. Tiêu chuẩn SLICC 2012 vẫn giữ được tính đơn giản, dễ sử dụng của tiêu chuẩn ACR 1997, phản ánh được những tiến bộ trong hiểu biết về Lupus đã đạt được [55], phù hợp hơn với thực hành lâm sàng [56]. Thậm chí với độ nhạy, độ đặc hiệu cao nhất của những tiêu chuẩn này thì vẫn có ít nhất 4% bệnh nhân không được chẩn đoán chính xác [57]. Chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn SLICC 2012 trong nghiên cứu này vì tính cập nhật của nó.

1.3.4. Điều trị và quản lý bệnh Lupus ban đỏ hệ thống

LBDHT không thể điều trị khỏi nên việc điều trị nhằm kiểm soát triệu chứng của các đợt tiến triển, duy trì trạng thái lui bệnh với số lượng thuốc tối thiểu, ít tác dụng phụ nhất.

1.3.4.1. Điều trị

Việc lựa chọn thuốc cũng như phác đồ điều trị cũng như các thuốc giảm viêm, ức chế miễn dịch tùy thuộc vào đánh giá tình trạng bệnh nhân [58],[59],[60]. Các thuốc cơ bản được sử dụng trong LBDHT là:

- Thuốc kháng viêm không Steroid (NSAID): sử dụng cho thể nhẹ, mới mắc.

Corticosteroid (Prednisolone, Prednisone, Methylprednisolone)

- Thuốc chống sốt rét tổng hợp: Hydroxychloroquine để chống tái phát, kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân.

- Methotrexate chỉ định với thể có tổn thương khớp.

- Các thuốc khác: Mycophenolate mofetil (MMF), Azathioprine, Cyclosporine A, Cyclophosphamide, Kháng Lympho B (anti-CD20). Chỉ định khi có VT, Lupus tiến triển nặng.

Viêm thận Lupus: điều trị theo tổn thương giải phẫu bệnh thận:

Nhóm I, II: điều trị như các bệnh nhân có triệu chứng ngoài thận.

Nhóm III và IV: là các nhóm có tổn thương tăng sinh thận nên cần điều trị tích cực để hạn chế tổn thương thận tiến triển. Điều trị ban đầu với

corticosteroid, cyclophosphamide hoặc Mycophenolate mofetil. Điều trị duy trì bằng azathioprine hoặc Mycophenolate mofetil và corticosteroid liều thấp.

Nhóm V: chức năng thận bình thường và protein niệu dưới ngưỡng VT, điều trị bằng thuốc chống tăng huyết áp, corticosteroid và ức chế miễn dịch như LBĐHT không có biểu hiện thận.

Nhóm VI: corticosteroid và ức chế miễn dịch được chỉ định theo các biểu hiện ngoài thận của LBĐHT. Tổn thương thận nhóm này ở giai đoạn mạn tính xơ hóa nên điều trị thuốc tối thiểu để giảm tác dụng phụ của thuốc.

- Điều trị bổ sung: điều trị tăng huyết áp, rối loạn điện giải, thuốc ức chế men chuyển cho VTL. Phòng loãng xương bằng canxi và vitamin D khi dùng corticoid kéo dài. Thay huyết tương trong những trường hợp nặng.

1.3.4.2. Quản lý bệnh

LBĐHT là một bệnh nặng, diễn biến phức tạp, tổn thương nhiều cơ quan, có đợt ổn định xen kẽ đợt tiến triển, do đó cần theo dõi suốt quá trình điều trị các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, tác dụng phụ của thuốc, các biến chứng nhất là nhiễm trùng cơ hội. VTL là một bệnh cảnh nặng, khó điều trị, tiên lượng phụ thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân với thuốc mà các thuốc điều trị thường độc với thận và phải dùng kéo dài. Xác định và điều trị sớm VTL là sống còn trong ngăn chặn sự cố định các TKT ở thận, gây viêm cầu thận tiến triển và trước khi các biến chứng nghiêm trọng xảy ra [61]. Theo dõi LBĐHT qua xét nghiệm định kỳ máu (công thức máu, creatinine, enzym gan ALT (SGPT-Serum Glutamic Pyruvic Transaminase), AST (SGOT-Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase), nước tiểu (protein niệu, tế bào niệu, trụ niệu) hàng tháng, khi bệnh ổn có thể theo dõi mỗi 2-3 tháng.

Quản lý VTL theo hướng dẫn và khuyến nghị của Hội Khớp học Mỹ qua các chỉ số về huyết áp, xét nghiệm máu (creatinin máu, C3, C4 và Anti-dsDNA), xét nghiệm nước tiểu (tỉ lệ protein/creatinin niệu, tế bào niệu) [61].

Tính điểm SLEDAI, Anti-dsDNA, nồng độ C3 và C4 thường xuyên sau mỗi 4 - 6 tuần là công cụ lâm sàng quan trọng để đánh giá, theo dõi bệnh [52]. Theo dõi bệnh nhân đều đặn giúp chẩn đoán sớm đợt tiến triển bệnh, nâng cao hiệu quả điều trị, kịp thời điều chỉnh phác đồ thích hợp, giảm tỉ lệ mắc bệnh thận giai đoạn cuối do Lupus, giảm tỉ lệ bệnh tật và tử vong trong LBDHT.

1.4. Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh Lupus

Bệnh LBDHT có tính chất đa hệ thống phức tạp, MĐHĐ dao động giữa các bệnh nhân và theo thời gian. Đánh giá MĐHĐ có vai trò quan trọng với nhà lâm sàng vì đó là cơ sở để quyết định điều trị và theo dõi bệnh nhân. Hiện nay, chưa có triệu chứng lâm sàng hay dấu ấn sinh học nào thể hiện được đầy đủ MĐHĐ nên người ta phải sử dụng các thang điểm để đánh giá sự cải thiện hoặc tiến triển bệnh. Trên 60 chỉ số hoạt động bệnh LBDHT đã được phát triển từ những năm 1950, tuy nhiên chỉ có một số ít được áp dụng. Việc lựa chọn chính xác công cụ đo lường MĐHĐ nào tùy thuộc vào kết quả quan tâm, theo mục đích nghiên cứu lâm sàng, đơn giản và đáng tin cậy. Hiện tại, một số chỉ số hoạt động có giá trị được sử dụng rộng rãi là các thang điểm đánh giá MĐHĐ toàn bộ như ECLAM (European Consensus *Lupus* Activity Measurement), SLAM (Systemic *Lupus* Activity Measure), SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) hay thang điểm cung cấp chỉ số hoạt động các cơ quan BILAG (British Isles *Lupus* Assessment Group) [62].

Thang điểm BILAG xây dựng trên đánh giá của bác sĩ điều trị, cung cấp hiểu biết về hoạt động của 8 hệ cơ quan theo thứ tự mức độ từ A đến E, ghi nhận hoạt động bệnh xảy ra trong 4 tuần qua. Chỉ số BILAG-2004 mới cập nhật phân loại hoạt động bệnh trên năm cấp độ khác nhau từ A đến E và bao gồm 97 mục. Chỉ số BILAG-2004 cho biết sự thay đổi tình trạng bệnh

theo thời gian, nhạy cảm với những thay đổi nhỏ, độ tin cậy cao, đã được đề xuất để xác định đợt tiến triển bệnh tự nhiên tính toán phức tạp [63].

SLEDAI, SLAM và ECLAM là các chỉ số toàn bộ, đơn giản nhưng không phân biệt các triệu chứng được cải thiện, suy giảm hay không thay đổi. ECLAM là chỉ số đồng thuận châu Âu (European Consensus Lupus Activity Measurement) năm 1992, phát triển cho người lớn bị LBDHT, khả năng áp dụng cho trẻ em chưa được xác định. Chỉ số SLAM có từ năm 1988 và sửa đổi vào năm 1991, cho phép đánh giá hoạt động của bệnh trên cơ quan nhẹ hay nghiêm trọng mà không xem xét đến tầm quan trọng của cơ quan liên quan. Phiên bản sửa đổi (SLAM-R) gồm 23 biểu hiện lâm sàng của chín hệ cơ quan, mỗi cơ quan có thể ghi từ 0 đến 3 điểm, tổng số điểm từ 0 đến 81. Chỉ số SLAM-R đáng tin cậy, độ nhạy cao, thay đổi theo thời gian nhưng nhược điểm là có nhiều mục chủ quan, chấm điểm dựa trên báo cáo triệu chứng của bệnh nhân, khó khăn trong phân biệt một bệnh hoạt động hay do tổn thương cơ quan, đặc biệt khi điểm số tối thiểu [63].

Chỉ số SLEDAI là chỉ số toàn bộ, phát triển tại Toronto từ năm 1986 và được Bombardier và cộng sự mô tả chi tiết vào năm 1992, đánh giá hoạt động bệnh trong 10 ngày trước đó, gồm 24 chỉ số lâm sàng và xét nghiệm của 9 hệ cơ quan, điểm của mỗi chỉ số từ 1-8 điểm, tổng điểm 108 điểm. Nhược điểm của SLEDAI là không bắt được đợt tiến triển, thời điểm bệnh cải thiện hay xấu đi, ít nhạy cảm khi thay đổi so với các công cụ khác và không bao gồm mức độ nặng trong một hệ cơ quan. SLEDAI có ưu điểm dễ sử dụng, được xác nhận sử dụng được trong LBDHT trẻ em [63].

Một phiên bản sửa đổi của SLEDAI là SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus National Assessment - SELENA), trong đó các nhà nghiên cứu chấp nhận sự hiện diện của các biểu hiện lâm sàng để ghi điểm mô tả tình trạng hiện tại. Một số thuật ngữ được thêm vào và điểm số được

sửa đổi nhờ đó giải thích được bệnh hoạt động liên tục trong một số trường hợp (phát ban, loét niêm mạc và rụng tóc) mà trước đây không được ghi nhận, trừ khi chúng mới xuất hiện hoặc tái phát. SELENA-SLEDAI đã cung cấp chỉ số bệnh tiến triển riêng (The SELENA-SLEDAI Flare Index = SFI) gợi ý các biểu hiện lâm sàng cụ thể cho từng hệ thống cơ quan và phân loại các loại tiến triển nhẹ, vừa phải và nghiêm trọng, trên cơ sở đó đưa ra quyết định điều trị.

SLEDAI-2000 (SLEDAI-2K) được giới thiệu năm 2002 cho phép đánh giá hoạt động bệnh dai dẳng trong các trường hợp: phát ban, rụng tóc, loét niêm mạc và protein niệu. SLEDAI-2K nhạy cảm với sự thay đổi theo thời gian, được mở rộng đánh giá trong 30 ngày, tương đương với phiên bản 10 ngày ban đầu. SLEDAI-2K ghi nhận tổng số điểm phản ánh một hoạt động bệnh tổng thể nhưng cũng có khả năng đo lường hoạt động trên mỗi hệ thống trong chín cơ quan nếu cần. Tổng điểm SLEDAI-2K từ 0 đến 105. Điểm 6 được coi là có lâm sàng quan trọng và ảnh hưởng đến quyết định bắt đầu điều trị. Bệnh tiến triển được xác định khi tăng 4 điểm SLEDAI-2K.

Các công cụ đánh giá toàn bộ (SLEDAI, SLEDAI-2K và SELENA-SLEDAI) và chỉ số BILAG cũng có thể được sử dụng ở trẻ em và thanh thiếu niên LBĐHT [63]. Brunner và cộng sự đã đánh giá hiệu quả của 3 phương pháp SLEDAI, BILAG và SLAM. Họ cho rằng cả 3 đều nhạy cảm với thay đổi lâm sàng ở trẻ em nên có thể sử dụng được [64]. Không có tiêu chuẩn vàng để so sánh giá trị của các công cụ. Chưa có chỉ số nào là tối ưu, được công nhận áp dụng cho mọi đối tượng và trên toàn thế giới. Việc lựa chọn công cụ nào phụ thuộc vào mục đích nghiên cứu và sở thích cá nhân của điều tra viên [63]. Chúng tôi sử dụng thang điểm SLEDAI vì có độ tin cậy, nhạy cảm với thay đổi lâm sàng, tính điểm đơn giản và nhanh [65]. Sự nhạy cảm với thay đổi kết quả đánh giá được ước tính là nhỏ nhất cho SLEDAI so với các thang điểm khác, chúng tôi đây là chỉ số khá ổn định, ít giao động giữa

những người đánh giá. Hầu hết các nghiên cứu trên trẻ em sử dụng SLEDAI để đánh giá hoạt động bệnh [62].

Thang điểm SLEDAI theo Bombardier và cộng sự, 1992 [65]. (Xem trong đối tượng và phương pháp nghiên cứu)

SLEDAI là thang điểm đánh giá mức độ hoạt động của bệnh LBDHT gồm 24 dấu hiệu và chia thành các mức:

SLEDAI= 0 : không hoạt động SLEDAI = 11 - 19: hoạt động mạnh

SLEDAI= 1 - 5: hoạt động nhẹ SLEDAI \geq 20: hoạt động rất mạnh

SLEDAI= 6 - 10: hoạt động trung bình

Đánh giá bệnh LBDHT tái phát hay tiến triển khi SLEDAI tăng hơn trước đó >3 điểm, bệnh thuyên giảm khi SLEDAI giảm hơn trước đó >3 điểm, bệnh hoạt động kéo dài khi SLEDAI tăng giảm từ 1-3 điểm. Tổng điểm tối đa là 105 điểm.

Trẻ em có nguy cơ bị LBDHT nghiêm trọng hơn, biểu hiện hoạt động bệnh cao hơn so với người lớn [48]. Nhìn chung, đánh giá MĐHĐ của LBDHT bằng các thang điểm cho chúng ta một cái nhìn bằng con số cụ thể, nhưng để đánh giá được hết các chỉ số nhiều khi khó khăn và mất thời gian. Chính vì thế, các nhà khoa học hiện nay vẫn đang nghiên cứu, cố gắng tìm ra các dấu ấn miễn dịch mới có liên quan với MĐHĐ, qua đó có thể nhận định chính xác hơn, nhạy hơn và nhanh chóng hơn về MĐHĐ.

1.5. Viêm thận Lupus

Trong LBDHT, thận là cơ quan thường bị tổn thương sớm nhất và hay gặp nhất chiếm 50-70% bệnh nhân LBDHT người lớn, 37-82% ở trẻ em [66]. Biểu hiện bệnh thận có thể xuất hiện ngay năm đầu nhưng thường xảy ra trong 5 năm đầu tiên sau khi chẩn đoán bệnh LBDHT. Khoảng 55% trẻ LBDHT có VTL tại thời điểm khởi phát bệnh [67]. Hơn 90% VTL ở trẻ em

phát triển bệnh thận trong vòng 2 năm đầu tiên sau chẩn đoán LBDHT [41]. Trẻ em hay phát triển tình trạng VT nặng hơn người lớn [45]. VTL là một trong những biến chứng nặng, nguy cơ suy giảm chức năng thận, tiến triển tới bệnh thận giai đoạn cuối, làm tiên lượng bệnh xấu đi, tăng tỉ lệ tử vong và là yếu tố đánh giá tiên lượng quan trọng cũng như quyết định phác đồ điều trị bệnh. Chẩn đoán và điều trị sớm VTL là rất quan trọng để cải thiện sự sống còn ở bệnh nhân Lupus do vậy cần xác định các dấu ấn sinh học có thể dự đoán sớm được sự phát triển VT trong LBDHT.

1.5.1. Triệu chứng viêm thận Lupus

VTL ngoài các triệu chứng của Lupus chung còn có biểu hiện lâm sàng của tổn thương thận rất đa dạng như đái máu vi thể hay đái máu đại thể, protein niệu đơn độc không triệu chứng đến protein niệu ngưỡng thận hư và viêm thận cầu thận tiến triển nhanh, bệnh thận nhẹ cho đến suy thận giai đoạn cuối. Hầu hết trẻ em VTL đều có chức năng thận bình thường ngay cả khi đã có tổn thương thận. 90% bệnh nhân Lupus có bằng chứng tổn thương thận trên sinh thiết trong khi chỉ 50% có biểu hiện lâm sàng tổn thương thận có ý nghĩa. Một số biểu hiện như tăng huyết áp, thiếu máu, bổ thể thấp, tăng Anti-dsDNA được cho là yếu tố nguy cơ phát triển VT [68].

LBDHT tiến triển kéo dài, biểu hiện tổn thương thận thường là đái máu vi thể hay protein niệu dai dẳng. Bệnh cảnh lâm sàng VTL hay gặp trong giai đoạn bệnh Lupus hoạt động là:

Hội chứng viêm cầu thận cấp: đái máu đại thể hay vi thể, thiếu niệu hay vô niệu, tăng huyết áp, ure và creatinin tăng, có thể suy thận cấp.

Hội chứng thận hư: khi có phù to, protein niệu trên 3,5g/24 giờ ở người lớn (hoặc tỷ lệ protein/creatinin niệu >200 mg/mmol ở trẻ em), protein máu giảm dưới 56g/l trong đó Albumin giảm dưới 25 g/l, tăng lipid gồm

triglycerid và cholesterol. Hội chứng thận hư là biểu hiện lâm sàng nặng của tổn thương thận trong LBDHT.

Suy thận: gồm thiếu niệu, vô niệu, tăng huyết áp, thiếu máu, phù, creatinin máu tăng cao ở các mức độ khác nhau.

1.5.2. Chẩn đoán Viêm thận Lupus

Theo tiêu chuẩn của Hội khớp học Mỹ (ACR- the American College of Rheumatology) [61] khi bệnh nhân LBDHT có:

- Protein niệu > 0,5g/ngày tương đương tỉ lệ protein/creatinin niệu > 50 mg/mmol được chấp nhận.
- Và/hoặc cặn nước tiểu hoạt tính (>5 hồng cầu/vi trường, và hoặc >5 bạch cầu/vi trường mà không có nhiễm trùng).
- Và/hoặc trụ hồng cầu, trụ bạch cầu mà không có nhiễm trùng.

Tiêu chuẩn vàng là có sinh thiết thận chỉ ra viêm thận cầu thận qua trung gian phức hợp miễn dịch tương ứng VTL.

Tổn thương thận có ý nghĩa quan trọng trong tiên lượng bệnh vì đây là nguyên nhân tử vong hàng đầu của LBDHT. Tất cả bệnh nhân LBDHT cần được tầm soát VT sớm. Bệnh nhân LBDHT cần phải đo thường xuyên huyết áp, xét nghiệm creatinin máu, protein niệu và tế bào niệu.

1.5.3. Phân loại tổn thương thận

Không có sự phù hợp giữa bệnh cảnh lâm sàng với mức độ tổn thương thận. Tổn thương thận nhiều khi âm thầm cho đến khi có biểu hiện lâm sàng bệnh thận nặng. Mặc dù các chỉ số lâm sàng VTL đã về bình thường nhưng tổn thương thực sự ở thận chỉ biết được qua đánh giá mô bệnh học. Do vậy, sinh thiết thận vẫn là tiêu chuẩn vàng để đánh giá tổn thương thận, chẩn đoán, phân loại và đưa ra chiến lược điều trị VTL. Vắng mặt các TKT không loại trừ được bệnh vì có đến 5% bệnh nhân LBDHT có huyết thanh âm tính, chẩn đoán phải dựa trên lâm sàng và mô bệnh học [69],[70]. Viêm thận im lặng khi

không có bất kỳ một bất thường nào về xét nghiệm nước tiểu, creatinin máu hay tăng huyết áp. Sinh thiết thận khi đó cho phép chẩn đoán chính xác mức độ VTL để có chiến lược điều trị thích hợp, cải thiện tỷ lệ sống của bệnh nhân LBDHT.

Chỉ định sinh thiết thận khi có biểu hiện VTL: nước tiểu hoạt tính (khi có hồng cầu niệu, bạch cầu niệu, trụ hồng cầu, trụ bạch cầu) hay protein niệu > 0.5g/24 giờ, hoặc rối loạn chức năng thận [71].

Chính vì mức độ nghiêm trọng của VT thường không tương quan với mức độ nặng của các triệu chứng lâm sàng nên một số nhà nghiên cứu cho rằng nên tiến hành sinh thiết thận cho bất kỳ trường hợp nào nghi ngờ viêm cầu thận, bao gồm cả protein niệu nhẹ dai dẳng [41]. Sinh thiết thận nhiều lần có thể cần thiết, kết hợp các triệu chứng lâm sàng với kết quả mô bệnh học để theo dõi sát được diễn biến bệnh, nhận định chính xác hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, đây là một thủ thuật can thiệp nhiều nguy cơ biến chứng, đôi khi bị chống chỉ định trong đợt bệnh tiến triển nên không thể lặp lại liên tục. Điều này càng thôi thúc các nhà nghiên cứu tìm ra các dấu ấn miễn dịch có thể tiên lượng sớm và theo dõi được tổn thương thận. Tần suất biến chứng tụ máu ở trẻ em (8.1%) cao hơn có ý nghĩa so với người lớn (3.5%) với $P < 0.001$ [72]. Nhìn chung, thực hiện sinh thiết thận ở trẻ em vẫn còn bị e ngại biến chứng. Để giảm nguy cơ biến chứng cần tôn trọng các chống chỉ định sinh thiết thận.

Thận là một trong những cơ quan đích của AC1qAb. Nồng độ AC1qAb liên quan chặt chẽ với nồng độ C1q huyết thanh và sự cố định C1q ở cầu thận. Hình ảnh đặc trưng trong VTL là sự lắng đọng C1q dọc theo cầu thận và màng đáy ống thận [73]. Đánh giá miễn dịch trong sinh thiết thận là một tiêu chuẩn cho chẩn đoán và phân loại các bệnh thận (đặc biệt bệnh thận do IgA, bệnh thận C1q). Miễn dịch huỳnh quang là một phương pháp hiệu quả, cung cấp thông tin về bệnh sinh tổn thương thận, cho phép chẩn đoán chính xác

loại bệnh cầu thận. Một bảng kháng thể thường quy cho miễn dịch huỳnh quang trên sinh thiết thận bao gồm các kháng thể được dán nhãn fluorescein có tác dụng chống lại IgA, IgM, IgG, C3, C1q, fibrinogen. Các giá trị bằng số cho điểm mức độ lắng đọng miễn dịch chia theo thang 5 điểm: 0, 1, 2, 3, và 4 (thể hiện không nhuộm màu, mờ, nhẹ, trung bình và nhiều) [74]. Cùng lúc cố định ở cầu thận cả ba loại globulin miễn dịch Ig (các loại IgG, IgA, IgM) và hai bổ thể C1q, C3 thì được gọi là dạng ‘full house’. Đây là hình ảnh giải phẫu bệnh điển hình, hay gặp trong VTL, chiếm 67% trường hợp sinh thiết thận [75]. Hình ảnh full house chỉ có ở cầu thận của bệnh nhân VTL nên có giá trị chẩn đoán bệnh trên những bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn phân loại LBDHT trên lâm sàng.

Phân loại của Hiệp hội Thận học Quốc tế và Hiệp hội Bệnh học thận năm 2003 (ISN/RPS - the International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society) [76]. (Xem phân phụ lục)

Đánh giá những biến đổi của cầu thận do lắng đọng miễn dịch trên miễn dịch huỳnh quang và hiển vi điện tử giúp thống nhất đánh giá giữa các nhà nghiên cứu [77]. Tổn thương hình liềm là dấu hiệu tổn thương nặng trong VT được xác định bởi sự gián đoạn trong tính toàn vẹn của tường mao mạch cầu thận, dẫn đến sự xâm nhập của đại thực bào và tế bào T vào không gian Bowman trong quá trình tích lũy và tổn thương cầu thận. Viêm thận Lupus có 6 nhóm chính dựa trên các tổn thương hình thái, mức độ nghiêm trọng của tổn thương, lắng đọng IC, mức độ hoạt động và mạn tính [78].

Nhóm I: biểu hiện lâm sàng có hồng cầu niệu, protein niệu tăng nhẹ.

Nhóm II: có thể có hồng cầu niệu, protein niệu nhưng không đến mức HCTH hoặc suy thận.

Nhóm III: có biểu hiện lâm sàng tổn thương thận rõ qua protein niệu có thể đến ngưỡng thận hư, có hồng cầu niệu, ít khi suy thận.

Nhóm IV: hầu hết bệnh nhân có đái máu vi thể, protein niệu mức thận hư, suy thận. Tuy nhiên, nếu tổn thương mô học chủ yếu thấy hình ảnh mạn tính, triệu chứng lâm sàng sẽ không rầm rộ, thay vào đó là suy thận tiến triển.

Nhóm V: triệu chứng lâm sàng là protein niệu mức thận hư, có hoặc không đái máu, chức năng thận bình thường. Nếu có viêm thận nhóm III/IV đi kèm tức có tổn thương thận hoạt động, tế bào cặn nước tiểu có hồng cầu, bạch cầu kèm theo suy thận.

Nhóm VI: bệnh nhân bị suy thận nặng, kèm protein niệu, thỉnh thoảng có đái máu.

Điều trị được điều chỉnh tùy vào mức độ hoạt động và mạn tính. Nhóm I và II là tổn thương nhẹ, thường cần ít hoặc không điều trị thuốc ức chế miễn dịch vì tiến triển tự nhiên của chúng là thuận lợi. Tổn thương nhóm III và IV là những tổn thương tăng sinh thường gặp và nặng nhất, có nguy cơ cao phát triển bệnh thận giai đoạn cuối, cần điều trị ức chế miễn dịch tích cực. Trái lại, nhóm V hiếm khi dẫn đến bệnh thận giai đoạn cuối nên không điều trị ức chế miễn dịch mạnh như nhóm III hay IV. Tuy nhiên, tổn thương nhóm V thường được quan sát kết hợp với các tổn thương nhóm III hoặc IV và sự hiện diện của tổn thương tăng sinh này đưa đến quyết định điều trị [41]. Viêm thận nhóm IV hay gặp và tiên lượng kém [79]. 40% bệnh nhân bị viêm cầu thận tăng sinh lan tỏa mất chức năng thận trong vòng 5 năm sau chẩn đoán [80].

Sinh thiết thận cho phép lựa chọn phác đồ điều trị tích cực, hợp lý, hạn chế độc tính của thuốc, đặc biệt ở những bệnh nhân có tổn thương thận không hoạt động [71]. Phân loại VTL theo ISN/RPS 2003 của WHO có liên quan với các hội chứng lâm sàng, cải thiện đáng kể cách điều trị và quản lý bệnh [45]. Phân loại ISN/RPS cung cấp thông tin có giá trị về tiên lượng và hướng dẫn điều trị VTL.

1.5.4. Chỉ số hoạt động và chỉ số mạn tính tổn thương thận

Xác định chỉ số hoạt động và mạn tính dựa trên tổn thương thận, thay đổi mô kẽ dưới dạng viêm, teo ống thận hay xơ hóa. Trong cùng nhóm tổn thương giải phẫu bệnh, chỉ số hoạt động và mạn tính khác nhau tùy từng trường hợp. Tổn thương hoạt động gây phá hủy mạnh nhưng có thể đáp ứng điều trị và hồi phục. Chỉ số mạn tính càng lớn khả năng hồi phục càng thấp và khả năng tiến triển thành bệnh thận mạn tính càng cao. Chỉ số mạn tính thấp đòi hỏi điều trị tích cực để phục hồi càng nhiều chức năng càng tốt.

Bảng tính điểm các chỉ số hoạt động (A) và mạn tính (C). (Austin HA et al.1984) [81]. (Xem phần Phụ lục)

Bệnh nhân có thể có tổn thương hoạt động đơn thuần A, tổn thương mạn tính đơn thuần C hay tổn thương hỗn hợp A-C. Tương quan của tình trạng viêm hoạt động và mạn tính trên sinh thiết thận hỗ trợ cho quyết định về cường độ các biện pháp điều trị bảo vệ chức năng thận. Các nhóm hoạt động nhóm III và IV (VTL tăng sinh), trong khi các nhóm khác I, II, V và VI (VTL không tăng sinh) được coi là ít hoạt động hơn, cần điều trị ức chế miễn dịch giới hạn. Chỉ số hoạt động A trên 12 điểm (tối đa 24 điểm) và chỉ số mạn tính C trên 4 điểm (tối đa 12 điểm) là yếu tố tiên lượng nặng, tổn thương thận vẫn tiếp tục tăng, chỉ số hoạt động cao thường gặp nhiều ở tổn thương nhóm IV và chỉ số mạn tính cao thường gặp ở nhóm VI [82].

Chưa có triệu chứng lâm sàng hay dấu ấn sinh học đơn độc nào được xác định có thể tiên lượng được mức độ tổn thương mô bệnh học thận. Mặc dù bệnh nhân dường như có đáp ứng lâm sàng với điều trị ức chế miễn dịch, sinh thiết thận vẫn tồn tại viêm thận hoạt động hoặc protein niệu vẫn còn cao nhưng tổn thương thận đã dừng lại, không tiến triển tiếp [69],[71]. Do đó tổn thương giải phẫu bệnh cung cấp thêm thông tin đánh giá chính xác đáp ứng điều trị VTL.

1.5.5. Chỉ số tổn thương SLICC/ACR thận

Chỉ số tổn thương là thay đổi vĩnh viễn hay có ảnh hưởng vĩnh viễn ghi nhận được, có thể giữ nguyên hay tăng theo thời gian. Năm 1996, chỉ số tổn thương cho LBDHT đã được phát triển bởi Hiệp hội lâm sàng quốc tế Lupus và được tán thành bởi Hội Khớp học Mỹ. Đây là đồng thuận quốc tế, là công cụ tốt nhất để đánh giá tổn thương do LBDHT [65]. Chỉ số tổn thương SLICC/ACR cho LBDHT (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus) cho phép đánh giá chi tiết và toàn diện tổn thương các cơ quan và ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống. Thường xuyên đánh giá chỉ số này hàng năm là công cụ quan trọng để theo dõi quá trình tổn thương cơ quan từ trẻ em đến tuổi trưởng thành [62].

Chỉ số tổn thương SLICC/ACR cho Lupus đánh giá ảnh hưởng tích lũy của bệnh LBDHT từ khi khởi phát, được đánh giá độc lập, ghi nhận thay đổi trên 12 hệ cơ quan phải có mặt ít nhất 6 tháng, tính điểm tổn thương dựa trên lâm sàng và các xét nghiệm đơn giản, không bị ảnh hưởng bởi MĐHĐ khác nhau của bệnh nhân. Chỉ số này đánh giá thiệt hại bất kể nguyên nhân do bệnh tật, liên quan đến điều trị hoặc hậu quả của bệnh kèm theo, không phân biệt thiệt hại do bệnh, thuốc được sử dụng hoặc các nguyên nhân đồng thời không liên quan khác. Chỉ số tổn thương SLICC/ACR đã được chứng minh là phù hợp để đánh giá tổn thương ở trẻ em, tuy có một số hạn chế quan trọng là không có khả năng bắt được sự kém tăng trưởng và dậy thì muộn [63]. Chỉ số tổn thương xuất hiện sớm ở thời điểm ban đầu làm tăng nguy cơ tử vong.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ đánh giá chỉ số tổn thương thận dựa trên chỉ số tổn thương SLICC/ACR cho thận vì là cơ quan hay gặp nhất, thường xuất hiện tổn thương sớm và để lại hậu quả nặng nề do thời gian theo dõi bệnh nhân của chúng tôi còn ngắn. Tổn thương các cơ quan khác cần

theo dõi lâu dài nhiều năm. Chỉ số tổn thương SLICC/ACR cho thận cho phép đánh giá tổn thương tích lũy trên thận ở bệnh nhân Lupus, có giá trị tiên lượng trong các nghiên cứu. Điểm tổn thương thận trung bình sau chẩn đoán 1 năm tương quan có ý nghĩa với sự phát triển suy thận giai đoạn cuối [83].

Bảng 1.1: Chỉ số tổn thương SLICC/ACR cho thận [83].

Chỉ số tổn thương SLICC/ACR cho thận:	Điểm
Mức lọc cầu thận đo được hay ước lượng < 50%.	1
Protein niệu $\geq 3,5$ g/ 24 h	1
Bệnh thận giai đoạn cuối (lọc máu hay ghép thận)	1-3
Tổng điểm chỉ số tổn thương thận toàn bộ là 3 điểm.	

Chỉ số tổn thương SLICC/ACR cho thận đã được áp dụng rộng rãi nhưng người ta chưa thấy có liên quan với tổn thương mô bệnh học của thận. Bệnh thận giai đoạn cuối là hậu quả chính của viêm thận lupus. Bệnh nhân viêm thận lupus nhóm IV có nguy cơ bị bệnh thận giai đoạn cuối cao nhất, với nguy cơ sau 15 năm là 44% vào những năm 2000 [84]. Sự kết hợp nhiều dấu hiệu lâm sàng, xét nghiệm, mô bệnh học thận giúp cải thiện sự phát hiện và dự đoán khả năng phát triển bệnh thận giai đoạn cuối, trong đó các tự kháng thể cũng là một dấu ấn miễn dịch tiềm năng.

1.6. Vai trò của các tự kháng thể trong bệnh Lupus

Các TKT có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh LBDHT. IC của các TKT này lắng đọng càng nhiều tại các cơ quan càng gây nhiều tổn thương mô và thể hiện mức độ bệnh hoạt động nhiều. Trên 160 TKT đã được ghi nhận ở bệnh nhân LBDHT [6]. Nhưng rất ít TKT vừa liên quan đến MDHD, vừa phối hợp với sự phát triển tổn thương cơ quan, đặc biệt là viêm thận. Các dấu ấn sinh học liên quan đến VT là cần thiết để cải thiện chẩn đoán VTL, theo dõi đáp ứng điều trị và phát hiện sớm các đợt tiến triển thận [85]. Các

nhà khoa học vẫn đang nỗ lực tìm hiểu giá trị thật sự trong cơ chế bệnh sinh, chẩn đoán, đánh giá MĐHĐ và tổn thương cơ quan của các TKT.

1.6.1. Vai trò trong chẩn đoán bệnh

Trong rất nhiều TKT được tìm thấy ở bệnh nhân LBDHT, chỉ một số TKT có ý nghĩa lâm sàng trong chẩn đoán LBDHT như ANA, Anti-dsDNA, Anti-Sm đã được đưa vào tiêu chuẩn chẩn đoán LBDHT. ANA là xét nghiệm sàng lọc các bệnh tự miễn nói chung, độ đặc hiệu thấp với LBDHT và có thể xuất hiện ở cả người khỏe mạnh. Tỷ lệ ANA dương tính rất cao 90-100% ở bệnh nhân LBDHT, cũng có thể được phát hiện ở những bệnh tự miễn khác như bệnh xơ hóa hệ thống (60-80%), hội chứng Sjogren (40-70%), viêm da cơ (30-80%) và viêm khớp dạng thấp (30-50%) [86]. Anti-Sm đặc hiệu trong Lupus, không được mô tả trong những bệnh khác nhưng độ nhạy trong Lupus lại thấp. Tần suất Anti-Sm dao động 9-49% phụ thuộc đặc điểm địa lý, chủng tộc của nghiên cứu, hay gặp hơn ở chủng tộc da đen [87].

Anti-dsDNA đặc hiệu cao với LBDHT và tương quan với MĐHĐ [88],[86]. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thể có Anti-dsDNA âm tính hoặc nồng độ cao trong suốt thời gian có biểu hiện bệnh Lupus rõ ràng. Anti-dsDNA không phải là kháng thể quan trọng nhất trong chẩn đoán LBDHT, có giá trị giới hạn trong tương quan với lâm sàng, dự đoán đợt tiến triển bệnh và không phải là TKT khởi đầu trong VTL [4]. Do đó, các nhà nghiên cứu vẫn hy vọng tìm được những TKT khác có giá trị hơn Anti-dsDNA.

AnuAb được nghiên cứu hơn ba thập kỷ qua, chủ yếu gặp trong LBDHT, tỷ lệ rất thấp trong các bệnh tổ chức liên kết khác như xơ cứng bì và bệnh mô liên kết hỗn hợp. AnuAb là một trong những dấu ấn kháng thể quan trọng, có thể có giá trị hơn Anti-dsDNA trong bệnh LBDHT. AnuAb xuất hiện ở những bệnh nhân mà Anti-dsDNA hay Anti-Sm âm tính với tần suất lần lượt tương ứng là 50,8% và 62,4%. Kết quả này mang lại hy vọng AnuAb

có ý nghĩa trong chẩn đoán LBDHT và đưa ra quyết định điều trị khi vắng mặt Anti-dsDNA [82]. Độ nhạy của AnuAb cao hơn Anti-dsDNA và Anti-Sm trong khi không có sự khác biệt về độ đặc hiệu [89]. Theo Saigal, độ nhạy của Anti-dsDNA và AnuAb là 37,5% và 47,5%; độ đặc hiệu lần lượt là 100% và 97,50% cho chẩn đoán LBDHT [90]. AnuAb có độ nhạy chẩn đoán 74,7% và độ đặc hiệu 96%, cao hơn Anti-dsDNA. Sự kết hợp giữa AnuAb và Anti-dsDNA làm tăng độ đặc hiệu chẩn đoán lên 97,3% [91]. AnuAb được công nhận là một dấu ấn sinh học quan trọng trong chẩn đoán LBDHT [24].

Trong tất cả các TKT nhắm vào protein bổ thể, AC1qAb nhận được nhiều quan tâm nhất. Dù đã được mô tả từ hơn bốn thập kỷ nay nhưng AC1qAb vẫn tiếp tục được tập trung nghiên cứu chứng tỏ giá trị thực của nó trong LBDHT. AC1qAb có thể được phát hiện ở người khỏe mạnh từ 2 đến 8% và không có ý nghĩa bệnh lý hay tiên lượng nào [92]. Theo Kwok, AC1qAb có mặt ở 30-48% bệnh nhân LBDHT [30]. AC1qAb cũng tăng trong một số bệnh tự miễn khác nên nó không giúp cho chẩn đoán bệnh LBDHT nói chung.

Cho đến nay, AnuAb vẫn đang được nhiều nhà nghiên cứu kỳ vọng tìm được giá trị thực sự trong chẩn đoán LBDHT.

1.6.2. Vai trò trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh Lupus

Chưa có một dấu ấn sinh học nào đo được chính xác MĐHĐ của LBDHT. Anti-dsDNA đã được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán, theo dõi MĐHĐ và đánh giá tổn thương thận trong LBDHT suốt thời gian qua [93]. Anti-dsDNA có những hạn chế về giá trị trong theo dõi MĐHĐ và dự báo đợt tiến triển bệnh khi chỉ tìm thấy trong khoảng 50% bệnh nhân và không phải lúc nào cũng song hành với MĐHĐ như Fabrizio lại thấy nó dường như không ảnh hưởng đến MĐHĐ [94]. Ủy ban hướng dẫn các xét nghiệm miễn dịch của Hội Khớp học Mỹ đã đưa ra kết luận về mối tương quan giữa Anti-

dsDNA với MĐHĐ cũng như bệnh thận ở mức độ khiêm tốn. Do vậy sự hiện diện của Anti-dsDNA không dự đoán được một đợt tiến triển bệnh do vẫn không đủ các nghiên cứu về vấn đề này [4].

Anti-Sm có giá trị trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh LBDHT. Theo Lê Hữu Doanh, điểm SLEDAI trung bình ở bệnh nhân có Anti-Sm cao hơn nhóm bệnh nhân không có Anti-Sm chứng tỏ TKT này có giá trị tiên lượng mức độ bệnh nặng và xuất hiện sớm tổn thương nội tạng trong LBDHT [95]. Mức độ nặng của Lupus cũng như sự xuất hiện các triệu chứng của bệnh có liên quan với sự xuất hiện của các TKT. Trên 120 bệnh nhân LBDHT ở Bệnh viện Chợ Rẫy, người ta thấy tổn thương da (như ban cánh bướm, nhạy cảm ánh sáng) liên quan có ý nghĩa với các kháng thể ANA, Anti-dsDNA, Anti-Sm. Trong khi đó, tổn thương thận (như protein niệu) liên quan với Anti-dsDNA, Anti-Sm, kháng thể kháng Cardiolipin-IgG. Anti-dsDNA liên quan với tổn thương da, rối loạn huyết học, enzym gan, enzym cơ, bổ thể C3, C4 và protein niệu [96].

Gần đây, các nghiên cứu cho thấy nhiều hứa hẹn trong đánh giá MĐHĐ Lupus cũng như thể hiện sự tham gia của thận qua các dấu ấn miễn dịch khác với các dấu ấn đã được công nhận như Anti-dsDNA, C3, C4 là các tự kháng thể: AnuAb [97],[98] và AC1qAb [99],[100]. Nhiều nghiên cứu sử dụng thang điểm SLEDAI đều thấy cả AnuAb và Anti-dsDNA đều tương quan tốt với MĐHĐ. Abdalla và cộng sự nghiên cứu trên 66 bệnh nhân Ai cập nhận thấy AnuAb có vai trò trong sinh bệnh học Lupus, tuy nhiên không tìm thấy mối liên quan ý nghĩa giữa AnuAb với các đặc điểm lâm sàng bệnh Lupus nhưng có tương quan có ý nghĩa với MĐHĐ tính theo thang điểm SLEDAI ($r = 0.36$, $p = 0.003$) cũng như theo thang điểm ECLAM ($r = 0.29$, $p = 0.019$) [82]. Đặc biệt khi Anti-dsDNA âm tính, AnuAb là một dấu ấn quan trọng trong đánh giá MĐHĐ và có thể giúp cho chẩn đoán LBDHT [82]. Allawi và cộng sự nghiên cứu trên 2 nhóm gồm 27 bệnh nhân Lupus không

có viêm thận và 27 bệnh nhân VTL được chứng minh bằng sinh thiết thận. Nồng độ AnuAb ở nhóm VTL cao hơn nhóm không có viêm thận. AnuAb có tương quan cao với MĐHĐ ($r=0,947$, $p<0,001$) và cao hơn mức độ tương quan của Anti-dsDNA ($r=0,560$, $p=0,002$) [101]. Cả AnuAb và AC1qAb đều có liên quan với hoạt động bệnh Lupus [102]. Bizzano cũng nhận thấy AnuAb và AC1qAb có giá trị hỗ trợ chẩn đoán cũng như theo dõi MĐHĐ trong trường hợp Anti-dsDNA âm tính [103].

Như vậy, AnuAb và AC1qAb đều là những dấu ấn miễn dịch có tiềm năng trong đánh giá MĐHĐ, hứa hẹn có thể bổ sung vào các dấu ấn sinh học giúp theo dõi bệnh LBDHT.

1.6.3. Vai trò trong đánh giá tổn thương thận

Để tránh phải sinh thiết thận nhiều lần, các dấu ấn sinh học như độ thanh thải creatinin, protein niệu, tế bào niệu, C3, C4, creatinin máu và Anti-dsDNA đã được sử dụng nhiều thập kỷ qua để theo dõi sự khởi phát, diễn biến, mức độ nặng của VTL. Người ta đã tách được Anti-Sm từ IC ở cầu thận bệnh nhân viêm thận Lupus, gợi ý chúng có thể là tác nhân gây tổn thương thận [87]. Anti-Sm và Anti-dsDNA được cho là có vai trò trong sinh bệnh thận nhưng cũng có khi âm tính ngay cả trong trường hợp VTL nặng [104]. Đa số nghiên cứu nhận thấy bệnh nhân có Anti-dsDNA dương tính, tồn tại và nồng độ tăng cao có nguy cơ VTL [86],[88],[93]. Tuy nhiên tương quan giữa Anti-dsDNA và VTL cũng không hoàn toàn chính xác, một số bệnh nhân VTL hoạt động lại có Anti-dsDNA âm tính, trong khi một số bệnh nhân có nồng độ kháng thể này cao liên tục nhưng lại không kèm tổn thương thận [4]. Anti-dsDNA âm tính cũng không loại trừ được viêm thận [105]. Do vậy, các nhà nghiên cứu vẫn đang tìm kiếm những dấu ấn nhạy và đặc hiệu hơn để chẩn đoán và theo dõi bệnh thận, nâng cao hiệu quả điều trị các đợt VT tiến triển.

Đa số các nghiên cứu hiện nay vẫn đánh giá đợt tiến triển VT dựa trên sự thay đổi hồng cầu niệu, protein niệu, chức năng thận suy giảm trong khi đó

tiêu chuẩn vàng chẩn đoán hoạt động bệnh thận thể hiện trên sinh thiết thận. AnuAb được cho là có giá trị trong chẩn đoán và đánh giá MĐHĐ trong viêm thận hoạt động [91]. Theo Min, AnuAb có thể đóng vai trò như một dấu ấn nhạy cảm cho sự liên quan của thận khi không có Anti-dsDNA [106]. Manson nhận thấy nồng độ AnuAb tương quan thuận với Anti-dsDNA và cùng giảm sau khi VT được điều trị thuyên giảm [107]. Bên cạnh đó, người ta thấy AC1qAb là TKT đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh VTL. Nồng độ AC1qAb loại IgG được phát hiện tăng vào 6 tháng trước khi xuất hiện dấu hiệu thận trên lâm sàng [108]. Tác giả Chi nhận thấy nồng độ bổ thể C1q thường giảm và AC1qAb thường tăng ở bệnh nhân VTL hoạt động [6]. Đặc biệt, sự vắng mặt AC1qAb mang giá trị tiên đoán âm tính đối với sự phát triển của VTL gần như 100%. AC1qAb kết hợp đồng thời với Anti-dsDNA và bổ thể thấp là liên quan huyết thanh mạnh nhất gợi ý sự xuất hiện viêm thận [108].

AnuAb và AC1qAb là những dấu ấn miễn dịch tiềm năng có giá trị dự báo VTL.

1.6.4. Những tồn tại của nghiên cứu kháng thể kháng nucleosome và C1q

AnuAb được đánh giá là một dấu ấn có giá trị, liên quan với MĐHĐ và các đợt tiến triển bệnh trong LBDHT. Cozzani cho rằng AnuAb có lẽ tốt hơn trong dự đoán đợt tiến triển bệnh trên những bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng thềm lặng [89]. Kết quả các nghiên cứu về giá trị tiên lượng của AnuAb, đặc biệt trong trường hợp có VTL vẫn còn mâu thuẫn. AnuAb được phát hiện ở cả những bệnh nhân không bị suy thận, trong khi AnuAb loại IgG3 có liên quan đến VTL [51]. Tần suất AnuAb cao ở cả hai nhóm có hay không có VT nên hạn chế trong phân biệt hai dưới nhóm này và mối liên quan với biểu hiện lâm sàng của chúng dường như chưa rõ ràng.

AC1qAb được kỳ vọng có thể đánh giá mức độ tổn thương thận, dự báo đợt tiến triển VT. Hiện vẫn chưa có lời giải thích rõ ràng nào cho các kết

quả khác nhau về sự kết hợp giữa lâm sàng Lupus và AC1qAb. Đa số tác giả cho rằng AC1qAb là dấu ấn miễn dịch không xâm lấn hữu ích, nhạy cảm, đặc hiệu cao, đặc biệt khi kết hợp với Anti-dsDNA để chẩn đoán VTL [89]. Theo Kabeerdoss, AC1qAb là cần thiết nhưng không đủ cho sự phát triển bệnh VTL tăng nhanh [109]. Nồng độ AC1qAb tăng đáng kể ở VTL hoạt động so với không hoạt động. Nồng độ AC1qAb cao có thể tiên đoán sự phát triển VTL nhưng hiệu quả đánh giá không cao hơn đáng kể so với Anti-dsDNA và bổ thể. Tuy nhiên, AC1qAb lại có giá trị dự báo âm tính cao với bệnh thận nặng, có thể hữu ích cho tiên lượng bệnh nhân LBDHT [4]. Không giống như mối tương quan thuận giữa AC1qAb với MĐHĐ, sự kết hợp AC1qAb với VTL vẫn còn tranh cãi trong các nghiên cứu khi khả năng phân biệt giữa VTL hoạt động và không hoạt động của AC1qAb không đủ để khẳng định khi dương tính, cũng không loại trừ khi âm tính.

Đánh giá MĐHĐ ở trẻ em cũng không hề đơn giản. Chưa có thang điểm đánh giá hoạt động bệnh nào được thống nhất sử dụng trên toàn thế giới cũng như trong tất cả các trường hợp lâm sàng. Các nhà nghiên cứu cũng như lâm sàng phải lựa chọn cách đánh giá phù hợp với mục tiêu của mình. Theo dõi định kỳ các chỉ số hoạt động bệnh được quốc tế chấp nhận như SLEDAI đôi khi cũng không khả thi với tất cả bệnh nhân [110]. Một số quan sát lâm sàng không giải thích được khi có bệnh nhân đang có hoạt động lâm sàng nhưng xét nghiệm lại không thể hiện hoạt động, trong khi có những người có huyết thanh hoạt động thì lâm sàng lại không hoạt động. Trên những bệnh nhân có Anti-dsDNA âm tính, AnuAb và AC1qAb có thể trở nên giá trị hơn. AnuAb, AC1qAb đã được báo cáo là tương quan với MĐHĐ và liên quan với VT trong LBDHT. Tuy nhiên, những dấu ấn này cũng được tìm thấy ở bệnh nhân không có VTL và bệnh nhân Lupus có lâm sàng không hoạt động.

Mặc dù có nhiều báo cáo về AnuAb và aCqA thời gian qua, phần lớn nghiên cứu ở người lớn, trên một số ít bệnh nhân, hơn nữa do tính chất lâm sàng không đồng nhất của bệnh Lupus nên kết quả mâu thuẫn trong các nghiên cứu khác nhau. Kết luận cuối cùng về giá trị của AnuAb và AC1qAb trong LBDHT vẫn cần thời gian để chứng minh, cần được xác nhận trong quần thể lớn hơn và ở các chủng tộc khác nhau. Với những vấn đề còn tồn tại này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá về giá trị của hai TKT AnuAb và AC1qAb với MĐHĐ trong LBDHT trẻ em nói chung và trong một thể bệnh đặc biệt VTL nói riêng.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

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

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán LBDHT theo tiêu chuẩn phân loại SLICC 2012.

- Trẻ em trong độ tuổi: trên 1 tháng , dưới 16 tuổi.

- Gia đình bệnh nhân và trẻ đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

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

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu một loạt ca bệnh.

- Các chỉ tiêu nghiên cứu được thu thập theo một mẫu bệnh án thống nhất.

- Lấy mẫu thuận tiện.

2.2.2. Quy trình nghiên cứu

2.2.2.1. Quy trình lấy bệnh nhân và xét nghiệm

- Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đều được mời tham gia nghiên cứu.

- Các trẻ và gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ tham gia vào quy trình:

Lần 1: Lấy bệnh nhân vào nghiên cứu, thu thập thông tin lâm sàng, xét nghiệm, đánh giá tổn thương thận, tính điểm SLEDAI, định lượng các kháng thể AnuAb, AC1qAb và Anti-dsDNA.

Lần 2: Đánh giá sau lần 1 khoảng 3 tháng về lâm sàng, xét nghiệm, tổn thương thận, tính điểm SLEDAI, định lượng các kháng thể AnuAb, AC1qAb và Anti-dsDNA.

Lần 3: Đánh giá sau lần 1 khoảng 6 tháng về lâm sàng, xét nghiệm, tổn thương thận, tính điểm SLEDAI, định lượng các kháng thể AnuAb, AC1qAb và Anti-dsDNA.

+ Trẻ được chẩn đoán bệnh LBDHT và lấy vào nghiên cứu, được hỏi bệnh, khám lâm sàng, đánh giá MĐHĐ theo thang điểm SLEDAI lần đầu tiên (T0), lần thứ hai (T3) và lần thứ ba (T6).

+ Xét nghiệm máu 3 lần, mỗi lần làm các xét nghiệm huyết học, sinh hóa, định lượng các TKT AnuAb, AC1qAb, Anti-dsDNA cùng chung với mẫu máu làm xét nghiệm sinh hóa định kỳ của bệnh nhân tại ba thời điểm T0, T3, T6 và cùng thời điểm tính điểm SLEDAI.

+ Trẻ được thu thập mỗi lần xét nghiệm 2 ống máu, mỗi ống khoảng 2 ml máu tĩnh mạch, một ống huyết học, một ống sinh hóa. Sau khi thu thập ống sinh hóa, ngay lập tức máu được chuyển về khoa Sinh hóa Bệnh viện Nhi Trung ương để xét nghiệm và tách huyết thanh bằng máy ly tâm để bảo quản.

+ Mẫu máu huyết học để xét nghiệm công thức máu (tổng số bạch cầu, bạch cầu trung tính, bạch cầu Lympho, tiểu cầu), test Coombs.

+ Mẫu máu sinh hóa để định lượng ure, creatinin, protein, albumin, cholesterol, triglycerid, ALT, AST, điện giải đồ, C3, C4.

+ Mẫu máu để định lượng KT là chung với mẫu máu làm xét nghiệm sinh hóa. Huyết thanh được dùng để định lượng các TKT: ANA, Anti-dsDNA, AnuAb và AC1qAb, KT kháng phospholipid.

Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa, định lượng TKT AnuAb và AC1qAb được tiến hành tại Phòng xét nghiệm của Bệnh viện Nhi Trung ương. Các phòng xét nghiệm này đã được công nhận tiêu chuẩn ISO.

2.2.2.2. Kỹ thuật định lượng tự kháng thể

Định lượng TKT AnuAb, AC1qAb và Anti-dsDNA bằng kỹ thuật ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzym). Hóa chất, thuốc thử của hãng Orgentec, Đức.

Các bước phản ứng như sau: TKT có trong các mẫu bệnh phẩm gắn với KN phủ trên bề mặt giếng phản ứng tạo phức hợp KN- KT. Sau khi ủ, tiến hành rửa lần thứ nhất để loại bỏ các phân tử không gắn và gắn không đặc hiệu. Tiếp theo cho thêm KT gắn enzym để phản ứng với phức hợp KN- KT cố định trên bề mặt giếng. Sau khi ủ, rửa lần thứ hai để loại bỏ các KT gắn enzym còn thừa. Thêm cơ chất, enzym xúc tác phản ứng tạo sản phẩm màu. Cường độ màu xanh da trời tạo thành tỷ lệ với nồng độ TKT trong mẫu bệnh phẩm và được đo ở bước sóng 650 nm.

Các bước xét nghiệm:

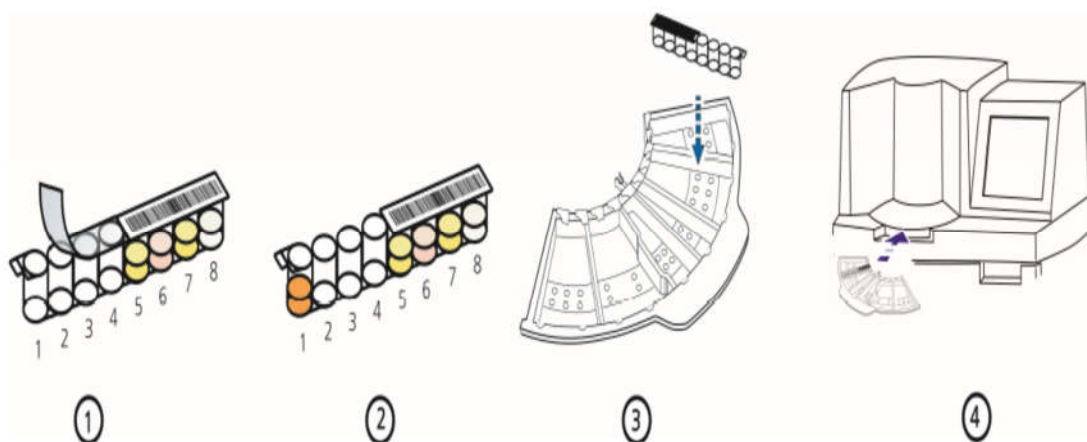
Bước 1: Bóc lá kim loại của các giếng trống từ 1-4 của thanh phản ứng (Alegria Test Strip).

Bước 2: Cho 10 µl huyết thanh vào giếng 1.

Bước 3: Đặt thanh phản ứng vào khay hệ thống.

Bước 4: Đặt khay chứa các thanh phản ứng vào máy Alegria và bật máy.

Tất cả các bước tiếp theo được làm tự động đến khi máy in ra kết quả.



Hình 2.1: Các bước làm xét nghiệm.

Toàn bộ các bước thực hiện quy trình xét nghiệm được tiến hành hoàn toàn tự động trên máy xét nghiệm miễn dịch tự động Alegria, ngoại trừ bước hút 10 μ l mẫu huyết thanh vào giếng đựng bệnh phẩm.

Đặc điểm kỹ thuật của phương pháp:

- Trước mỗi lần chạy máy làm ELISA, chạy mẫu kiểm tra chất lượng máy, nếu kiểm tra chất lượng mẫu dương tính và âm tính nằm trong giới hạn cho phép, tức là máy hoạt động tốt thì được thực hiện xét nghiệm cho bệnh nhân.

- Mỗi test làm xét nghiệm bao gồm đủ các thành phần phản ứng và chứa 2 giếng phản ứng, một cho mẫu bệnh phẩm và một cho vật liệu kiểm tra chất lượng.

- Khoảng tuyến tính của xét nghiệm: 0- 200 U/ mL cho AnuAb và Anti-dsDNA; 0-100 U/mL cho AC1qAb.

- Giá trị bình thường: AnuAb âm tính : 0 đến < 20 U/mL.

AC1qAb âm tính: 0 đến < 10 U/mL.

Anti-dsDNA âm tính: 0 đến < 25 U/mL.

Các TKT AnuAb, AC1qAb và Anti-dsDNA được định lượng bằng máy ELISA tự động ALEGRIA tại Phòng xét nghiệm Khoa Sinh Hóa, Bệnh Viện Nhi Trung ương.

Bệnh nhân được đánh giá các chỉ số nghiên cứu ở 3 thời điểm: T0, T3 và T6. Các chỉ số đánh giá được thảo luận, xác định cùng các bác sỹ chuyên khoa Miễn dịch, chuyên khoa Thận.

2.3. Tiêu chuẩn phân loại SLICC 2012 và thang điểm SLEDAI

2.3.1. Tiêu chuẩn phân loại SLICC 2012

Bệnh nhân có LBDHT nếu [54]:

- Bệnh nhân có bằng chứng sinh thiết thận là VTL với ANA hay Anti-dsDNA.
- Hoặc bệnh nhân có bốn tiêu chuẩn, gồm ít nhất một tiêu chuẩn lâm sàng và một tiêu chuẩn miễn dịch.

Tiêu chuẩn lâm sàng:

- Lupus da cấp hay bán cấp
- Lupus da mạn tính
- Loét miệng / mũi
- Rụng tóc không có sẹo
- Viêm màng hoạt dịch với sưng khớp của hai hay nhiều hơn hoặc đau các khớp kèm cứng khớp buổi sáng
- Viêm thanh mạc
- Thận: protein niệu 24h > 0,5g hay cận hồng cầu
- Thần kinh: co giật, loạn tinh thần, viêm tủy, bệnh thần kinh ngoại biên hay sọ, viêm não
- Thiếu máu tan máu

-Giảm bạch cầu ($<4000/\text{mm}^3$ ít nhất một lần) hay giảm lympho ($<1000/\text{mm}^3$ ít nhất một lần)

Tiêu chuẩn miễn dịch:

-ANA trên giới hạn bình thường

-Anti-dsDNA trên giới hạn bình thường

-Anti-Sm

-KT kháng phospholipid, kháng đông Lupus, test dương tính giả với giang mai, anticardiolipin, anti-b2 glycoprotein

-Bổ thể thấp (C3, C4, CH50)

-Test Coomb trực tiếp dương tính không có kèm thiếu máu huyết tán.

Chỉ cần có 4 / 17 tiêu chuẩn là chẩn đoán dương tính bệnh LBDHT.

2.3.2. Thang điểm SLEDAI

Bệnh nhân được khám, thảo luận, loại trừ các triệu chứng do các nguyên nhân không phải do Lupus, đánh giá MĐHĐ của bệnh LBDHT qua tính điểm SLEDAI cùng các bác sỹ chuyên khoa Miễn dịch và Thận.

Tính điểm MĐHĐ của bệnh LBDHT theo thang điểm SLEDAI.

Bảng 2.1. Thang điểm SLEDAI theo Bombardier và cộng sự, 1992 [65].

Số thứ tự	Dấu hiệu	Điểm	Đánh giá
1	Cơn động kinh	8	Mới xuất hiện. Loại trừ do chuyển hóa, nhiễm trùng, thuốc.
2	Tâm thần	8	Thay đổi hoạt động chức năng bình thường do rối loạn nặng nhận thức (ảo giác, suy nghĩ rời rạc, giảm liên kết thông tin). Loại trừ do ure huyết, thuốc.

3	Triệu chứng tổ chức não	8	Giảm: khả năng định hướng không gian, thời gian, trí nhớ, khả năng tập trung, rối loạn tri giác, nói không mạch lạc, mất ngủ hay ngủ gà. Loại trừ do chuyển hóa, nhiễm trùng, thuốc.
4	Thị giác	8	Viêm thần kinh thị giác, xuất huyết võng mạc, xuất huyết hoặc xuất tiết màng mạch nhãn cầu nặng. Loại trừ do huyết áp, nhiễm trùng, thuốc.
5	Thần kinh sọ não	8	Bệnh lý thần kinh sọ não về vận động, cảm giác mới xuất hiện.
6	Đau đầu Lupus	8	Đau đầu dữ dội, kéo dài, có thể giống migraine, không đáp ứng thuốc giảm đau an thần.
7	Tai biến mạch máu não	8	Mới xuất hiện. Loại trừ do tăng huyết áp, xơ cứng động mạch.
8	Viêm mạch	8	Có những vùng loét, hoại tử, nhồi máu quanh móng, xuất huyết mảnh vụn. Kháng định viêm mạch bằng sinh thiết hay chụp mạch.
9	Viêm khớp	4	>2 khớp có biểu hiện đau và dấu hiệu viêm
10	Viêm cơ	4	Cơ đau hoặc yếu kết hợp tăng creatine phosphokinase hay điện cơ đồ thay đổi hay sinh thiết có viêm cơ.
11	Trụ niệu	4	Trụ hồng cầu, trụ hạt
12	Tiểu máu	4	>5 hồng cầu/vi trường. Loại trừ do sỏi, nhiễm trùng hay nguyên nhân khác.

13	Protein niệu	4	>0,5g/24h, mới xuất hiện
14	Tiểu mủ	4	>5 bạch cầu/vi trường, loại trừ do nhiễm trùng
15	Ban cánh bướm mới	2	Ban mới xuất hiện hoặc tái phát
16	Loét niêm mạc	2	Loét miệng mới hoặc tái phát
17	Rụng tóc	2	Rụng tóc mới xuất hiện hay tái phát, mảng bất thường hay lan tỏa.
18	Viêm màng phổi	2	Đau màng phổi với tiếng cọ màng phổi, tràn dịch màng phổi, dày màng phổi.
19	Viêm màng ngoài tim	2	Đau màng tim với tiếng cọ màng tim hay tràn dịch màng ngoài tim. Kháng định bởi điện tâm đồ hay siêu âm tim.
20	Giảm bổ thể	2	Giảm CH 50, C3, C4 (dưới giá trị thấp của bình thường)
21	Tăng Anti-dsDNA	2	Tăng hơn giá trị trên của giới hạn bình thường của test
22	Sốt	1	>38°C. Loại trừ do nhiễm trùng.
23	Giảm tiểu cầu	1	<100 000/mm ³
24	Giảm bạch cầu	1	<3 000/mm ³ . Loại trừ do thuốc.
	Cộng điểm	105	

Điểm SLEDAI thể hiện mức độ hoạt động của bệnh LBDHT, được chia thành 2 nhóm:

+ Nhóm SLEDAI ≤ 10 : gồm các bệnh nhân có điểm SLEDAI ở mức độ hoạt động nhẹ và trung bình hay không hoạt động.

+ Nhóm SLEDAI > 10 : gồm các bệnh nhân có điểm SLEDAI ở mức độ hoạt động mạnh và rất mạnh.

2.4. Các chỉ số nghiên cứu

Bệnh nhân được đánh giá các chỉ số nghiên cứu ở 3 thời điểm: T0, T3 và T6. Các chỉ số đánh giá được thảo luận, xác định và loại trừ các căn nguyên ngoài Lupus cùng các bác sỹ chuyên khoa Miễn dịch, chuyên khoa Thận.

2.4.1. Các chỉ số nghiên cứu theo mục tiêu 1

➤ Các chỉ số lâm sàng:

- Tuổi khởi phát bệnh (từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên trong tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh LBDHT), tuổi lấy vào nghiên cứu, giới tính (nữ, nam).
- Các triệu chứng lâm sàng khi thăm khám và hỏi bệnh.
 - + Ban cánh bướm : ban dạng dát đỏ ở 2 má và sống mũi
 - + Ban đĩa : ban đỏ hình vòng tròn trên da.
 - + Nhạy cảm ánh sáng: ban đỏ trên da nhiều lên, rõ lên sau tiếp xúc ánh sáng.
 - + Viêm khớp: ít nhất có 2 khớp đau, cứng khớp buổi sáng, sưng khớp.
 - + Sốt : nhiệt độ trên 38 độ C.
 - + Viêm thanh mạc: có hình ảnh tràn dịch màng tim hay tràn dịch màng phổi hay cả hai trên siêu âm.
 - + Biểu hiện thần kinh: cơn co giật, biểu hiện rối loạn tâm thần (được khám chuyên khoa thần kinh, chuyên khoa tâm bệnh đánh giá triệu chứng).
 - + Phù: khu trú ở mặt, chân, tay, ngực, bụng hay toàn thân.
 - + Đái máu đại thể: tiểu ra máu, nước tiểu hồng hay đỏ, để lắng cặn hồng cầu.
 - + Thiếu niệu (lượng nước tiểu trong ngày < 1ml/kg/24h). Thu thập nước tiểu 24h : sáng dậy bỏ lần đi tiểu đầu tiên, sau đó hứng lượng nước tiểu trong ngày đến hết lần tiểu đầu tiên sáng hôm sau.

+ Cao huyết áp (mmHg): khi huyết áp tâm thu và/ hoặc huyết áp tâm trương \geq bách phân vị thứ 95 theo giới, tuổi và chiều cao [111]. Xem Bảng huyết áp trong phần Phụ lục. Đo huyết áp 3 lần ở các thời điểm khác nhau tính trung bình. Sử dụng băng đo huyết áp phù hợp theo tuổi (trẻ nhỏ 1-6 tuổi: băng đo rộng 9 cm, dài 18 cm; thiếu niên 7-16 tuổi: rộng 10 cm, dài 24 cm).

+ GFR < 90 ml/phút/1.73m² da

➤ **Các chỉ số xét nghiệm:**

Công thức máu:

- Thiếu máu: gọi là thiếu máu khi huyết sắc tố giảm dưới giá trị giới hạn theo tuổi và giới theo Tổ chức Y tế Thế giới [112]

6 tháng - < 5 tuổi : < 11 g/dL

5 – 11 tuổi : < 11.5 g/dL

12 -14 tuổi : < 12 g/dL

Nữ > 15 tuổi : < 12 g/dL

Nam > 15 tuổi : < 13 g /dL

- Bạch cầu giảm: gọi là giảm khi $< 4.0 \times 10^9 / l$ (theo tiêu chuẩn SLICC 2012).

- Bạch cầu trung tính giảm: gọi là giảm khi $< 1.5 \times 10^9 / l$ [50].

- Bạch cầu lympho giảm: gọi là giảm khi $< 1.0 \times 10^9 / l$ (theo tiêu chuẩn SLICC 2012).

- Tiểu cầu giảm: gọi là giảm khi tiểu cầu $< 100\ 000 / mm^3$ (theo tiêu chuẩn SLICC 2012).

Sinh hóa máu: được xem như bất thường khi nằm ngoài giới hạn tham chiếu [113].

- Bổ thể C3 gọi là giảm: < 0.8 g/L.

- Bổ thể C4 gọi là giảm khi < 0.12 g/L.

- Ure gọi là tăng khi $> 6,4$ mmol/l
- Creatinin gọi là tăng khi > 88 μ mol/L.
- Protein máu giảm tính theo ngưỡng thận hư: Protein máu gọi là giảm khi < 56 g/L, Albumin máu gọi là giảm khi < 25 g/L.
- Anti-dsDNA dương tính (Pos - positive) khi ≥ 25 U/ml
- AnuAb dương tính khi ≥ 20 U/ml
- AC1qAb dương tính khi ≥ 10 U/ml

Xét nghiệm nước tiểu: có biểu hiện nước tiểu hoạt tính khi có 1 trong các biểu hiện sau [61]:

- Hồng cầu niệu dương tính: từ 1+ trở lên (> 5 hồng cầu/1 vi trường).
- Bạch cầu niệu dương tính: từ 1+ trở lên (> 5 bạch cầu/1 vi trường) và không có nhiễm khuẩn tiết niệu kèm theo.
- Trụ niệu dương tính: là trụ hồng cầu và/hoặc trụ bạch cầu (không có nhiễm khuẩn tiết niệu kèm theo).
- Protein niệu tăng có ý nghĩa dựa trên tỉ lệ protein/creatinin niệu (PCU mg/mmol). Tỷ lệ protein/creatinine niệu trong mẫu nước tiểu ngẫu nhiên được coi tương đương với lượng protein niệu 24h trong LBDHT trẻ em [114].

Mức > 200 mg/mmol là ngưỡng của hội chứng thận hư

Mức > 50 mg/mmol là ngưỡng chẩn đoán VTL.

Mẫu nước tiểu ngẫu nhiên, giữa dòng được đưa vào máy phân tích cận nước tiểu tự động Urised của hãng 77 Elektronika, Hungary. Máy tự động đếm số hồng cầu, bạch cầu trên 100 vi trường và chia ra trung bình số tế bào trên 1 vi trường.

Mức lọc cầu thận: sử dụng công thức Schwartz để ước tính mức lọc cầu thận [115].

$$\text{GFR} = K \times H \text{ (cm)} / \text{Creatinin máu (}\mu\text{mol/l)}$$

< 2 tuổi, đẻ non : K=0,33

< 2 tuổi, đủ tháng : K=0,45

Nữ >2 tuổi : K=0,55

Nam 2-12 tuổi : K=0,55

Nam 13-21 tuổi : K=0,7

GFR giảm khi <90 ml/phút/1.73m² da. Theo KDIGO 2012 (Kidney Disease/Improving Global Outcomes)

➤ **Các hội chứng:**

- Viêm thận Lupus: Chẩn đoán VTL theo tiêu chuẩn của Hội Khớp học Mỹ [61]: chẩn đoán viêm thận khi protein niệu > 0.5g/24h tương đương PCU>50 mg/mmol, và/ hoặc tế bào niệu hoạt tính (hồng cầu niệu dương tính > 5 tế bào/vi trường cô đặc và / hoặc bạch cầu niệu dương tính > 5 tế bào/vi trường cô đặc không kèm nhiễm khuẩn tiết niệu) và/ hoặc trụ niệu (trụ hồng cầu hay trụ bạch cầu không kèm nhiễm khuẩn tiết niệu).
- Thiếu máu tan máu: Chẩn đoán thiếu máu tan máu khi [116]: biểu hiện thiếu máu, có hồng cầu lưới và test Coombs dương tính.
- Hội chứng thận hư: Chẩn đoán HCTH khi [117]: Albumin máu < 25g/L và PCU > 200 mg/mmol.
- Chỉ số tổn thương SLICC/ACR cho thận [83] tính ở thời điểm sau 6 tháng.
 - + GFR < 50% so với trước, chúng tôi lấy mốc để so sánh là giá trị dưới của giá trị GFR trung bình bình thường theo tuổi theo KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) [115]:

> 8 tuần tuổi : $95,7 \pm 21,7$ ml/phút/ $1,73m^2$

2-12 tuổi : $133,0 \pm 27,0$ ml/phút/ $1,73m^2$

Nam 13-21 tuổi : 140 ± 30 ml/phút/ $1,73m^2$

Nữ 13-21 tuổi : 126 ± 22 ml/phút/ $1,73m^2$

+ PCU > 200 mg/mmol

+ Điều trị thay thế thận : thâm phân phúc mạc hay thận nhân tạo.

2.4.2. Các chỉ số nghiên cứu theo mục tiêu 2

- Xét nghiệm kháng thể: Anti-dsDNA, AnuAb, AC1qAb
- Bổ thể C3, C4
- Điểm SLEDAI
- Viêm thận Lupus

2.4.3. Các chỉ số nghiên cứu theo mục tiêu 3

- Các kháng thể: Anti-dsDNA, AnuAb, AC1qAb
- Bổ thể C3, C4
- Điểm SLEDAI
- Viêm thận Lupus
- Hội chứng thận hư
- Phù
- Cao huyết áp
- Creatinin máu tăng
- GFR giảm
- Hồng cầu niệu, bạch cầu niệu, PCU > 200 mg/mmol.
- Tổn thương mô bệnh học thận: nhóm I, II, III, IV, V, VI.

Sinh thiết thận:

+ Chỉ định sinh thiết thận khi: Chẩn đoán VTL

Được sự đồng ý của bố / mẹ và trẻ

+ Kỹ thuật: sinh thiết thận qua da dưới hướng dẫn của siêu âm, do bác sỹ Khoa Thận và Lọc máu thực hiện.

+ Đánh giá tiêu bản sinh thiết thận bởi bác sỹ chuyên khoa giải phẫu bệnh nhi tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

+ Tổn thương hình thái mô bệnh học thận được bác sỹ chuyên khoa giải phẫu bệnh đánh giá theo phân loại ISN/RPS năm 2003 [76]:

Nhóm I: Viêm thận cầu thận tổn thương trung mô tối thiểu

Nhóm II: Viêm thận Lupus tăng sinh gian mạch

Nhóm III: Viêm thận Lupus tăng sinh khu trú

Nhóm IV: Viêm thận Lupus tăng sinh toàn bộ

Nhóm V: Viêm thận Lupus màng

Nhóm VI: Viêm cầu thận xơ hóa tiến triển

- Điểm hoạt động A, điểm mạn tính C.

+ Điểm mức độ hoạt động A: từ 0 đến 24 điểm.

+ Điểm mức độ mạn tính C: từ 0 đến 12 điểm.

2.5. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

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

- Xét nghiệm nghiên cứu: các xét nghiệm công thức máu, xét nghiệm sinh hóa, xét nghiệm định lượng AnuAb và AC1qAb được làm tại phòng xét nghiệm Huyết học và Sinh hóa của Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.6. Phân tích và xử lý số liệu

Nhập số liệu bằng phần mềm EPIDATA 3.0. Các số liệu sau khi thu thập được mã hóa theo mẫu thống nhất và phân tích bằng phần mềm STATA 14.

Đối với biến định tính: mô tả bằng tần suất và tính tỷ lệ phần trăm. Đối với biến định lượng: tính tỷ lệ % dương tính, giá trị trung vị (biến không có phân phối chuẩn), giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn (biến có phân phối chuẩn).

Các biến phân loại được phân tích bằng kiểm định Chi bình phương hoặc kiểm định chính xác Fisher khi giá trị kỳ vọng nhỏ hơn 5. So sánh các tỷ lệ lặp lại bằng kiểm định khi bình phương McNemar.

Các biến liên tục được phân tích bằng kiểm định Mann-Whitney để so sánh trung vị giữa các nhóm với biến định lượng không tuân theo phân phối chuẩn. Kiểm định ANOVA Kruskal-Wallis để so sánh nhiều hơn 2 trung vị của các nhóm là biến định lượng không tuân theo phân phối chuẩn. So sánh trung vị lặp lại bằng kiểm định dấu hạng Wilcoxon.

Thực hiện kiểm định test t không ghép cặp và test ANOVA một chiều để so sánh trung bình giữa các nhóm với biến định lượng tuân theo phân phối chuẩn.

Tìm mối tương quan giữa các biến bằng hệ số tương quan Spearman với các biến không tuân theo phân phối chuẩn.

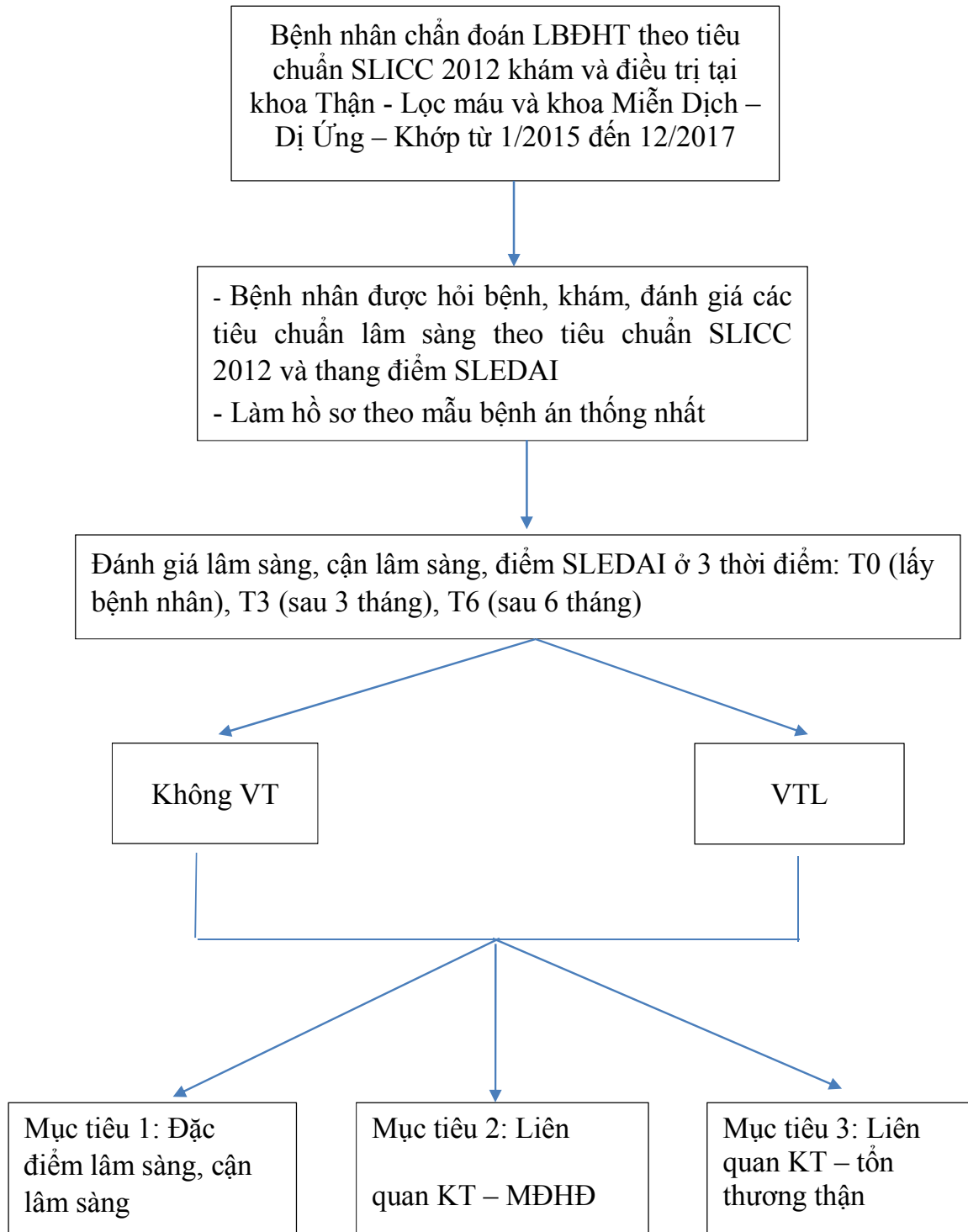
Đường cong ROC được sử dụng để tìm ra điểm cắt có giá trị tốt nhất của biến định lượng.

$P < 0,05$ là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

2.7. Vấn đề y đức

Bệnh nhân và gia đình bệnh nhân được giới thiệu, giải thích, đọc tờ thông tin về nghiên cứu, chấp nhận và tự nguyện tham gia vào nghiên cứu, ký biên bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu. Thông tin nghiên cứu được bảo mật, chỉ phục vụ cho nghiên cứu. Đề tài đã được thông qua Hội đồng y đức của Bệnh viện Nhi Trung ương.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

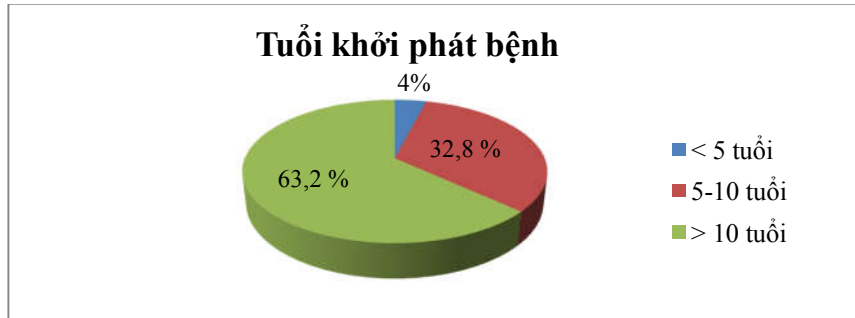
3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

3.1.1. Tuổi khởi phát bệnh

Tuổi khởi phát bệnh trung bình là: $10,52 \pm 2,91$ tuổi.

Tuổi lấy vào nghiên cứu trung bình: $10,83 \pm 2,88$ tuổi.

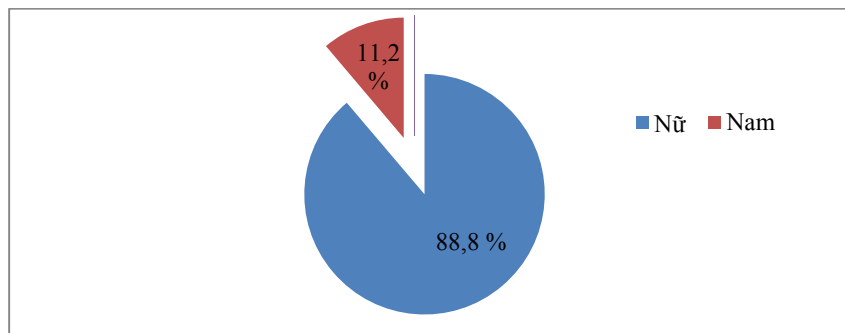
3.1.2. Phân bố bệnh nhân theo tuổi khởi phát bệnh



Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân theo tuổi khởi phát bệnh

Nhận xét: LBDHT hay gặp nhất ở nhóm trẻ trên 10 tuổi, chiếm tỷ lệ 63,2%. Nhóm trẻ dưới 5 tuổi ít gặp, chỉ chiếm 4%.

3.1.3. Phân bố bệnh nhân theo giới

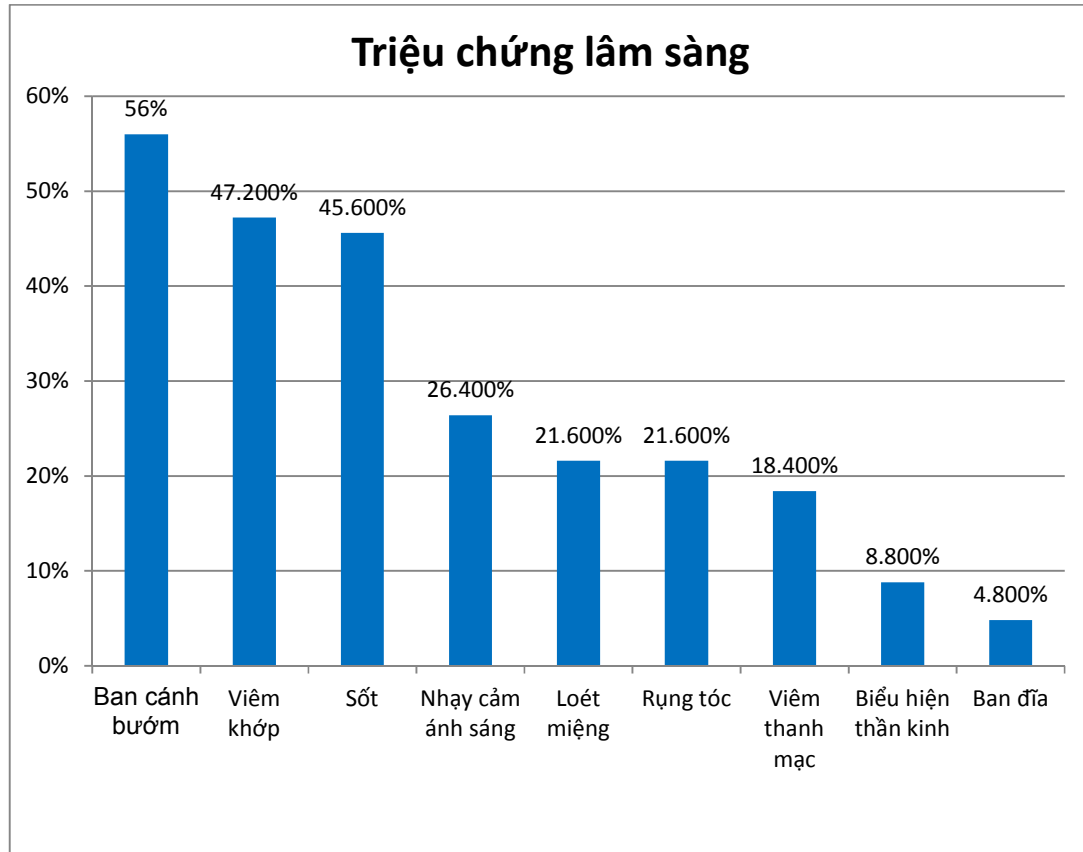


Biểu đồ 3.2: Phân bố bệnh nhân theo giới

Nhận xét: LBDHT hay gặp ở trẻ nữ nhiều hơn trẻ nam với tỷ lệ trẻ nữ là 88,8% và trẻ nam là 11,2%. Tỷ lệ nữ/nam là 7,9/1.

3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh Lupus ban đỏ hệ thống

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng



Biểu đồ 3.3: Đặc điểm lâm sàng chung bệnh Lupus

Nhận xét: Các triệu chứng lâm sàng chung hay gặp nhất là ban cánh bướm 56%, viêm khớp 47,2% và sốt 45,6%.

Bảng 3.1: Đặc điểm lâm sàng theo nhóm VTL và không VT

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

Nhận xét: Triệu chứng lâm sàng hay gặp ở hai nhóm VTL và không VT gần tương tự nhau. Nhóm không VT có tỷ lệ sốt cao hơn nhóm VTL, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

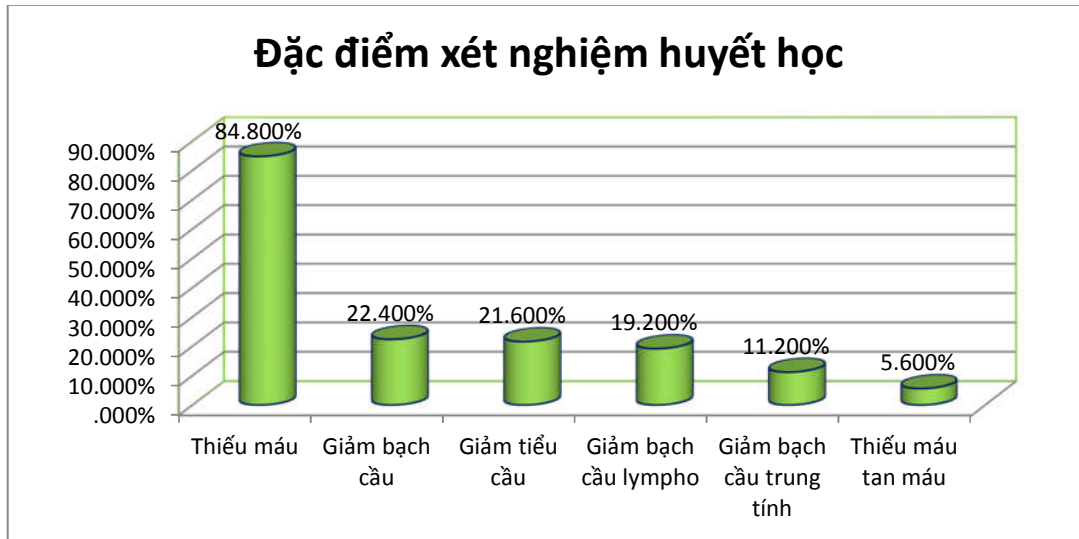
Bảng 3.2: Đặc điểm lâm sàng của nhóm viêm thận Lupus

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

Nhận xét: Phù là triệu chứng lâm sàng tổn thương thận hay gặp nhất ở bệnh nhi viêm thận Lupus chiếm 58,6%.

3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

3.2.2.1. Đặc điểm xét nghiệm huyết học



Biểu đồ 3.4: Đặc điểm xét nghiệm huyết học chung

Nhận xét: Biến đổi huyết học hay gặp ở hầu hết bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống là thiếu máu chiếm 84,8%.

Bảng 3.3: Đặc điểm xét nghiệm huyết học hai nhóm VTL và không VT

Đặc điểm	VTL n=99 (100%)	Không VT n= 26 (100%)	P
Thiếu máu	85 (85,9)	21 (80,8)	0,52
Bạch cầu trung tính giảm	11 (11,1)	3 (11,5)	0,95
Bạch cầu giảm	22 (22,2)	6 (23,1)	0,926
Lympho giảm	19 (19,2)	5 (19,2)	0,99
Tiểu cầu giảm	21 (21,2)	6 (23,1)	0,837
Thiếu máu tan máu	3 (0,03)	4 (15,4)	0,03

Nhận xét: Biến đổi huyết học của nhóm VTL và không VT tương tự nhau. Nhóm không VT có tỷ lệ thiếu máu tan máu cao hơn nhóm VTL, <0,05.

3.2.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm viêm thận Lupus

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

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

Nhận xét: Các rối loạn xét nghiệm hay gặp là creatinin máu tăng 56,6%, hồng cầu niệu dương tính 56,6%, bạch cầu niệu dương tính 64,2%, PCU tăng ngưỡng thận hư 67,9%. Hội chứng thận hư chiếm 41,5%.

Chỉ số tổn thương SLICC/ACR thận: trong số 99 bệnh nhân VTL, có 70 bệnh nhân VTL được đánh giá chỉ số tổn thương SLICC/ACR thận sau 6 tháng, chỉ có 13 bệnh nhân có điểm tổn thương thận tồn tại sau 6 tháng, còn lại không có điểm tổn thương thận hay đã phục hồi trước thời điểm 6 tháng. Chỉ số tổn thương SLICC/ACR thận sau 6 tháng trung bình là $0,34 \pm 0,83$ điểm (dao động 0-3), (n=70).

3.3. Liên quan giữa các tự kháng thể với mức độ hoạt động bệnh Lupus

3.3.1. Liên quan giữa AnuAb và AC1qAb với các dấu ấn miễn dịch khác

Bảng 3.5: Liên quan giữa AnuAb và AC1qAb với Anti-dsDNA, n=125

Kháng thể		AnuAb			AC1qAb		
		Pos n=114 (100%)	Neg n=11 (100%)	p	Pos n=84 (100%)	Neg N=41 (100%)	p
Anti-dsDNA	Pos	97 (85,09)	6 (54,55)	0,034	75 (89,29)	28 (68,29)	0,008
	Neg	17 (14,91)	5 (45,45)		9 (10,71)	13 (31,71)	

Nhận xét: Tỷ lệ dương tính AnuAb và AC1qAb đều liên quan với sự dương tính của Anti-dsDNA có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là <0,05 và <0,01.

Bảng 3.6: Liên quan giữa AnuAb và AC1qAb với bổ thể, n=125

Dấu ấn Miễn dịch		AnuAb			AC1qAb		
		Pos	Neg	p	Pos	Neg	p
C3 thấp	Có	104	9	0,312	81	32	0,001
	Không	10	2		3	9	
	Tổng	114	11		84	41	
C4 thấp	Có	106	7	0,002	82	31	0,000
	Không	8	4		2	10	
	Tổng	114	11		84	41	

Nhận xét: Tỷ lệ AnuAb dương tính có liên quan với nồng độ C4 thấp với $p < 0,01$; còn tỷ lệ AC1qAb dương tính liên quan với cả C3 và C4 thấp với p lần lượt =0,001 và <0,001.

Bảng 3.7: Tương quan giữa AnuAb với các dấu ấn miễn dịch khác

Dấu ấn miễn dịch	AnuAb	
	r	p
Anti-dsDNA	0,49	0,0000
AC1qA	0,31	0,0005
C3	-0,23	0,009
C4	-0,25	0,0055

Nhận xét: Ở tất cả bệnh nhân: nồng độ AnuAb tương quan thuận với Anti-dsDNA ($r= 0,49$, $p<0,0001$), với AC1qAb ($r=0,31$, $p<0,001$) và tương quan nghịch yếu với C3, C4.

Bảng 3.8: Tương quan giữa AC1qAb với các dấu ấn miễn dịch khác

Dấu ấn miễn dịch	AC1qAb	
	r	p
Anti-dsDNA	0,38	0,0000
C3	-0,457	0,0000
C4	-0,354	0,0001

Nhận xét: Ở tất cả bệnh nhân: nồng độ AC1qAb tương quan thuận với Anti-dsDNA ($r=0,38$, $p<0,0001$) và tương quan nghịch với C3 ($r=-0,457$, $p<0,0001$), C4 ($r=-0,354$, $p=0,0001$).

3.3.2. Điểm SLEDAI trung bình

Bảng 3.9: Điểm SLEDAI trung bình thời điểm T0

Nhóm bệnh nhân	Tất cả bệnh nhân n = 125	VTL n = 99	Không VT n = 26	p
Điểm SLEDAI	16,32±6,02	17,63±5,78	11,35±4,06	<0,001

Nhận xét: Điểm SLEDAI trung bình của nhóm VTL cao hơn nhóm không VT, $p < 0,001$.

3.3.3. Biến đổi các dấu ấn miễn dịch và điểm SLEDAI theo thời gian

Bảng 3.10: Thay đổi tỷ lệ dương tính các dấu ấn miễn dịch theo thời gian

Dấu ấn miễn dịch	T0 n=125(100%)	T3 n=75(100%)	T6 n=72(100%)	p (T0-T3)	p (T3-T6)
AnuAb Pos	114 (91,2)	57 (76)	55 (76,4)	0,013	0,125
AC1qAb Pos	84 (67,2)	36 (48)	24 (33,3)	0,000	0,189
Anti-dsDNA Pos	103 (82,4)	50 (66,7)	54 (75)	0,023	0,754
C3 giảm	113 (90,4)	30 (40)	20 (27,8)	0,000	0,118
C4 giảm	113 (90,4)	33 (44)	27 (37,5)	0,000	0,07

Nhận xét: Tất cả các rối loạn miễn dịch đều gặp với tỷ lệ cao. Tỷ lệ KT dương tính và tỷ lệ bổ thể giảm rõ rệt sau điều trị 3 tháng, có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ các rối loạn này vẫn còn kéo dài đến 6 tháng, không có khác biệt với sau 3 tháng điều trị.

Bảng 3.11: Thay đổi nồng độ của các dấu ấn miễn dịch và điểm SLEDAI theo thời gian

Dấu ấn miễn dịch và SLEDAI	T0 n=125	T3 n=75	T6 n=72	p (T0-T3)	p (T3-T6)
AnuAb(U/ml) trung vị (min-max)	241,9 (5,7-8200)	74,3 (0,6-4200)	63,65 (2,6-5494,4)	0,000	0,018
AC1qAb (U/ml) trung vị (min-max)	14,4 (0,2-992,2)	8,5 (0,8-85,2)	7 (0,8-233,7)	0,000	0,074
Anti-dsDNA(U/ml) trung vị (min-max)	154 (0,1-9143,4)	45,8 (0,1-4200)	66,3 (2,1-4762,2)	0,000	0.816
C3 (g/L) trung vị (min-max)	0,354 (0,074-1,29)	0,85 (0,23-1,91)	0,92 (0,14-1,82)	0,000	0,218
C4 (g/L) trung vị (min-max)	0,03 (0,001-0,5)	0,131 (0,006-0,55)	0,16 (0,003-0,77)	0,000	0,037
SLEDAI mean±SD (min-max)	16,32±6,02 (2-36)	6,71±3,94 (0-18)	6,42±4,82 (0-26)	0,000	0,654

Nhận xét: Trung vị nồng độ của các KT có xu hướng giảm dần. Trung vị giá trị của các bổ thể tăng lên. Điểm SLEDAI trung bình giảm sau điều trị. Sự khác biệt rõ rệt có ý nghĩa thống kê sau 3 tháng điều trị.

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

Bảng 3.12: Liên quan giữa tỷ lệ kháng thể dương tính với mức độ điểm

SLEDAI

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

Nhận xét: Tỷ lệ AnuAb và AC1qAb dương tính liên quan có ý nghĩa thống kê với mức độ điểm SLEDAI.

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

Bảng 3.13: Liên quan giữa nồng độ các kháng thể với mức độ điểm

SLEDAI ở T0 (n=125)

Kháng thể T0	SLEDAI T0		P
	SLEDAI ≤ 10	SLEDAI > 10	
AnuAb(U/ml) trung vị (min-max)	60,3 (7,5-6888,1)	334,1 (5,7-8200)	0,014
AC1qAb(U/ml) trung vị (min-max)	5,3 (1,7-19)	16,6 (0,2-992,2)	<0,01
Anti-dsDNA(U/ml) trung vị (min-max)	70,1 (5,3-1200)	189,45 (0,1-9143,4)	0,034

Nhận xét: Trung vị nồng độ của tất cả các TKT ở thời điểm T0 trong nhóm bệnh nhân có SLEDAI >10 đều cao hơn so với nhóm bệnh nhân có SLEDAI ≤ 10, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.14: Liên quan giữa nồng độ các kháng thể với mức độ điểm SLEDAI ở T3 (n=75)

Kháng thể T3	SLEDAI T3		p
	SLEDAI ≤ 10	SLEDAI > 10	
AnuAb(U/ml) trung vị (min-max)	59 (0,6 – 4200)	159,8 (30,9 – 1689,2)	0,023
AC1qAb(U/ml) trung vị (min-max)	8,4 (0,8 – 85,2)	15,35 (1,1 – 83,2)	0,155
Anti-dsDNA (U/ml) trung vị (min-max)	33,25 (0,1 – 4200,2)	113,55 (12,5 – 799,5)	0,053

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

Bảng 3.15: Liên quan giữa nồng độ các kháng thể với mức độ điểm SLEDAI ở T6 (n=72)

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

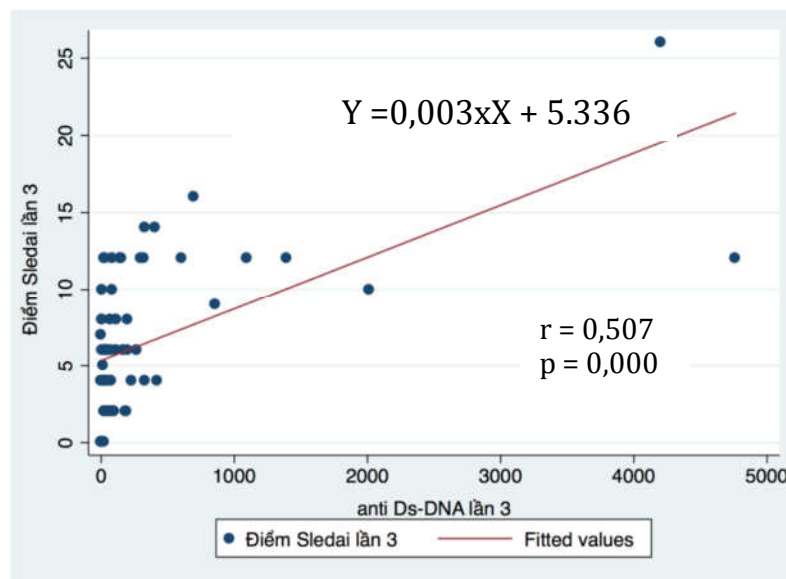
Nhận xét: Trung vị nồng độ của tất cả các TKT ở thời điểm T6 trong nhóm bệnh nhân có SLEDAI > 10 đều cao hơn so với nhóm bệnh nhân có SLEDAI ≤ 10, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Tương quan giữa nồng độ kháng thể với điểm SLEDAI

Bảng 3.16: Tương quan giữa nồng độ các kháng thể với điểm SLEDAI ở các lần xét nghiệm.

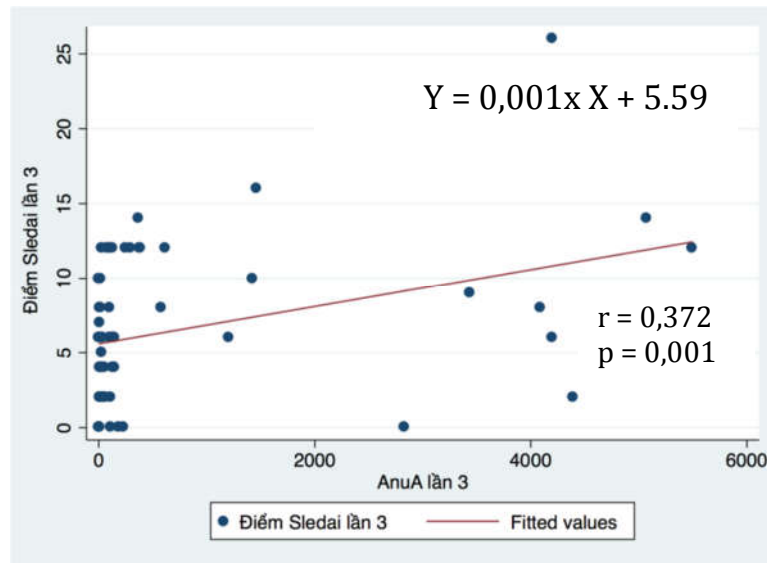
Nồng độ kháng thể T0, T3, T6	SLEDAI					
	T0		T3		T6	
	r	p	r	p	r	p
AnuAb	0,281	0,002	0,328	0,004	0,372	0,001
AC1qA	0,417	0,000	0,262	0,023	0,429	0,000
Anti-dsDNA	0,289	0,001	0,31	0,007	0,507	0,000

Nhận xét: Nồng độ các TKT ở các lần xét nghiệm đều tương quan với điểm SLEDAI ở các mức độ khác nhau.



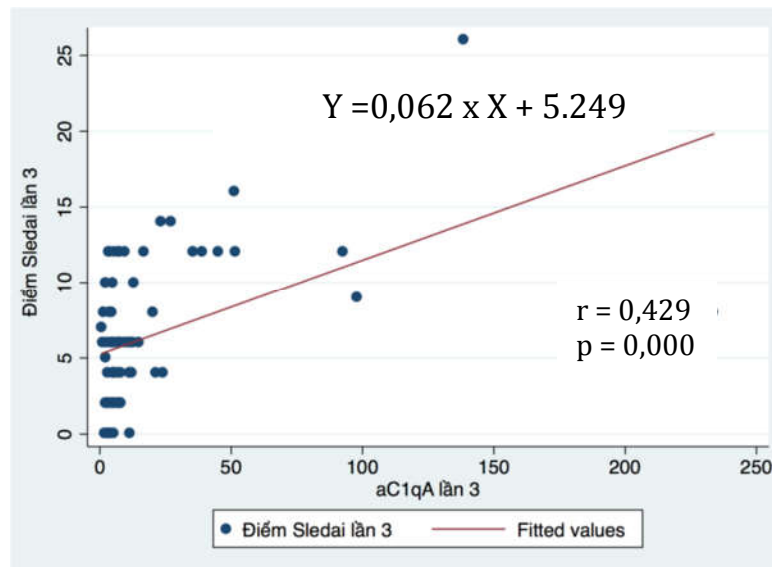
Biểu đồ 3.5: Tương quan giữa Anti-dsDNA và điểm SLEDAI ở thời điểm sau điều trị 6 tháng.

Nhận xét: Nồng độ Anti-dsDNA tương quan thuận với điểm SLEDAI ở thời điểm sau điều trị 6 tháng với $r=0,507$ và $p=0,000$.



Biểu đồ 3.6: Tương quan giữa AnuAb và điểm SLEDAI ở thời điểm sau điều trị 6 tháng.

Nhận xét: Nồng độ AnuAb tương quan thuận với điểm SLEDAI ở thời điểm sau điều trị 6 tháng với $r=0,372$ và $p=0,001$



Biểu đồ 3.7: Tương quan giữa AC1qAb và điểm SLEDAI ở thời điểm sau điều trị 6 tháng.

Nhận xét: Nồng độ AC1qAb tương quan thuận với điểm SLEDAI ở thời điểm sau điều trị 6 tháng với $r=0,429$ và $p<0,001$.

3.4. Liên quan giữa kháng thể với tổn thương thận

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

Bảng 3.17: Liên quan giữa tỷ lệ thay đổi dấu ấn miễn dịch với viêm thận

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

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

Bảng 3.18: Liên quan giữa nồng độ các dấu ấn miễn dịch với viêm thận

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

Nhận xét: Trung vị nồng độ của AC1qAb, C3 và C4 có liên quan với viêm thận Lupus với $p<0,05$; $p<0,001$ và $p<0,05$ lần lượt.

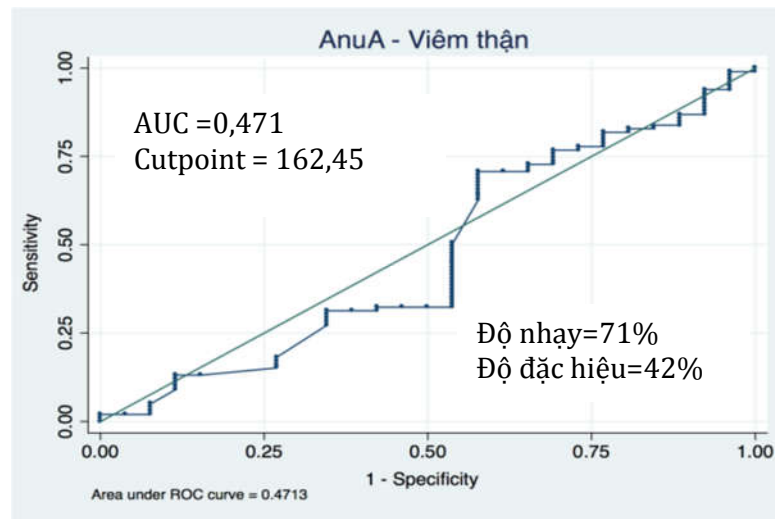
3.4.2. Giá trị chẩn đoán viêm thận của các kháng thể

Bảng 3.19: Độ nhạy, độ đặc hiệu cho chẩn đoán viêm thận của các kháng thể

Kháng thể	VTL	Không VT	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV	
AnuAb	Pos	70	15	70,7%	42,3%	82,4%	27,5%
	Neg	29	11				
AC1qAb	Pos	44	4	44,4%	84,6%	91,7%	28,6%
	Neg	55	22				
Anti-dsDNA	Pos	49	5	49,5%	80,8%	90,7%	29,6%
	Neg	50	21				

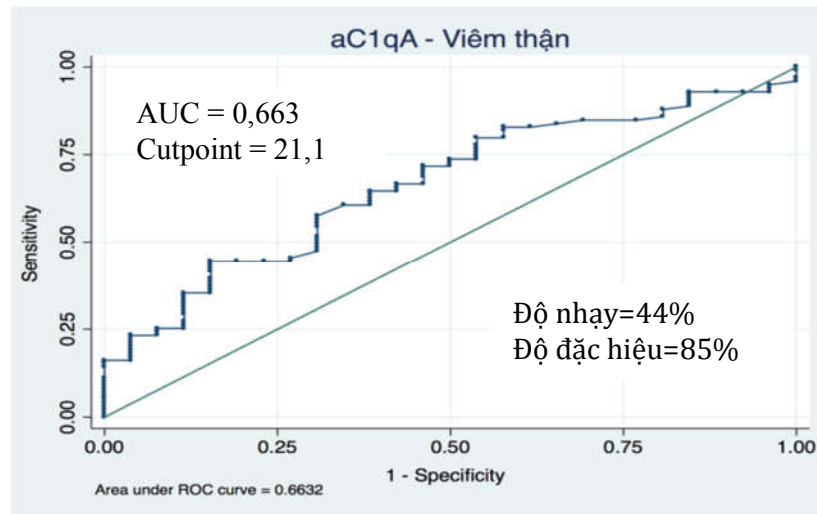
Nhận xét: Độ nhạy chẩn đoán VTL của AnuAb cao hơn AC1qAb và Anti-dsDNA nhưng độ đặc hiệu lại thấp hơn. Độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị dự đoán dương tính (PPV-Positive Predicted Value), giá trị dự đoán âm tính (NPV-Negative Predicted Value) của AC1qAb và Anti-dsDNA gần tương đương nhau.

Diện tích dưới đường cong ROC của các kháng thể



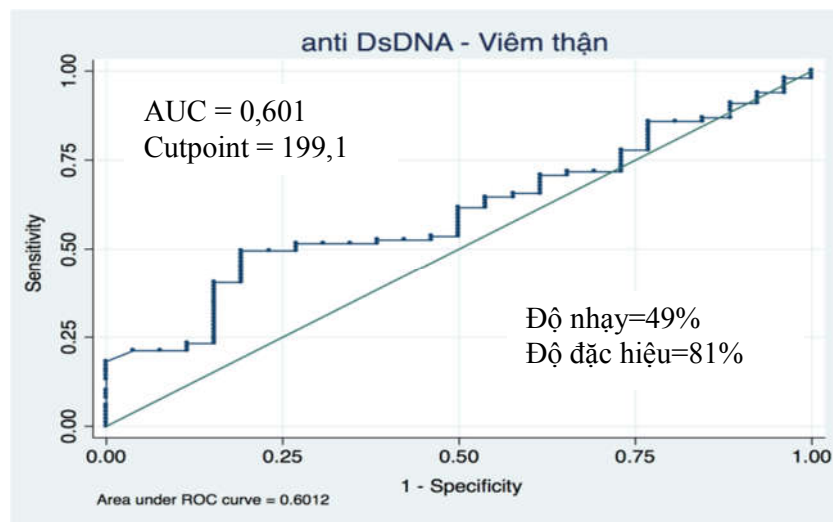
Biểu đồ 3.8: Diện tích dưới đường cong ROC của AnuAb

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của AnuAb thấp = 0,471 ở ngưỡng nồng độ 162,45 U/ml, do đó không có giá trị chẩn đoán viêm thận.



Biểu đồ 3.9: Diện tích dưới đường cong ROC của AC1qAb

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong của AC1qAb là 0,663 ở ngưỡng nồng độ 21,1 U/ml, do vậy có giá trị chẩn đoán viêm thận với độ nhạy là 44% và độ đặc hiệu là 85%.



Biểu đồ 3.10: Diện tích dưới đường cong ROC của Anti-dsDNA

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của Anti-dsDNA là 0,601 ở ngưỡng nồng độ 199,1 U/ml, do đó không có giá trị chẩn đoán viêm thận.

3.4.3. Tổn thương giải phẫu bệnh thận

Biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm viêm thận không được sinh thiết và nhóm có sinh thiết thận

Bảng 3.20: Các nhóm tổn thương giải phẫu bệnh thận (n= 62)

Nhóm tổn thương	Nhóm II	Nhóm III	Nhóm IV	Nhóm V	Tổng
n	5	22	28	7	62
Tỷ lệ %	8,1	35,5	45,2	11,3	100

Nhận xét: Chủ yếu gặp tổn thương thận nhóm III 35,5% và nhóm IV 45,2%. Không gặp nhóm I và VI.

Bảng 3.21: Biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm tổn thương thận

Triệu chứng	Nhóm II n=5(100%)	Nhóm III n=22(100%)	Nhóm IV n=28(100%)	Nhóm V n=7(100%)	p
Phù	1 (20)	14 (63,6)	19 (67,9)	6 (85,7)	0,146
Cao huyết áp	1 (20)	8 (36,4)	12 (42,9)	1 (14,3)	0,514
HCTH	0 (0)	10 (45,5)	17 (60,7)	3 (42,9)	0,091
Creatinin máu tăng	5 (100)	5 (22,7)	18 (64,3)	5 (71,4)	0,003
GFR < 90	1 (20)	6 (27,3)	19 (67,9)	2 (28,6)	0,011
PCU >200	4 (80)	16 (72,7)	27 (96,4)	2 (28,6)	0,001
Hồng cầu niệu	2 (40)	10 (45,5)	25 (89,3)	1 (14,3)	0,002
Bạch cầu niệu	1 (20)	11 (50)	24 (85,7)	2 (28,6)	0,008
AnuAb pos	5 (100)	21 (95,5)	24 (85,7)	6 (85,7)	0,627
AC1qAb pos	4 (80)	18 (81,8)	18 (64,3)	3 (42,9)	0,198
Anti-dsDNA pos	5 (100)	18 (81,8)	23 (82,1)	4 (57,1)	0,335
SLEDAI	18,4±3,2 (14-23)	16,6±4,6 (8-27)	17,6±5,2 (10-31)	13,9±6,8 (2-24)	0,413

Nhận xét: Tỷ lệ các biểu hiện tổn thương thận như creatinin máu tăng, GFR giảm, protein niệu ngưỡng thận hư, hồng cầu niệu, bạch cầu niệu dương tính có liên quan với các loại tổn thương mô bệnh học của thận có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (riêng GFR $p < 0,05$).

Bảng 3.22: Biểu hiện cận lâm sàng của tổn thương thận nhóm III và IV

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

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

Bảng 3.23: Điểm hoạt động và mạn tính của tổn thương thận

Tổn thương thận	Trung vị điểm của nhóm III (n=22)	Trung vị điểm của nhóm IV (n=26)	p
A (trung vị, min, max)	4,5(2-13)	8,5(3-17)	0,005
C (trung vị, min, max)	0(0-5)	1 (0-11)	0,404

Nhận xét: Trung vị điểm hoạt động A của nhóm IV cao hơn nhóm III, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Trung vị điểm mạn tính C của hai nhóm III và IV không có khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.4.4. Liên quan kháng thể với tổn thương thận

Bảng 3.24: Liên quan giữa nồng độ kháng thể với tổn thương thận nhóm III và IV

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

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

Bảng 3.25: Tương quan giữa nồng độ kháng thể với điểm hoạt động và mạn tính của tổn thương thận

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

Nhận xét: Nồng độ các kháng thể đều không tương quan có ý nghĩa thống kê với điểm hoạt động và mạn tính của tổn thương thận.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

4.1.1. Tuổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi khởi phát bệnh trung bình là: $10,52 \pm 2,91$ tuổi (tối thiểu 13 tháng, tối đa 15 tuổi 8 tháng). Phân bố bệnh nhi theo tuổi khởi phát bệnh, hay gặp nhất là nhóm trẻ trên 10 tuổi chiếm 63,2%. Từ 5 đến 10 tuổi chiếm 32,8%. Nhóm trẻ dưới 5 tuổi ít gặp chiếm 4% (Biểu đồ 3.1).

Các nghiên cứu trên trẻ em cho thấy bệnh hay gặp ở lứa tuổi quanh dậy thì. Kết quả của chúng tôi phù hợp với hầu hết các nghiên cứu báo cáo độ tuổi trung bình khởi phát Lupus trẻ em trong khoảng 11-12 tuổi, khá hiếm dưới 5 tuổi [41]. Theo Thái Thiên Nam, tuổi trung bình khởi phát bệnh là 10,53 tuổi, tỷ lệ nữ/nam là 8,3/1 trong nhóm 28 trẻ VTL ở Bệnh viện Nhi Trung ương [118]. Tuổi mắc bệnh trung bình là $10,2 \pm 1,5$ tuổi trong một nhóm trẻ VTL ở Khoa Nhi, Bệnh viện Bạch Mai [119]. Theo Phan Hoàng Yến, trong 53 trường hợp LBDHT có tổn thương thận ở trẻ dưới 15 tuổi tại bệnh viện Nhi Đồng 2, tuổi trung bình là $12,1 \pm 2,3$, nhóm bệnh nhi lớn hơn 10 tuổi chiếm 77%, không có trường hợp nào dưới 5 tuổi [120]. Tuổi bệnh nhân trung bình lúc khởi phát bệnh theo một số tác giả nước ngoài: Andy nghiên cứu trên nhóm trẻ dưới 12 tuổi là $7,94 \pm 2,92$ [121], Rastin ($14,6 \pm 1,6$ năm) [31], Lewandowski (11,5 tuổi) [48], Costagliola ($14,6 \pm 1,6$ năm) [122], Tseng ($13,9 \pm 3,8$ năm) [74]. Heshin-Bekenstem nhận thấy trẻ gái khởi phát bệnh ở giai đoạn 11-13 tuổi có nguy cơ cao nhất bị ảnh hưởng đến chiều cao cuối cùng đạt được [14]. Tỷ lệ hiện mắc LBDHT ở trẻ Đài Loan là 6,3/100000, nữ cao gấp 6,2 lần nam, tỉ lệ này tăng rõ rệt sau 7 tuổi [123].

Tuổi khởi phát bệnh dao động giữa các nghiên cứu có thể do chủng tộc khác nhau. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với tính chất của bệnh Lupus là thường gặp ở tuổi dậy thì.

4.1.2. Giới

Chúng tôi thấy bệnh gặp ưu thế ở nữ đến 88,8%, tỷ lệ nữ/nam= 7,9/1 (Biểu đồ 3.2).

Kết quả của chúng tôi phù hợp với hầu hết các nghiên cứu. Đa số tác giả thấy tỷ lệ ở nữ khoảng 80% [80]. Trong nhóm 32 trẻ viêm thận Lupus ở bệnh viện Bạch Mai, trẻ gái chiếm 88,4% [119]. Một nghiên cứu trên 70 bệnh nhân Lupus từ 2,5 tuổi đến 16 tuổi có tỷ lệ nữ/nam là 7/1 [46]. Trong 40 bệnh nhi LBDHT của Tseng, có tới 35 nữ và 5 nam [74]. 34 bệnh nhân LBDHT từ 10 đến 60 tuổi (9 trẻ <15 tuổi) thì có đến 31 (91,18%) bệnh nhân là nữ giới và chỉ có 3 (8,82%) bệnh nhân là nam giới, tỷ lệ nữ/nam là 10/1 [124]. 89,8% nữ với tỷ lệ nữ/nam là 9/1 trong một nghiên cứu khác trên 244 bệnh nhân viêm thận Lupus ở Thái Lan [125].

Ưu thế bệnh nổi bật ở nữ có thể liên quan đến tác động của hormon sinh dục lên hệ miễn dịch đã được nói đến trong y văn.

4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh Lupus ban đỏ hệ thống

LBDHT là một bệnh tự miễn mạn tính có kiểu hình lâm sàng rất đa dạng, khác nhau giữa các cá thể, thay đổi theo thời gian diễn biến bệnh.

4.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng chung của bệnh LBDHT hay gặp trong nghiên cứu này là ban cánh bướm 56%, viêm khớp 47,2%, sốt không do nhiễm trùng 45,6%. Các biểu hiện ít gặp hơn là nhạy cảm ánh sáng 26,4%, loét miệng và rụng tóc đều chiếm 21,6%, viêm thanh mạc (tràn dịch màng tim hay màng phổi) 18,4%, biểu hiện thần kinh 8,8%, tan máu 5,6% và ban đĩa 4,8% (Biểu đồ 3.3).

Biểu hiện da niêm mạc là triệu chứng phổ biến chiếm 70-75% trong Lupus khởi phát tuổi thiếu niên, trong đó loét miệng chiếm 11,4-37%, hay gặp thứ hai sau ban cánh bướm [126]. Theo Phan Hoàng Yến, tổn thương về huyết học chiếm tỉ lệ cao nhất 70%, cơ xương khớp 33%, và tổn thương thần kinh chiếm tỉ lệ thấp nhất 6% [120]. Trong nhóm bệnh nhân Lupus có tổn thương nội tạng ở Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng, tỷ lệ thiếu máu chiếm đa số 60,24%, sốt 42,46%, rụng tóc 38,35% [127]. Nhiều nghiên cứu cũng nhận thấy viêm khớp là triệu chứng nổi bật hay gặp [74],[80],[124]. Sốt cũng là triệu chứng thường gặp trong Lupus [74]. Thái Thiên Nam nhận thấy các triệu chứng phổ biến là ban cánh bướm 82,1%, nhạy cảm ánh sáng 82,1%, sốt kéo dài 71% và viêm khớp 71,4%[118]. Theo Costagliola, triệu chứng phổ biến là viêm khớp 64%, biểu hiện da 64% (trong đó ban cánh bướm 52%, nhạy cảm ánh sáng 40%); triệu chứng ít gặp hơn là loét niêm mạc 12%, rụng tóc 16%, biểu hiện tâm thần kinh 16% [122]. Phạm Văn Đem gặp ban cánh bướm 43,7%, tổn thương thần kinh trung ương 12,5% [119]. Trong một nghiên cứu của Fonseca trên Lupus thiếu niên, tiêu chuẩn SLICC thường gặp cả ở lần khám đầu tiên và trong 1 năm lần lượt là viêm khớp (71,6% và 84%), tiếp theo là rụng tóc (48,1% và 49,4%), Lupus da cấp tính (32,1% và 65,4%) [128]. Một nghiên cứu khác trên 50 bệnh nhi dưới 12 tuổi lại thấy viêm khớp không hay gặp mà là sốt 94%, phát ban 72%, nhạy cảm ánh sáng 52% và loét miệng 32%, viêm thanh dịch 38%, liên quan đến thần kinh với biểu hiện co giật 26%, thiếu máu tan máu 20%, giảm tiểu cầu 30%, giảm bạch cầu 6% [121].

Đa số nghiên cứu thấy có sự khác biệt đáng kể trong kiểu hình lâm sàng, mức độ nghiêm trọng của bệnh giữa LBDHT khởi phát ở trẻ em và người lớn. Ở trẻ em, tần suất về thận, huyết học và tâm thần kinh cao hơn, trong khi viêm khớp, Lupus da mạn tính thường ở người lớn [122],[49]. Ban cánh bướm gặp ở trẻ em cao hơn trong khi ban đĩa và nhạy cảm ánh sáng ở

người lớn hay gặp hơn [49]. Tác giả Lo lại nhận thấy kiểu hình ở trẻ em thường tương tự như người lớn [129]. Ở nam giới, các triệu chứng thường nghiêm trọng hơn, tiên lượng xấu hơn và hay gặp tổn thương thận. Biểu hiện lâm sàng phổ biến nhất ở nam là viêm thận và ở nữ là viêm khớp [31],[130].

Chúng tôi gặp 79,2% tổng số bệnh nhân là VTL. Trong 99 bệnh nhi VTL, biểu hiện phù chiếm 58,6%, cao huyết áp 37,4%, thiếu niệu 32,3%, đái máu đại thể 18,2% (Bảng 3.2). Đánh giá sự khác biệt lâm sàng chung giữa nhóm VTL và nhóm không VT thấy tỷ lệ sốt trong nhóm không VT cao hơn nhóm VTL, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 3.1). Triệu chứng sốt hay gặp hơn ở nhóm không viêm thận có thể do đây cũng là lý do phải nhập viện điều trị của bệnh nhân nhóm này trong nghiên cứu của chúng tôi nên tỷ lệ dường như cao hơn. Bệnh nhân không VT có triệu chứng lâm sàng nhẹ nhàng hơn và thường điều trị ngoại trú.

Tổn thương thận hay gặp ở LBDHT trẻ em hơn so với người lớn. Theo dõi 25 trẻ LBDHT, số bệnh nhân có tổn thương thận gia tăng đáng kể, từ 36% lúc chẩn đoán đến 72,2% sau 10 năm phát triển bệnh [122]. Biểu hiện tổn thương các cơ quan khác ít gặp hơn như tiêu hóa 10%, tim mạch 10% và triệu chứng thần kinh 6% [120]. Faezi nhận thấy sự tham gia của các cơ quan tim, phổi, huyết học, cơ xương và thần kinh là phổ biến hơn ở bệnh nhân VTL trong khi phát ban hay gặp hơn ở nhóm không có VT [68]. Ayana cũng thấy viêm màng phổi hay gặp ở bệnh nhân VTL hơn nhóm không có VT [131].

Phù là biểu hiện lâm sàng hay gặp nhất ở bệnh nhân VTL của chúng tôi cũng phù hợp với y văn [118],[124],[132]. Theo Mina, tăng huyết áp xảy ra ở 40% trẻ VTL [49]. Đa số bệnh nhân nhập viện trong bệnh cảnh protein niệu ngưỡng thận hư với biểu hiện lâm sàng hay gặp là phù 61,1% và tăng huyết áp 61,1% và HCTH 38,5% [80]. Trong 32 trẻ VTL thì phù chiếm 87,5%, tăng huyết áp 31,2%, bở thể giảm và protein niệu ngưỡng thận hư

gặp 93,7%, đái máu 87,5% [119]. Nghiên cứu trên 144 bệnh nhân từ 2-63 tuổi, trong đó 16,2% trẻ dưới 15 tuổi, triệu chứng gặp thường xuyên là phù 61% và tăng huyết áp 61,1% [80].

Các nghiên cứu cho các tỷ lệ khác nhau có thể do đặc điểm nhóm bệnh nhân khác nhau, ở các giai đoạn bệnh khác nhau và cũng do tính chất lâm sàng đa dạng, phức tạp của LBDHT.

4.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

4.2.2.1. Đặc điểm xét nghiệm huyết học

Chúng tôi gặp tỷ lệ thiếu máu là 84,8%, bạch cầu chung giảm 22,4% trong đó giảm bạch cầu trung tính 11,2% và giảm bạch cầu lympho 19,2% , giảm tiểu cầu 21,6%, thiếu máu tan máu 5,6% (Biểu đồ 3.4). Không có khác biệt về biến đổi huyết học ở 2 nhóm VTL và không VT. Tuy nhiên, tỷ lệ thiếu máu tan máu trong nhóm không VT cao hơn nhóm VTL có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ (Bảng 3.3).

Giảm tế bào máu là biểu hiện phổ biến trong LBDHT. Kết quả hay gặp thiếu máu của chúng tôi tương tự các tác giả khác như Thái Thiên Nam 65% [118], Aleem 63,0% [133]. Tổn thương về huyết học chiếm 70%, trong đó thiếu máu 66%, giảm bạch cầu 15%, giảm tiểu cầu 13% [120]. Trong một nhóm trẻ LBDHT dưới 12 tuổi, thiếu máu tan máu gặp 20%, giảm bạch cầu 6%, giảm tiểu cầu 30% [121]. 70 bệnh nhân LBDHT, tất cả đều bị thiếu máu, thiếu máu tan máu chiếm 16%, giảm tiểu cầu 17%, giảm bạch cầu 10% [46]. 624 bệnh nhân (tuổi trung bình $34,3 \pm 11,9$ tuổi), bất thường huyết học có mặt ở 82,7% bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán, giảm bạch cầu 40,3%, giảm tiểu cầu 10,9% và thiếu máu tan máu 4,6% [133]. Giảm tiểu cầu tự miễn có thể xuất hiện tới 10 năm trước khi Lupus trở nên rõ ràng về mặt lâm sàng. Người ta ước tính 3-15% bệnh nhân bị giảm tiểu cầu tự miễn phát triển thành bệnh Lupus [134].

Khác với chúng tôi, Anaya nhận thấy thiếu máu tan máu hay gặp ở bệnh nhân VTL hơn bệnh nhân không VT [131]. Sự khác biệt này có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi tập trung vào nhóm bệnh nhân phải nhập viện điều trị. Nhóm bệnh nhân không có viêm thận thường triệu chứng nhẹ nhàng, điều trị ngoại trú, chỉ có bệnh nhân có tình trạng lâm sàng nặng như thiếu máu tan máu cấp, thiếu máu nặng phải nhập viện nên tỉ lệ thiếu máu tan máu trong nhóm không có VT cao hơn. Thiếu máu tan máu thường gặp trong Lupus thiếu niên trong một nghiên cứu của Fonseca cả ở lần khám đầu tiên và trong 1 năm là 32,1% và 46,9% [128]. Hwang lại thấy biểu hiện huyết học và miễn dịch tương tự nhau ở cả hai nhóm nam và nữ [130]. Các biểu hiện hay gặp hơn ở nhóm bệnh nhân khởi phát từ nhỏ so với khởi phát ở người lớn là thiếu máu tan máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu chung và giảm bạch cầu lympho [47].

Bạch cầu trung tính là thành phần quan trọng trong cơ chế bệnh sinh Lupus qua quá trình NETosis. Đây có thể là lý do góp phần thúc đẩy giảm bạch cầu đa nhân trung tính bên cạnh việc gây tổn thương cơ quan và rối loạn miễn dịch. Giảm bạch cầu trung tính là phổ biến trong Lupus 47%, giảm bạch cầu lympho 20% [134]. Trong 624 bệnh nhân LBĐHT, bất thường huyết học gặp ở 82,7% bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán. Thiếu máu thường gặp nhất 63,0%, tiếp theo là giảm bạch cầu lympho 40,3%, giảm bạch cầu trung tính 30,0%, giảm tiểu cầu 10,9% và thiếu máu tan máu 4,6% [133].

Nhìn chung thiếu máu là biểu hiện phổ biến, giảm các dòng tế bào máu cũng hay gặp, tỷ lệ khác nhau phụ thuộc vào mẫu nghiên cứu, ở các giai đoạn bệnh khác nhau.

4.2.2.2. Đặc điểm xét nghiệm tổn thương thận

Chúng tôi gặp creatinin máu tăng 60,6%, Albumin máu giảm ở ngưỡng thận hư 48,5%, hồng cầu niệu 60,6%, bạch cầu niệu không có nhiễm trùng 68,7%, trụ niệu 18,2%, hội chứng thận hư 44,4%, GFR giảm 40,4%, protein niệu tăng ngưỡng thận hư 72,7% (Bảng 3.4). Trong số 99 bệnh nhân VTL của chúng tôi, 70 bệnh nhân được đánh giá chỉ số tổn thương SLICC/ACR thận sau 6 tháng, chỉ có 13 bệnh nhân có điểm tổn thương thận tồn tại sau 6 tháng, còn lại không có điểm tổn thương thận hay đã phục hồi trước thời điểm 6 tháng. Chỉ số tổn thương SLICC/ACR thận trung bình của 70 bệnh nhân này là $0,34 \pm 0,83$ điểm (dao động 0-3). Đây chỉ là kết quả sơ bộ sau 6 tháng theo dõi đầu tiên.

Trong 60,6% trường hợp có hồng cầu niệu trong nghiên cứu của chúng tôi, đái máu đại thể ít gặp chiếm 18,2%, còn lại chủ yếu là đái máu vi thể. Đái máu vi thể hay gặp của chúng tôi tương tự các tác giả khác như Nezhad thấy 16% bệnh nhân đái máu đại thể và 75,2% đái máu vi thể [80], Saxena cũng gặp đái máu vi thể ở khoảng 80%, luôn gắn liền với protein niệu, đái máu đại thể ít gặp, một nửa số bệnh nhân VTL có mức lọc cầu thận giảm [45]. Đái máu được tìm thấy nhiều nhất 85% trường hợp trẻ Lupus có tổn thương thận, tiếp theo là protein niệu (75%), phù (60%), tăng huyết áp (49%), hội chứng thận hư (40%) và giảm mức lọc cầu thận 19% [120]. Một nghiên cứu trên 35 bệnh nhân Lupus người lớn ở khoa da liễu cho thấy tổn thương thận cũng hay gặp trong đó 57,14% viêm cầu thận cấp, chỉ có 5,71% hội chứng thận hư, protein niệu 54,3%, hồng cầu niệu 42,85%, bạch cầu niệu 60,0%, trụ niệu 31,43%, creatinin tăng 14,3% [135]. Andy gặp 30% là hội chứng thận hư trong nhóm bệnh nhi dưới 12 tuổi [121]. Tỷ lệ các biểu hiện tổn thương thận dao động giữa các nghiên cứu thể hiện đặc điểm khác nhau của các nhóm nghiên cứu.

Ảnh hưởng của bệnh lên trẻ em là vô cùng lớn vì không chỉ gây tổn thương các cơ quan mà còn ảnh hưởng đến sự tăng trưởng của trẻ. Do vậy cần quá trình theo dõi lâu dài mới đánh giá hết được tổn thương. Các nghiên cứu trên các nhóm bệnh nhân khác nhau cho các chỉ số tổn thương khác nhau. Trong 198 bệnh nhân từ 14-76 tuổi của Rabbani, 23,7% bệnh nhân không có chỉ số tổn thương, 76,3% có ít nhất một mục trong chỉ số tổn thương SLICC/ACR. Điểm chỉ số tổn thương thận trung bình sau 1, 5 và 10 năm lần lượt là 0,16, 0,34 và 0,67 [136]. Với 94 bệnh nhân trên 12 tuổi, Ghazali và cộng sự thấy chỉ số tổn thương SLICC/ACR toàn bộ trung bình ở nhóm khởi phát muộn (khởi phát khi > 49 tuổi) cao hơn nhóm khởi phát sớm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (khởi phát muộn $2,4 \pm 2,1$ so với khởi phát sớm $1,2 \pm 0,9$; $p = 0,001$) [137]. Brunner theo dõi 66 bệnh nhi LBDHT mới được chẩn đoán tối thiểu 6 tháng (thời gian theo dõi trung bình là 3,3 năm), 26/66 bệnh nhân có chỉ số tổn thương, tổng điểm chỉ số tổn thương SLICC/ACR được tính vào cuối thời gian nghiên cứu là 116, điểm trung bình là $1,76 \pm 2,64$ (dao động 0 - 12) [138]. Chỉ số tổn thương SLICC/ACR có giá trị tiên lượng trong LBDHT. Tỷ lệ tử vong trong vòng 10 năm sau khi bị bệnh ở những bệnh nhân có tổn thương thận trong lần đánh giá chỉ số tổn thương SLICC/ACR đầu tiên là 31% so với 13% ở nhóm không bị tổn thương thận sớm ($p < 0,003$) [136].

Các biểu hiện tổn thương thận như phù, hội chứng thận hư, đái máu vi thể là những đặc điểm thường gặp thống nhất trong các nghiên cứu trên thế giới. Đánh giá chỉ số tổn thương cần thời gian, theo dõi lâu dài để có thể đánh giá được tổn thương chính xác vì trẻ em có khả năng hồi phục tốt hơn người lớn.

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

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

4.3.1. Liên quan giữa AnuAb và AC1qAb với các dấu ấn miễn dịch khác

Các dấu ấn miễn dịch thể hiện mức độ hoạt động bệnh đã được sử dụng trong lâm sàng để đánh giá và theo dõi bệnh LBDHT từ lâu như Anti-dsDNA, bổ thể C3, C4, tuy nhiên giá trị còn hạn chế khi nhiều trường hợp không phản ánh được hoạt động bệnh. AnuAb và AC1qAb đang được gợi ý sử dụng như những dấu ấn miễn dịch mới trong đánh giá MĐHĐ.

Liên quan giữa AnuAb và AC1qAb với Anti-dsDNA và bổ thể

Đánh giá mối liên quan của AnuAb và AC1qAb với các dấu ấn miễn dịch cũ, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ AnuAb và AC1qAb dương tính đều liên quan với sự dương tính của Anti-dsDNA có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là $p < 0,05$ và $p < 0,01$ (Bảng 3.6). AC1qAb dương tính liên quan với cả C3 và C4 thấp có ý nghĩa thống kê với p lần lượt $p = 0,001$ và $p < 0,001$. Trong khi đó, AnuAb dương tính chỉ liên quan với C4 thấp có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (Bảng 3.7).

Khả năng có mặt đồng thời các KT AnuAb và AC1qAb cùng với Anti-dsDNA của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới. Tikly, Abdallaa cũng nhận thấy AnuAb liên quan chặt chẽ và hiện diện đồng thời với Anti-dsDNA [24],[82]. AnuAb dường như là dấu ấn nhạy cảm nhất trong LBDHT và hiện diện ngay cả khi không có Anti-dsDNA [51]. Sự có mặt AnuAb trong khi vắng mặt Anti-dsDNA là một dấu hiệu quan trọng gợi ý khả năng AnuAb có thể có ý nghĩa trong chẩn đoán bệnh LBDHT thay thế Anti-dsDNA, từ đó đưa ra quyết định điều trị sớm cho bệnh nhân. Hơn nữa, sự phối hợp cùng dương tính với nhiều KT có thể gợi ý hơn cho chẩn đoán Lupus. Độ đặc hiệu của cả ba KT Anti-dsDNA, AnuAb, AC1qAb đều rất cao cho chẩn đoán LBDHT, đặc biệt AnuAb và AC1qAb lên đến 100% trong nghiên cứu của Jesus và cộng sự [139]. Sự dương tính đồng thời của các kháng thể còn phụ thuộc vào loại tổn thương của bệnh kèm theo, giai đoạn

bệnh hoạt động hay thuyên giảm. Theo Yang và cộng sự, Anti-dsDNA, AnuAb và KT kháng histone đồng thời dương tính hay gặp hơn ở bệnh nhân VTL so với không VT (41% so với 11%, $p < 0,001$). Nồng độ cả ba KT này đều giảm sau khi điều trị bệnh thuyên giảm [140]. Zivkovic cũng thấy tỷ lệ AC1qAb đồng thời dương tính cùng Anti-dsDNA và AnuAb ở bệnh nhân VTL hoạt động cao hơn ở bệnh nhân VTL không hoạt động (77,77% so với 21,74%; $p < 0,01$) [102].

Giảm bổ thể C3, C4 trong máu là biểu hiện của bệnh Lupus hoạt động, nhất là có viêm thận. Thái Thiên Nam nhận thấy giảm nồng độ bổ thể C3 và C4 ở bệnh nhi VTL với tỷ lệ cao 89,3% và 89,3% [118]. Giảm C3 máu cũng gặp ở 65,3% bệnh nhi VTL ở thành phố Hồ Chí Minh [120]. Smykal-Jankowiak cũng tìm thấy mối liên quan với bổ thể của AC1qAb tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Những bệnh nhân có AC1qAb, nồng độ C3 ($p=0,03$) và C4 ($p=0,01$) thấp hơn những bệnh nhân không có AC1qAb [141]. Tác giả Tan còn nhận thấy đặc điểm khác nhau của bổ thể theo loại kháng thể hiện diện. bệnh nhân có AC1qAb dương tính thì nồng độ C3 thấp hơn ($p < 0,001$) so với những KT không phải AC1qAb [142]. Saisoong lại có kết quả khác của chúng tôi khi thấy AnuAb có tương quan nghịch với nồng độ C3 nhưng không tương quan với nồng độ C4 [143]. Kết quả khác nhau có thể do đặc điểm nhóm nghiên cứu ở các giai đoạn bệnh khác nhau nên nồng độ các dấu ấn miễn dịch cũng khác nhau, hơn nữa còn do tính chất miễn dịch đa dạng trong LBDHT.

Như vậy, nhìn chung các KT AnuAb và AC1qAb thường xuất hiện cùng với Anti-dsDNA trong LBDHT và liên quan có ý nghĩa với bổ thể giảm.

Tương quan giữa AnuAb và AC1qAb với các dấu ấn miễn dịch khác

Trong tất cả bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi thấy AnuAb tương quan thuận với Anti-dsDNA ($r= 0,49$, $p < 0,0001$) và AC1qAb ($r=0,31$, $p < 0,001$),

tương quan không có ý nghĩa với C3, C4 (Bảng 3.8); AC1qAb tương quan thuận với Anti-dsDNA ($r=0,38$, $p<0,0001$), tương quan nghịch với C3 ($r=-0,457$, $p<0,0001$) và C4 ($r=-0,354$, $p=0,0001$) (Bảng 3.9).

Tương quan giữa AnuAb và các dấu ấn miễn dịch khác được thấy trong nhiều nghiên cứu với mức độ khác nhau. Saisoong thấy AnuAb tương quan đáng kể với Anti-dsDNA ($r=0,82$, $P<0,0001$), AnuAb tương quan với C3 nhưng không tương quan với C4 [143]. Khác với chúng tôi, AnuAb được tìm thấy tương quan nghịch với cả C3 ($r=-0,37$, $p=0,002$) và C4 ($r=-0,32$, $p=0,018$) theo Abdalla trên 66 bệnh nhân từ 12-66 tuổi với thời gian mắc bệnh từ 1 tháng đến 26 năm [82]. Min cũng nhận thấy AnuAb tương quan mạnh với Anti-dsDNA ($r=0,773$, $P<0,001$), tương quan nghịch với C3 ($r=-0,471$, $P<0,001$) và C4 ($r=-0,360$, $P<0,001$) [106]. Yang tìm thấy mối tương quan thuận giữa AnuAb và Anti-dsDNA ($r=0,709$, $p<0,001$) [140]. Jesus cũng nhận thấy có mối tương quan thuận giữa Anti-dsDNA với cả AC1qAb ($r=0,51$, $P<0,0001$) và AnuAb ($r=0,87$, $P<0,0001$) [139]. Sự khác nhau trong mức độ tương quan phụ thuộc nhiều vào đặc điểm nhóm nghiên cứu và thời điểm làm xét nghiệm trong quá trình diễn biến bệnh.

Nồng độ bổ thể thấp là biểu hiện của bệnh LBDHT hoạt động, đặc biệt là VTL hoạt động và thường liên quan với AC1qAb. Nhiều nghiên cứu cho kết quả thống nhất AC1qAb tương quan thuận với Anti-dsDNA và tương quan âm với C3, C4 ở các mức độ tương quan khác nhau [6],[144],[145]. Giống với kết quả mức độ tương quan của chúng tôi, AC1qAb có mối tương quan nghịch với bổ thể C3 ($r=-0,33$, $p<0,04$), C4 ($r=-0,32$, $p<0,044$) trong một nhóm VTL hoạt động trong nghiên cứu của Abdel Kader [146]. Chi và cộng sự cũng thấy AC1qAb có tương quan thuận tốt với Anti-dsDNA ($r=0,76$) nhưng tương quan nghịch với nồng độ C3 ($r=-0,563$) và C4 ($r=-0,532$) [6]. Mức độ tương quan giữa các dấu ấn miễn dịch thể hiện hoạt động bệnh còn

phụ thuộc tình trạng bệnh LBDHT đang trong trạng thái hoạt động hay không hoạt động. So sánh hai nhóm bệnh nhân cho thấy AC1qAb tương quan thuận với Anti-dsDNA trong VTL hoạt động ($r=0.41$, $P<0.05$) nhưng không tương quan ở bệnh nhân VTL không hoạt động [141].

Như vậy, AnuAb và AC1qAb có liên quan về tỷ lệ dương tính cũng như tương quan nồng độ ở các mức độ khác nhau với các dấu ấn miễn dịch Anti-dsDNA, C3, C4. Sự khác nhau giữa kết quả các nghiên cứu về AnuAb và AC1qAb có thể liên quan đến mẫu bệnh nhân khác nhau, xét nghiệm ở các thời điểm tiến triển bệnh khác nhau, hóa chất xét nghiệm của các hãng khác nhau. Vì tần suất gặp bệnh LBDHT không phải là nhiều nên khó có thể có được nghiên cứu nào hoàn toàn giống nhau về tất cả các đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu, đặc biệt trên đối tượng hoàn toàn là trẻ em. Do vậy, sự kết hợp các dấu ấn miễn dịch để đánh giá MĐHD ở bệnh nhân LBDHT sẽ mang lại kết quả tốt hơn.

4.3.2. Điểm SLEDAI trung bình

Trong thực hành lâm sàng, chỉ số hoạt động bệnh (SLEDAI) được sử dụng để chẩn đoán bệnh LBDHT hoạt động. SLEDAI có độ nhạy và tính đặc hiệu cao. Tuy nhiên, một trong những hạn chế chính của SLEDAI là tương đối phức tạp vì sử dụng nhiều chỉ số lâm sàng và xét nghiệm, chi phí tốn kém và tốn thời gian. Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm SLEDAI trung bình ở thời điểm đầu tiên của tất cả các bệnh nhân là $16,32 \pm 6,02$. Điểm SLEDAI trung bình ở nhóm VTL là $17,63 \pm 5,78$ cao hơn nhóm không VT là $11,35 \pm 4,06$, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (Bảng 3.17).

Rabbani nghiên cứu trên 198 bệnh nhân từ 14-76 tuổi, điểm SLEDAI trung bình khi bệnh xuất hiện là $11,7 \pm 0,4$ (dao động 4-33) [136]. Bệnh nhân nhóm VTL thường có bệnh hoạt động mạnh, biểu hiện lâm sàng nặng nề, do đó điểm SLEDAI trung bình cao hơn nhóm không VT. Kết quả của chúng tôi phù

hợp với nghiên cứu của Tseng khi thấy sự khác biệt giữa điểm SLEDAI của nhóm VTL và không VT có ý nghĩa thống kê (12.00 với 9.73, $p < 0.05$) [74]. Tuy nhiên cũng có tác giả nhận thấy không có khác biệt đáng kể nào về giá trị SLEDAI trung bình giữa bệnh nhân VTL và không VT trong một nghiên cứu trên 85 bệnh nhân LBDHT [147]. Theo Giorgio Costagliola và cộng sự, trẻ LBDHT thường có hoạt động bệnh cao hơn so với người lớn bị Lupus, thường phát triển tổn thương các cơ quan và tiên lượng xấu hơn [122]. Nazri nghiên cứu trên 32 bệnh nhi LBDHT, 56,3% trường hợp SLEDAI ≥ 6 (được coi như Lupus hoạt động) có liên quan có ý nghĩa với các biểu hiện tổn thương thận là bạch cầu niệu nhiều, hồng cầu niệu nhiều và protein niệu cao [148]. Tuy nhiên điểm SLEDAI lại không phải là yếu tố có giá trị tiên lượng tử vong. Theo Listiyono, điểm SLEDAI trung bình cũng như mức độ điểm SLEDAI thể hiện hoạt động bệnh nặng >10 không giá trị tiên lượng tử vong trong nghiên cứu đối chứng trên một nhóm bệnh nhân trên 1 tháng tuổi và dưới 18 tuổi [149].

Các nghiên cứu có những kết quả dao động do đặc điểm bệnh lý diễn biến phức tạp theo thời gian đa dạng khác nhau của mỗi bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu. Theo dõi MĐHĐ giúp nhà lâm sàng đánh giá được mức độ, tình trạng bệnh để có quyết định phác đồ điều trị sớm, phù hợp.

4.3.3. Biến đổi các dấu ấn miễn dịch và điểm SLEDAI theo thời gian

Trong nghiên cứu này, tất cả các rối loạn miễn dịch của bệnh nhân ở thời điểm đầu tiên đều gặp với tỷ lệ khá cao: AnuAb 91,2%, AC1qAb 67,2%, Anti-dsDNA 82,4%, C3 và C4 giảm là 90,4%. Tỷ lệ KT dương tính và tỷ lệ bổ thể thấp giảm rõ rệt sau điều trị 3 tháng, có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ các rối loạn này vẫn còn kéo dài đến 6 tháng nhưng không có sự khác biệt so với thời điểm sau 3 tháng điều trị (Bảng 3.10). Sau điều trị, nồng độ các KT giảm dần, các bổ thể tăng dần và điểm SLEDAI trung bình giảm dần. Sự khác biệt nồng

độ rõ rệt, có ý nghĩa thống kê sau 3 tháng điều trị. Sau 6 tháng điều trị chỉ có AnuAb và C4 tiếp tục thay đổi có ý nghĩa thống kê, còn các dấu ấn miễn dịch còn lại và điểm SLEDAI không thay đổi nhiều (Bảng 3.11).

Tỷ lệ dương tính của các KT AnuAb, AC1qAb và Anti-dsDNA đều khá cao trong nhóm bệnh nhân LBĐHT của chúng tôi chứng tỏ càng nhiều KT cùng dương tính gợi ý khả năng chẩn đoán LBĐHT càng cao. Chúng tôi có 3 trường hợp không dương tính với bất kỳ KT nào. Cả 3 bệnh nhân đều là VTL có sinh thiết thận chứng minh: 2 bệnh nhân cũ đang điều trị ức chế miễn dịch trong đó 1 bệnh nhân tổn thương thận nhóm V phải lọc máu chu kỳ, 1 bệnh nhân mới chẩn đoán có tổn thương thận nhóm IV, xét nghiệm các KT lần 1 âm tính nhưng 2 lần sau tăng cao.

Các tiêu chuẩn miễn dịch trong LBĐHT là những biểu hiện thường gặp với tần suất khác nhau tùy nghiên cứu. Các tiêu chuẩn miễn dịch của SLICC 2012 thường xuyên gặp trong một nghiên cứu trên Lupus thiếu niên cả ở lần khám đầu tiên và sau 1 năm lần lượt là ANA (90,1% và 93,8%), bổ thể máu thấp (45,7% và 50,6%), Anti-dsDNA (35,8% và 53,1%) [128]. Một nghiên cứu khác trên 50 trẻ < 12 tuổi cho thấy 92% ANA dương tính, 80% bổ thể C3/C4 thấp, 52% Anti-dsDNA dương tính [121]. Dường như AnuA đang ngày càng được tìm thấy dương tính nhiều hơn Anti-dsDNA. Sự kết hợp của AnuAb với Anti-dsDNA và sự có mặt AnuAb ở những người Anti-dsDNA âm tính gợi ý cho chẩn đoán LBĐHT. Tỷ lệ gặp AnuAb dương tính cao khoảng 48-80% trong các nghiên cứu [143]. Các KT dương tính là phổ biến trong LBĐHT với Anti-dsDNA 78% và AnuAb 88%; 12% trường hợp có AnuAb dương tính mà Anti-dsDNA âm tính, trong khi chỉ có hai bệnh nhân (4%) với Anti-dsDNA dương tính mà AnuAb âm tính [150]. Trong 66 bệnh nhân LBĐHT ở Ai Cập, AnuAb được tìm thấy ở 72,7%, Anti-dsDNA 53% [82]. 50 bệnh nhân

LBDHT, trong đó 60% là VTL thì ANA dương tính 96%, Anti-dsDNA dương tính 76% và AnuAb dương tính ở 96% bệnh nhân [151].

AC1qAb được tìm thấy trong 34-59% bệnh nhân LBDHT [92]. Nồng độ AC1qAb cao hơn ở bệnh nhân Lupus dưới 35 tuổi [152]. Tần suất AC1qAb ở LBDHT hoạt động cũng như có VT cao hơn so với không hoạt động hay không có VT. AC1qAb ở bệnh nhân LBDHT là 52,6%, trong LBDHT hoạt động 78,4% và VTL cao hơn 85,7% [6]. Theo Orbai, tần suất AC1qAb là 28% (86/308) ở bệnh nhân LBDHT và 45,5% bệnh nhân VTL [152]. Tỷ lệ AC1qAb ở bệnh nhân VTL là 42,7% (93/218) [142], trong 54 bệnh nhân VTL lấy máu ngoại vi tại thời điểm sinh thiết thận thì có đến 79,63% bệnh nhân có AC1qAb dương tính [153]. Nồng độ AnuAb và C3 thay đổi theo MĐHĐ theo thời gian, giảm sau khi điều trị bệnh Lupus thuyên giảm. AnuAb thể hiện sự thay đổi MĐHĐ tốt hơn so với các dấu ấn truyền thống là Anti-dsDNA và C3. 51 bệnh nhân được theo dõi định kỳ trong 14 tháng, AnuAb có mối liên quan thuận vừa phải với MĐHĐ, nồng độ AnuAb và C3 thay đổi đáng kể với sự thay đổi MĐHĐ theo thời gian [150]. Nồng độ AC1qAb giảm sau 6 tháng điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch và corticoid nhưng vẫn ở mức trên bình thường ở 75% bệnh nhân [124]. Theo Li và cộng sự cho rằng, theo dõi sự biến động AnuAb có thể phản ánh những thay đổi trong MĐHĐ chính xác hơn Anti-dsDNA [150].

Thiếu hụt bổ thể từ con đường cổ điển gắn liền với sự phát triển của bệnh LBDHT. C3 là điểm chung, kết nối cả ba con đường trong hoạt hóa bổ thể. C3 giảm thường gặp trong LBDHT, đặc biệt là VTL hoạt động. Nghiên cứu ở trẻ em châu Á, Satirapoj nhận thấy tỷ lệ C3, C4 thấp là 83% và 84% [46]. Nghiên cứu trên 45 trẻ Lupus tại bệnh viện Nhi Đồng I, thành phố Hồ Chí Minh cho thấy điểm SLEDAI trung bình tại thời điểm chẩn đoán bệnh và lấy vào nghiên cứu là 23,8 (SD=11,6). Giá trị cao này do có đến 75% là bệnh

nhân VTL. Sau 6 tháng theo dõi, 15 bệnh nhân đã thuyên giảm hoàn toàn, 5 bệnh nhân thuyên giảm một phần, 6 bệnh ổn định, 3 bệnh tái phát, 3 bệnh tiến triển và 4 bệnh nhân tử vong [154]. Andy đánh giá trên một nhóm bệnh nhi thấy điểm SLEDAI trung bình lúc bắt đầu bị bệnh là 12.54 ± 4.94 , $P= 0.29$, sau 1 năm SLEDAI giảm hơn là 10.02 ± 4.47 , $P= 0.32$ [121]. Theo Gergianaki, nếu không đạt được điểm hoạt động bệnh thấp sau 6 tháng sẽ dẫn đến tích lũy tổn thương trên các cơ quan [155].

Các nghiên cứu khác nhau về tần suất các dấu ấn miễn dịch có thể một phần do sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh nhân, thời gian tiến triển bệnh, sự khác biệt về phương pháp xét nghiệm thương mại được sử dụng và do tính chất miễn dịch đa dạng của bệnh LBDHT.

4.3.4. Liên quan giữa KT với điểm SLEDAI

Bệnh nhân lấy vào nghiên cứu của chúng tôi đa phần là bệnh nhân mới khởi phát bệnh, một số trong đợt bệnh tiến triển phải nhập viện nên điểm SLEDAI thường cao. Tất cả bệnh nhân ở lần đầu lấy vào nghiên cứu không có bệnh nhân nào ở trạng thái không hoạt động. Chỉ sau điều trị 3 tháng và 6 tháng mới có bệnh nhân ở mức không hoạt động. Do vậy, chúng tôi chia mức độ hoạt động bệnh thành hai nhóm: nhóm ≤ 10 (gồm bệnh không hoạt động, hoạt động nhẹ hay vừa) coi như nhóm hoạt động yếu và nhóm > 10 (gồm hoạt động mạnh và rất mạnh) coi như nhóm hoạt động mạnh để số lượng bệnh nhân mỗi nhóm tương đối lớn, khi phân tích có ý nghĩa thống kê. Có tác giả như Nazri lấy mốc 6 điểm phân chia một cách tương đối: điểm SLEDAI < 6 được coi như Lupus không hoạt động, SLEDAI ≥ 6 được coi như Lupus hoạt động [148]. Chúng tôi lựa chọn mốc 10 điểm để chia nhóm giống tác giả Zivkovic [102]. Dựa trên mức độ điểm SLEDAI > 10 thể hiện bệnh LBDHT hoạt động mạnh hay SLEDAI ≤ 10 thể hiện bệnh hoạt động yếu hay không hoạt động để tìm mối liên quan với các kháng thể nghiên cứu.

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

Tỷ lệ dương tính AnuAb luôn liên quan với mức độ điểm SLEDAI (≤ 10 hay > 10) ở cả 3 lần xét nghiệm với $p < 0,05$. Tỷ lệ AC1qAb dương tính liên quan với mức độ điểm SLEDAI ở xét nghiệm lần 1 và lần 3 với $p < 0,01$ trong khi tỷ lệ Anti-dsDNA dương tính không liên quan với mức độ điểm SLEDAI ở cả 3 lần xét nghiệm (Bảng 3.12).

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

Ở lần xét nghiệm đầu tiên (T0), trung vị nồng độ của tất cả các TKT trong nhóm bệnh nhân có MĐHĐ mạnh và rất mạnh (SLEDAI > 10) đều cao hơn so với nhóm bệnh nhân có MĐHĐ nhẹ và trung bình (SLEDAI ≤ 10), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 3.13). Ở lần xét nghiệm thứ 2 (T3), chỉ có trung vị nồng độ AnuAb ở nhóm bệnh nhân có SLEDAI > 10 cao hơn so với nhóm bệnh nhân có SLEDAI ≤ 10 , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. AC1qAb và Anti-dsDNA không có sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân (Bảng 3.14). Ở lần xét nghiệm thứ 3 (T6), trung vị nồng độ của tất cả các TKT trong nhóm bệnh nhân có SLEDAI > 10 đều cao hơn so với nhóm bệnh nhân có SLEDAI ≤ 10 , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (Bảng 3.15).

Tương quan giữa nồng độ các tự kháng thể với điểm SLEDAI

Nồng độ tất cả các TKT ở các lần xét nghiệm đều tương quan với điểm SLEDAI ở các mức độ khác nhau. Mức độ tương quan có ý nghĩa thống kê với AnuAb ở lần 2 ($r=0,328$, $p < 0,01$) và lần 3 ($r=0,372$, $p=0,001$), AC1qAb ở lần 1 ($r=0,417$, $p < 0,001$) và lần 3 ($r=0,429$, $p < 0,001$), Anti-dsDNA ở lần 2 ($r=0,31$, $p < 0,01$) và lần 3 ($r=0,507$, $p < 0,001$) (Bảng 3.16).

Như vậy, theo nghiên cứu của chúng tôi, các TKT liên quan có ý nghĩa với MĐHĐ ở các mức độ khác nhau. AnuAb và AC1qAb đều có liên quan với MĐHĐ ở cả tỷ lệ dương tính kháng thể, nồng độ KT giữa các mức độ

điểm SLEDAI cũng như tương quan giữa nồng độ KT với điểm SLEDAI. Nồng độ Anti-dsDNA liên quan với mức độ điểm SLEDAI và tương quan với điểm SLEDAI.

Nồng độ các kháng thể cao thể hiện tình trạng bệnh hoạt động mạnh, tương ứng với mức độ điểm SLEDAI cao. Nhiều tác giả nhận thấy nồng độ AnuAb liên quan có ý nghĩa với MĐHĐ [24], [82],[143],[144]. Bệnh nhân có AnuAb hay Anti-dsDNA dương tính đều có điểm SLEDAI cao hơn so với những người có KT này âm tính ($p < 0,05$) [24]. Min nhận thấy AnuAb tương quan thuận với điểm SLEDAI với $r = 0,347$, $p < 0,001$ ở tất cả bệnh nhân, trong khi đó có tương quan không đáng kể với $r = 0,009$, $p < 0,024$ trong nhóm bệnh nhân có Anti-dsDNA âm tính [106]. Điều này chứng tỏ Anti-dsDNA dương tính cũng là một kháng thể quan trọng thể hiện bệnh hoạt động. MĐHĐ dường như liên quan đến AnuAb mà không phụ thuộc vào Anti-dsDNA. Theo Saisong, trong 16 bệnh nhân Anti-dsDNA âm tính mà có AnuAb dương tính, có tới 81,3% bệnh nhân ở trạng thái Lupus hoạt động [143]. Bệnh nhân VTL thường có MĐHĐ cao hơn bệnh nhân không có VT. Trong một nghiên cứu trên hai nhóm bệnh nhân từ 16-51 tuổi gồm 27 VTL (được chứng minh bằng sinh thiết) và 27 bệnh nhân không VT, AnuAb có mối tương quan chặt chẽ với MĐHĐ ở cả hai nhóm, nồng độ AnuAb cao ở cả hai nhóm nhưng cao hơn ở nhóm VTL [101]. Cozzani cho rằng AnuAb là một dấu ấn có giá trị dự báo Lupus không hoạt động khi ở nồng độ thấp [89].

Hầu hết các nghiên cứu sử dụng thang điểm SLEDAI đều khẳng định cả hai KT Anti-dsDNA và AnuAb đều có tương quan thuận rõ ràng với MĐHĐ. Tuy nhiên, mức độ tương quan của AnuAb so với Anti-dsDNA có thể mạnh hơn hay yếu hơn tùy nghiên cứu. Nhiều nghiên cứu cho thấy AnuA có tương quan với MĐHĐ tốt hơn Anti-dsDNA [7],[156]. Theo Abdulmajid, AnuAb tương quan mạnh nhất với MĐHĐ, cao hơn Anti-dsDNA. Sau 3

tháng, hệ số tương quan vẫn cao với AnuAb (0,907) trong khi Anti-dsDNA bị mất tương quan này [101]. Nồng độ AnuA ở nhóm 73 bệnh nhân LBDHT từ 15-61 tuổi mới khởi phát bệnh dưới 1 năm theo Simon là 244 ± 88 và có mối tương quan thuận cao nhất với MĐHĐ ($r=0,45$, $P<0.0001$), cao hơn Anti-dsDNA và kháng thể kháng Histone, đặc biệt ở những bệnh nhân âm tính với Anti-dsDNA ($r=0,58$, $p=0,001$) [157]. Một nghiên cứu khác cho thấy có mối tương quan thuận yếu giữa SLEDAI với Anti-dsDNA ($r =0.290$; $p<0,01$), tương quan cao hơn với AnuAb ($r=0,443$; $p<0,001$) và AC1qAb ($r= 0,382$; $p<0,001$) [102]. Khác với các tác giả trên, Saigal nhận thấy Anti-dsDNA và AnuAb đều có tương quan thuận với điểm SLEDAI nhưng hệ số tương quan mạnh hơn với Anti-dsDNA ($r=0.550$) so với AnuAb ($r=0.332$) [90]. Elesawia lại không tìm thấy tương quan có ý nghĩa giữa nồng độ AnuAb (nồng độ trung bình $=70.1 \pm 369.4$ U/ml) và điểm SLEDAI ($p=0,09$) trong 50 bệnh nhân tuổi trung bình 28.3 ± 12.9 , thời gian bị bệnh 5.5 ± 6.02 năm với điểm SLEDAI trung bình là 5 ± 7.8 [151]. Mức độ tương quan khác nhau giữa các tác giả có thể do đặc điểm nhóm nghiên cứu khác nhau cũng như tính chất diễn biến lâm sàng khác nhau của mỗi bệnh nhân LBDHT.

AC1qAb được nhiều tác giả nhận thấy có liên quan chặt chẽ với MĐHĐ. Việc phát hiện cả AC1qAb và Anti-dsDNA dương tính có thể dự đoán bệnh LBDHT hoạt động. Trong một nghiên cứu trên 40 bệnh nhân LBDHT khi tỷ lệ AC1qAb cao hơn đáng kể ở bệnh nhân Lupus hoạt động 78,4% so với không hoạt động 22,7% [6]. Bệnh nhân có AC1qAb dương tính, điểm SLEDAI trung bình cao hơn so với bệnh nhân AC1qAb âm tính ($p<0,001$) [6] cũng như so với những KT khác ($p = 0,012$) [142]. Soliman so sánh hai nhóm bệnh nhân Lupus hoạt động và không hoạt động, trong nhóm Lupus hoạt động, nồng độ trung bình Anti-dsDNA và AC1qAb cao hơn ($P <0,05$), trong khi nồng độ trung bình C3 và C4 thấp hơn ($P <0,05$) [144]. Ở

những bệnh nhân VTL hoạt động, Smykal-Jankowiak cũng thấy tỷ lệ và nồng độ trung bình của Anti-dsDNA và AC1qAb cao hơn đáng kể trong khi lượng C3 và C4 thấp hơn đáng kể so với VTL không hoạt động [141].

Tương quan thuận giữa AC1qAb và SLEDAI cũng được thấy qua nhiều nghiên cứu [153],[144]. Nồng độ AC1qAb tương quan với MĐHĐ ở những bệnh nhân có tham gia của thận và nồng độ cao hơn gợi ý đợt tiến triển thận. Sau điều trị, nồng độ AC1qAb có xu hướng giảm hoặc thậm chí trở nên không thể phát hiện được [108]. Nhiều tác giả cho rằng AC1qAb tương quan mạnh hơn Anti-dsDNA với bệnh thận hoạt động. Nghiên cứu trên 126 bệnh nhân LBDHT trên 17 tuổi liên tiếp vào điều trị, AC1qAb tương quan đáng kể với MĐHĐ nhưng lại không kết hợp với VTL hoạt động [158]. Bock nhận thấy nồng độ AC1qAb tương quan thuận với MĐHĐ ($r=0,43$, $p<0,0001$) trong 52 bệnh nhân Lupus 14-69 tuổi [145]. Điểm SLEDAI tương quan nghịch với bổ thể C3, C4 ở bệnh nhân LBDHT trong nghiên cứu của chúng tôi, tương tự nghiên cứu của Li ($r=-0.535$ và $r=-0.397$), $p<0.05$ [92].

Trong nghiên cứu này, ở nhóm bệnh nhân SLEDAI >10 , tỷ lệ dương tính cũng như nồng độ các dấu ấn miễn dịch cao hơn so với nhóm SLEDAI ≤ 10 . Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Zivkovic khi thấy nhóm có SLEDAI >10 có tỷ lệ dương tính cao hơn của AnuAb (93,75% so với 64,15%; $p <0,01$) và AC1qAb (46,87% so với 22,64%; $p <0,05$), cũng như nồng độ trung bình cao hơn của AnuAb ($107,79 \pm 83,46$ U / ml so với $57,81 \pm 63,15$ U/ml; $p <0,05$), so với nhóm có SLEDAI 0-10 [102]. Nồng độ AC1qAb và Anti-dsDNA cao hơn đáng kể trong VTL hoạt động nhiều so với VTL ít hoạt động. Anti-dsDNA có tương quan thuận với AC1qAb [159]. Sự kết hợp của hai KT này là dấu ấn miễn dịch tiềm năng, không xâm lấn thể hiện hoạt động bệnh và gợi ý khả năng tham gia của thận trong Lupus.

Các dấu ấn miễn dịch AnuAb và AC1qAb thể hiện sự hoạt động của bệnh LBDHT, có liên quan với điểm SLEDAI ở các mức độ khác nhau. Theo dõi các dấu ấn miễn dịch này cho phép đánh giá mức độ bệnh và đáp ứng điều trị. Tỷ lệ cao đồng thời của các TKT có liên quan đến MĐHĐ bệnh có thể là yếu tố gợi ý của tổn thương thận trong LBDHT.

4.4. Liên quan giữa kháng thể với tổn thương thận

VTL là một biến chứng nghiêm trọng của bệnh LBDHT. Chẩn đoán VTL ở lứa tuổi nhỏ hơn, tiên lượng sẽ kém hơn, ảnh hưởng đến tuổi thọ nhiều hơn bất kỳ sự tham gia của hệ thống cơ quan nào khác. Tuổi thọ của bệnh nhân LBDHT có VT giảm 15-24 năm so với bệnh nhân không có VT [48].

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

Chúng tôi thấy tỷ lệ dương tính của AC1qAb và C3 ở nhóm VTL cao hơn nhóm không VT với $p \leq 0,001$ (Bảng 3.19). Trung vị nồng độ AC1qAb của nhóm VTL cao hơn nhóm không VT có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trung vị nồng độ của C3, C4 ở nhóm VTL thấp hơn nhóm không VT có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và $p < 0,05$ lần lượt (Bảng 3.20). Như vậy, tỷ lệ dương tính cũng như nồng độ AC1qAb và bổ thể giảm đều liên quan có ý nghĩa với VT.

Các dấu ấn sinh học như xét nghiệm nước tiểu và máu được sử dụng từ trước đến giờ trong đánh giá tổn thương thận cũng có những hạn chế. Urê và creatinine máu thường ở trong phạm vi bình thường trong LBDHT trẻ em, ngay cả khi đã có tổn thương mô thận. Có những bệnh nhân chỉ có nước tiểu bất thường nhẹ như protein niệu nhẹ hoặc đái máu vi thể nhưng khi sinh thiết thận lại có VTL hoạt động mạnh. Trước một đợt VTL tiến triển, chỉ có 50% bệnh nhân LBDHT có giảm bổ thể hoặc tăng Anti-dsDNA [160]. Do đó cần có các dấu ấn sinh học đánh giá tổn thương thận mạnh hơn, cho chẩn đoán chính xác hơn đợt tiến triển VT và đánh giá được hiệu quả điều trị VTL.

Rất ít TKT được chỉ ra trong sinh bệnh học của LBDHT có liên quan đồng thời đến MĐHĐ cũng như phối hợp với sự phát triển VTL. AnuAb dương như nhạy cảm hơn xét nghiệm Anti-dsDNA trong chẩn đoán LBDHT và làm tăng nguy cơ bị VTL khi tỷ lệ dương tính cũng như nồng độ kháng thể được nhận thấy cao hơn ở bệnh nhân VTL so với bệnh nhân không VT trong nhiều nghiên cứu. Trong 100 bệnh nhân LBDHT 11-70 tuổi, 52% có VTL, Cervera thấy bệnh nhân có AnuAb dương tính thì tỷ lệ VTL cao gấp đôi so với bệnh nhân AnuAb âm tính (58% với 29%, $p < 0,01$) [97]. Abdel Gawad nghiên cứu trên 35 bệnh nhân LBDHT thấy ở bệnh nhân VTL, tỷ lệ AnuAb dương tính cao hơn tỷ lệ Anti-dsDNA dương tính, $p < 0,05$ và nồng độ AnuAb cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân có bệnh thận hoạt động [91]. Tuy nhiên tác giả Elessawia lại thấy nồng độ AnuAb giữa những người bị VT và những người không VT không có sự khác biệt đáng kể trong nghiên cứu trên 50 bệnh nhân LBDHT trong đó 60% có VTL [151]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng chưa tìm thấy mối liên quan giữa AnuAb với viêm thận có thể một phần do nhóm bệnh nhi không có VT của chúng tôi còn ít.

Nhiều nghiên cứu nhận thấy AC1qAb liên quan đến sự tham gia của thận và nồng độ kháng thể đặc biệt tăng cao trước đợt tái phát thận [6], [89],[92],[145], [161]. Stiborová nghiên cứu trên 85 bệnh nhân Lupus thấy tỷ lệ AC1qAb cao hơn ở bệnh nhân VT so với không VT (58,3 so với 39,1%) và cao hơn ở VTL hoạt động so với không hoạt động (73,1 so với 39,1%) [147]. Các tác giả khác cũng thấy nồng độ AC1qAb tăng cao hơn ở bệnh nhân VTL so với không VT [100],[109] và cao hơn ở bệnh nhân VTL hoạt động so với không hoạt động [144],[146]. Bệnh nhân có AC1qAb thì khoảng 50% có nguy cơ phát triển VTL trong mười năm tiếp theo [162]. Do đó cần theo dõi chặt chẽ các triệu chứng về thận để sớm phát hiện sự xuất hiện VT ở những bệnh nhân có AC1qAb.

Tỷ lệ các KT dương tính cao ở bệnh nhân VTL được tìm thấy trong nhiều nghiên cứu. Trong số 921 bệnh nhân VTL, tỷ lệ dương tính của Anti-dsDNA 63,3%, AnuAb 59,8% cao hơn nhóm không có VT (Anti-dsDNA 47,9%, AnuAb 35%) có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$ [140]. Tại thời điểm sinh thiết thận, Moroni thấy sự xuất hiện với tỷ lệ cao của các KT Anti-dsDNA 77,5%, AC1qAb 70,5% và AnuAb 80,3% [163]. Nồng độ AC1qAb cũng cao hơn ở những bệnh nhân VTL hoạt động so với VT không hoạt động. Trong 61 bệnh nhân LBDHT của Stojan, AC1qAb dương tính ở 60% VTL so với 14% không có VT ($p < 0,05$). Nồng độ AC1qAb cao được phát hiện ở 89% VTL hoạt động trong khi VTL không hoạt động là 0% [108].

AC1qAb liên quan có ý nghĩa với VT trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều tác giả. Điều này gợi ý giá trị chẩn đoán VT của AC1qAb ở bệnh nhân LBDHT.

4.4.2. Giá trị chẩn đoán viêm thận của các kháng thể

Độ nhạy chẩn đoán VTL của AnuAb cao hơn AC1qAb và Anti-dsDNA nhưng độ đặc hiệu lại thấp hơn. Độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị dự đoán dương tính (PPV-Positive Predicted Value), giá trị dự đoán âm tính (NPV-Negative Predicted Value) của AC1qAb và Anti-dsDNA gần tương đương nhau. AC1qA có độ nhạy là 44,4%, độ đặc hiệu 84,6%, giá trị dự báo dương 91,7% và giá trị dự báo âm 28,6% (Bảng 3.21).

Chúng tôi tìm khả năng dự đoán VTL của các KT AnuAb, AC1qAb và Anti-dsDNA bằng phân tích đường cong ROC. Phân tích ROC cho thấy diện tích dưới đường biểu diễn ROC (AUC - area under the curve) cho AnuAb là 0,471 (Biểu đồ 3.5), AUC cho AC1qAb là 0,663 (Biểu đồ 3.6), AUC cho Anti-dsDNA là 0,60 (Biểu đồ 3.7). Như vậy chỉ có AC1qAb có giá trị gợi ý chẩn đoán VT trong LBDHT. Giá trị ngưỡng tối ưu cho AC1qAb để dự báo VTL là 21,1 U/ml với độ nhạy 44% và độ đặc hiệu 85%.

AC1qAb được tìm thấy ở bệnh nhân Lupus có biểu hiện thận, liên quan chặt chẽ với sự phát triển của VTL. Người ta thấy bệnh nhân Lupus không có AC1qAb thì khó có khả năng phát triển bệnh thận [6],[164]. Kết quả của chúng tôi tương tự của Orbai khi thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của AC1qAb cho chẩn đoán VTL là 41% và 85% [152]. Kết quả nghiên cứu trên người lớn LBDHT của Nguyễn Hữu Trường cũng phù hợp với kết quả của chúng tôi khi thấy AC1qAb có độ nhạy 33,34%, độ đặc hiệu 85,71% và AUC là 0,669. Mặt khác độ đặc hiệu của Anti-dsDNA khá thấp so với AC1qAb là 39,68%, độ nhạy lại cao hơn 64,18% nên giá trị AUC của Anti-dsDNA là 0,617 [8]. Tác giả Chi nghiên cứu trên 95 bệnh nhân LBDHT, 40 bệnh nhân không phải lupus và 34 người khỏe mạnh, đã tìm thấy giá trị khá cao của AC1qAb cho chẩn đoán VTL về độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương và âm lần lượt là: 85,7%; 66,7%; 60% và 88,9% [6]. Abdel Kader nghiên cứu trên 120 trẻ (gồm 40 trẻ lupus có VTL hoạt động, 40 lupus không có VTL hoạt động và 40 trẻ khỏe), tìm thấy giá trị dự báo VTL của AC1qAb ở mức độ tốt là AUC=0,81, độ nhạy 97,5%, độ đặc hiệu 65%, PPV 74%, NPV 96% với giá trị ngưỡng nồng độ kháng thể là 12 U/ml [146]. Đa số tác giả cho rằng AC1qAb kết hợp với Anti-dsDNA có thể chẩn đoán bệnh thận, dự đoán đợt tiến triển thận ở bệnh nhân LBDHT [89],[144],[147].

Các nghiên cứu có các kết quả khác nhau về giá trị chẩn đoán VT của các kháng thể có thể do mẫu khác nhau, do xét nghiệm kháng thể của các hãng sản xuất khác nhau. Nhìn chung, AC1qAb được đánh giá là một dấu ấn miễn dịch không xâm lấn hữu ích và nhạy cảm cho VT. Giá trị chẩn đoán VT của AC1qAb của chúng tôi chưa cao có thể cần một thiết kế nghiên cứu phù hợp hơn với mục tiêu này.

4.4.3. Tổn thương giải phẫu bệnh thận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 62 bệnh nhân VTL (49,6%) được sinh thiết thận chứng minh chẩn đoán VTL, trong đó nhóm IV hay gặp nhất 45,2%, tiếp theo nhóm III 35,5%, 2 nhóm còn lại ít gặp là nhóm V 11,3% và nhóm II 8,1%. Chúng tôi không gặp nhóm I và nhóm VI (Bảng 3.22). Các biểu hiện creatinin máu tăng, GFR giảm, protein niệu ngưỡng thận hư, hồng cầu niệu, bạch cầu niệu dương tính có liên quan với các loại tổn thương mô bệnh học của thận có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$ (riêng GFR $p < 0,05$) (Bảng 3.23). Tổn thương thận nhóm III và nhóm IV có khác biệt về triệu chứng cận lâm sàng tổn thương thận. Tỷ lệ tăng creatinin máu, giảm GFR, protein niệu ngưỡng thận hư, hồng cầu niệu, bạch cầu niệu ở tổn thương thận nhóm IV cao hơn nhóm III, khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ (Bảng 3.24). Trung vị mức độ hoạt động A của nhóm IV cao hơn nhóm III có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Độ mạn tính C của hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.25). Chúng tôi thấy các biểu hiện tổn thương thận được tìm thấy liên quan với phân loại nhóm tổn thương thận, biểu hiện lâm sàng nặng và khác biệt rõ nhất ở nhóm IV. Tỷ lệ tăng creatinin máu, giảm GFR, protein niệu ngưỡng thận hư, hồng cầu niệu, bạch cầu niệu ở tổn thương thận nhóm IV có giá trị cao nhất.

Hầu hết trẻ em bị VT đều có chức năng thận bình thường mặc dù có hiện diện của VT hoạt động, ngay cả khi có tổn thương thận. Sinh thiết thận cung cấp thông tin về mức độ viêm và tổn thương tích lũy với VT. Các nghiên cứu khác cũng tìm thấy các mối liên quan khác nhau của mô bệnh học với biểu hiện tổn thương thận gặp nhiều nhất ở nhóm IV tương tự kết quả của chúng tôi. Satirapoj thấy các biểu hiện đái máu, GFR, protein niệu, thiếu máu, tăng huyết áp, Anti-dsDNA dương tính đều liên quan đến loại tổn thương hoạt động mạnh nhất là nhóm IV [125]. Trần Văn Vũ không thấy có mối liên quan

giữa triệu chứng phù với các nhóm tổn thương thận nhưng hội chứng thận hư gặp nhiều nhất ở tổn thương thận nhóm IV [132]. Phan Hoàng Yên nghiên cứu trên 53 bệnh nhi LBĐHT có kèm tổn thương thận thấy nhóm IV chiếm tỉ lệ cao nhất (45%), kế đến là nhóm II (25%), nhóm III (20%), nhóm I (6%) và nhóm V ít gặp nhất (4%), không có nhóm VI [120]. Triệu chứng đái máu xuất hiện ở hầu hết các nhóm tổn thương cầu thận, có sự khác biệt về tỉ lệ đái máu giữa các nhóm này với $p=0,035$ và gợi ý tổn thương giải phẫu bệnh thận nhóm nặng (nhóm IV, VI) [132]. GFR trung bình cao nhất trong nhóm II và thấp nhất trong nhóm IV [80]. Huyết áp cao ở 7/34 trường hợp, nhiều nhất ở nhóm IV, tiếp theo là nhóm III, II, V [132]. Protein máu giảm nhiều nhất là nhóm IV (18/34 trường hợp) ($p= 0,033$). Albumin máu giảm có sự khác biệt giữa tổn thương giải phẫu bệnh nhóm nặng và nhóm nhẹ ($p=0,017$) [132]. Creatinin máu trung bình nhóm IV cao hơn nhóm III ($p = 0,0001$) nhưng không có sự khác biệt protein niệu 24 giờ trong một nghiên cứu trên 84 bệnh nhân [165]. Các biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm tổn thương thận liên quan với tổn thương mô học thận được tìm thấy trong nhiều nghiên cứu nhưng nhiều khi lẻ tẻ, không đồng nhất. Do vậy, khó có thể dự đoán chắc chắn được tổn thương mô bệnh học thận dựa trên các thông số lâm sàng và xét nghiệm. Điều này cũng được thể hiện trong kết quả nghiên cứu của Baqui trên một nhóm bệnh nhân Banladesh [124]. Bên cạnh đó, Satirapoj không thấy có sự khác biệt về các biểu hiện ngoài thận giữa các nhóm tổn thương giải phẫu bệnh thận [125].

Viêm thận nhóm I và VI hiếm gặp hơn là điều thường thấy trong y văn. Có thể nhóm I có biểu hiện lâm sàng nhẹ hơn các nhóm khác nên không có tiêu chuẩn sinh thiết thận, hơn nữa hầu hết bệnh nhân VT nhóm VI sẽ tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối nên cũng không có chỉ định sinh thiết thận. Viêm thận nhóm IV là loại phổ biến nhất ở cả trẻ em và người lớn. Tương tự như kết quả

của chúng tôi, tổn thương thận nhóm IV và III hay gặp nhất trong hầu hết các nghiên cứu [46],[48],[74],[165]. 25/29 bệnh nhân VT có sinh thiết thận chứng minh thì 22 trường hợp là VTL loại tăng sinh [74]. Theo Trần Văn Vũ, trong 34 trường hợp LBDHT có tổn thương thận trên sinh thiết: nhóm II 3 trường hợp, nhóm III 8 trường hợp, nhóm IV 22 trường hợp, nhóm VI 1 trường hợp [132]. Trong nghiên cứu hồi cứu 244 bệnh nhân VTL ở Thái Lan, các tác giả nhận thấy tần suất nhóm II 2,9%, nhóm III 15,6%, nhóm IV 66%, nhóm V 17,6% [125]. Nhóm II của chúng tôi tình cờ đều là những bệnh nhân mới chẩn đoán LBDHT nên các triệu chứng có phần râm rộ, nặng nề với tỷ lệ creatinin máu tăng, protein niệu cao, nồng độ KT dương tính cao và điểm SLEDAI trung bình cũng cao nhưng sự khác biệt với các nhóm khác không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên trong nhóm II chúng tôi cũng không gặp trường hợp nào bị HCTH giống như tác giả Satirapoj không thấy có hội chứng thận hư hay protein niệu ngưỡng thận hư ở nhóm này [125].

Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh thông qua các chỉ số hoạt động và chỉ số mạn tính tổn thương mô học thận, chúng tôi thấy chỉ số hoạt động của nhóm IV cao hơn nhóm III với $p < 0,01$, còn chỉ số mạn tính thì không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Phan Hoàng Yên gặp chỉ số hoạt động trung bình là 12,2, cao nhất ở nhóm IV trên một nhóm trẻ VTL [120]. Satirapoj và Trần Văn Vũ nghiên cứu trên người lớn thì thấy bệnh nhân nhóm IV có chỉ số hoạt động và cả chỉ số mạn tính đều cao hơn các nhóm khác [125],[132]. Sự khác biệt này có thể do mẫu của chúng tôi đều là bệnh nhân mới chẩn đoán hay đang đợt bệnh tiến triển nên chỉ số hoạt động thể hiện rõ hơn chỉ số mạn tính.

4.4.4. Liên quan kháng thể với tổn thương thận

Chúng tôi không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa tỷ lệ dương tính các KT với các nhóm tổn thương giải phẫu bệnh thận (Bảng 3.23). Nồng

độ các KT giữa hai nhóm tổn thương giải phẫu bệnh thận nhóm III và IV không có khác biệt có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.26). Nồng độ các KT không có tương quan với điểm chỉ số hoạt động và điểm chỉ số mạn tính của tổn thương giải phẫu bệnh thận (Bảng 3.27).

Các nghiên cứu trên thế giới về các KT trong tổn thương mô học thận chủ yếu tập trung vào AC1qAb. AC1qAb có thể là một dấu ấn huyết thanh tốt dự báo phát triển viêm thận cầu thận hoạt động ở bệnh nhân LBDHT do thể hiện mối liên quan với bệnh thận qua các nghiên cứu. Bệnh nhân có AC1qAb có nguy cơ khoảng 50% phát triển VTL trong vòng một thập kỷ tới [144]. Do đó cần phải theo dõi chặt chẽ sự xuất hiện hoạt động của bệnh thận ở những bệnh nhân có AC1qAb hiện diện. Nồng độ cao AC1qAb thường phối hợp với dạng VTL tăng sinh [89]. Bệnh nhân không có AC1qAb ít có nguy cơ bị viêm thận cầu thận lan tỏa [162]. Tỷ lệ AC1qAb ở những bệnh nhân có tổn thương thận tăng sinh lan tỏa (nhóm IV) cao hơn đáng kể so với các nhóm khác (nhóm II, III và V) [142],[153]. Một số tác giả tìm được mối tương quan thuận đáng kể giữa nồng độ AC1qAb với điểm chỉ số hoạt động của sinh thiết thận [144],[153]. Ở những bệnh nhân VTL hoạt động, nồng độ AC1qAb cao hơn đáng kể và tương quan với các yếu tố đánh giá VTL hoạt động như chỉ số hoạt động A ($r=0,71$, $p<0,001$) [146]. Những kết quả này cho thấy AC1qAb dường như có liên quan với tổn thương thận tăng sinh.

El Bakry thấy nồng độ AnuAb ở những bệnh nhân thuộc nhóm III và IV cao hơn nhiều so với nhóm II, nhưng không có sự khác biệt đáng kể giữa bệnh nhân VTL nhóm III và nhóm IV. Tác giả cũng cho rằng AnuAb không phân biệt được tình trạng hoạt động hay mạn tính tổn thương thận [166].

Bên cạnh đó nhiều nghiên cứu chưa thấy được mối liên quan lâm sàng xét nghiệm tổn thương thận với mô bệnh học thận. Theo Bennett, chưa có dấu ấn sinh học nào liên quan với phân loại nhóm giải phẫu bệnh thận [160]. Chỉ

có 40-60% số bệnh nhân có protein niệu tồn tại nhưng khi sinh thiết thận, tỷ lệ tổn thương cao hơn, chiếm 70-80% số bệnh nhân [167]. Các thông số thông thường như tăng huyết áp, hội chứng thận hư, bổ thể máu thấp, tế bào cặn nước tiểu, protein niệu, tăng Anti-dsDNA và giảm GFR là các yếu tố có thể cảnh báo về khả năng tham gia của thận ở bệnh nhân LBDHT và nguy cơ suy thận. Tuy các thông số này thực tế đang được sử dụng để đánh giá bệnh nhân LBDHT, tuy nhiên chúng không đủ nhạy cảm để đánh giá hoạt động bệnh trong VTL hoặc chẩn đoán sớm đợt tiến triển viêm thận [79]. AC1qAb được đề xuất là một thay thế không xâm lấn, đặc hiệu cao để sàng lọc, phát hiện sự phát triển VTL [146].

Nồng độ các KT là các dấu ấn tiềm năng giúp đánh giá hoạt động bệnh và gợi ý sớm liên quan đến viêm thận. Nhóm bệnh nhân của chúng tôi đều là mới chẩn đoán hay trong đợt tiến triển bệnh nên nồng độ các KT tăng cao. Đây có thể là một lý do góp phần khiến không có sự khác biệt về KT giữa các nhóm tổn thương giải phẫu bệnh thận. Chúng tôi chưa tìm thấy mối liên quan giữa các KT với tổn thương giải phẫu bệnh có thể do hạn chế của nghiên cứu số bệnh nhân sinh thiết thận còn ít, thời điểm lấy xét nghiệm KT không đồng thời với thời điểm sinh thiết thận ở tất cả các bệnh nhân, bệnh nhân có tổn thương mô bệnh học thận nhóm II và nhóm V có số lượng ít, không có giá trị để so sánh với các nhóm khác. Lâm sàng và xét nghiệm góp phần đánh giá tổn thương thận. Một số biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm có liên quan với phân loại mô bệnh học được tìm thấy nhưng chưa thống nhất giữa các nghiên cứu. Sinh thiết thận vẫn là “tiêu chuẩn vàng” để xác định tổn thương thận trong LBDHT. Sinh thiết thận vẫn không thể thiếu trong việc quản lý VTL để đánh giá cụ thể tình trạng thận và xác định nhóm tổn thương giải phẫu, chỉ số hoạt động và chỉ số mạn tính tổn thương thận.

KẾT LUẬN

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

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

Bệnh hay gặp ở nữ trên 10 tuổi, chiếm 63,2%. Các triệu chứng lâm sàng chung thường gặp là ban cánh bướm 56%, đau khớp 47,2% và sốt 45,6%.

Viêm thận Lupus chiếm 79,2% LBDHT, trong đó phù là triệu chứng lâm sàng tổn thương thận hay gặp nhất 58,6%, tiếp theo là cao huyết áp 37,4%, thiếu niệu 32,3%, đái máu đại thể 18,2%.

Thiếu máu trong LBDHT là biểu hiện huyết học hay gặp nhất 84,8%. Biểu hiện cận lâm sàng hay gặp của VTL là creatinin máu tăng 60,6%, Albumin máu giảm 48,5%, hồng cầu niệu dương tính 60,6%, bạch cầu niệu dương tính 68,7%, PCU cao ngưỡng thận hư 72,7%, hội chứng thận hư 44,4%.

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

Các biến đổi miễn dịch (tăng AnuAb, AC1qAb, Anti-dsDNA và giảm C3, C4) đều gặp với tỷ lệ cao và có xu hướng giảm dần sau điều trị cùng sự giảm dần của MĐHD.

Nồng độ các KT AnuAb, AC1qAb và Anti-dsDNA đều liên quan có ý nghĩa với mức độ điểm SLEDAI và tương quan thuận với điểm SLEDAI.

3. Liên quan giữa kháng thể với tổn thương thận

AC1qAb có giá trị gợi ý chẩn đoán VT trong LBDHT. AUC chẩn đoán VT của AC1qAb là 0,663 với giá trị ngưỡng là 21,1 (U/ml).

Tổn thương mô bệnh học thận thường gặp nhóm III 35,5% và nhóm IV 45,2%. Nồng độ AnuAb và AC1qAb không liên quan với tổn thương mô bệnh học thận mặc dù nhóm IV có tổn thương về lâm sàng, xét nghiệm, mô bệnh học nặng nề hơn rõ ràng so với nhóm III.

NHỮNG ĐIỂM MỚI CỦA ĐỀ TÀI

Lần đầu tiên nghiên cứu và định lượng được nồng độ kháng thể kháng nucleosome và kháng thể kháng C1q trong Lupus ban đỏ hệ thống ở trẻ em Việt Nam. Nghiên cứu này có thể được sử dụng để so sánh với các nghiên cứu trong khu vực và trên thế giới.

Kháng thể kháng nucleosome và kháng thể kháng C1q được xác định có liên quan với mức độ hoạt động bệnh. Kháng thể kháng C1q có giá trị gợi ý chẩn đoán viêm thận trong Lupus ban đỏ hệ thống trẻ em.

KIẾN NGHỊ

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

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

AC1qAb có giá trị gợi ý chẩn đoán viêm thận, có thể sử dụng để xác định sớm khả năng xuất hiện viêm thận trên bệnh nhi LBDHT, giúp các nhà lâm sàng sớm chỉ định sinh thiết thận, để có quyết định lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị, giảm nguy cơ tử vong.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

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

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Danchenko N, Satia JA and Anthony MS (2006). Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*, 15(5), 308-318.
2. Hiraki LT, Feldman CH, Liu J et al (2012). Prevalence, Incidence and Demographics of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis among Medicaid-Enrolled U.S. Children, 2000–2004. *Arthritis Rheum*, 64(8), 2669-2676.
3. Arriens C and Mohan C (2013). Systemic lupus erythematosus diagnostics in the ‘omics’. *Int J Clin Rheumtol.*, 8(6), 671-687.
4. Fu SM, Dai C, Zhao Z et al (2015). Anti-dsDNA Antibodies are one of the many autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *F1000Res*, 4(F1000 Faculty Rev), 939.
5. Lemerle J, Brooks WH, and Renaudineau Y (2017). Anti-DNA and Anti-Nucleosome Antibodies: An Update. *Lupus Open Access*, 2(2), e105.
6. Chi S, Yu Y, Shi J et al (2015). Antibodies against C1q Are a Valuable Serological Marker for Identification of Systemic Lupus Erythematosus Patients with Active Lupus Nephritis. *Dis Markers*, 2015, 450351.
7. Đặng Thu Hương, Nguyễn Tất Thắng (2013). Tỉ lệ kháng thể kháng Nucleosome trong bệnh Lupus ban đỏ hệ thống-Mối tương quan giữa kháng thể kháng nucleosome với ANA, Anti-dsDNA và độ hoạt động của bệnh. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 17(Phụ bản của số 1), 294-300.
8. Nguyễn Hữu Trường (2015). Liên quan giữa kháng thể anti-C1q với các yếu tố bổ thể C3, C4 và biểu hiện lâm sàng của bệnh Lupus ban đỏ hệ thống. *Tạp chí Y học Lâm sàng*, 90, 54-61.
9. Somers EC, Marder W, Cagnoli P et al (2014). Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. *Arthritis Rheumatol*, 66(2), 369-378.
10. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J et al (2013). Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among

- US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum*, 65(3), 753-763.
11. Rees F, Doherty M, Grainge M et al (2016). The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999–2012. *Ann Rheum Dis*, 75(1), 136-141.
 12. Weiss JE (2012). Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: More Than a Positive Antinuclear Antibody. *Pediatrics in Review*, 33(2), 62-73.
 13. Mina R and Brunner HI (2013). Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*, 15(4), 218.
 14. Heshin-Bekenstein M, Perl L, Hersh A.O et al (2018). Final adult height of patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus: a cross sectional analysis. *Pediatr Rheumatol Online J*, 16(1), 30.
 15. Lupus Ban Đỏ – Cảnh Giác Không Bao Giờ Là Thừa. <https://blog.general-life.com.vn> › Cuộc sống tươi đẹp › Sống khỏe,
 16. Samanta M, Nandi M, Mondal R et al (2017). Childhood lupus nephritis: 12 years of experience from a developing country's perspective. *Eur J Rheumatol*, 4(3), 178-183.
 17. De Azevêdo SJ, Addobbati C, Sandrin-Garcia P et al (2014). Systemic Lupus Erythematosus: Old and New Susceptibility Genes versus Clinical Manifestations. *Curr Genomics*, 15(1), 52-65.
 18. Fredi M, Bianchi M, Andreoli L et al (2015). Typing TREX1 gene in patients with systemic lupus erythematosus. *Reumatismo*, 67(1), 1-7.
 19. Saeed M (2017). Lupus pathobiology based on genomics. *Immunogenetics*, 69(1), 1-12.
 20. Mok CC and Lau CS (2003). Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*, 56(7), 481-490.
 21. Liu Z and Davidson A (2012). Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med*, 18(6), 871-882.

22. Zharkova O, Celhar T, Cravens PD et al (2017). Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 56(Suppl 1), i55-i66.
23. Muller S, Dieker J, Tincani A et al (2008). Pathogenic anti-nucleosome antibodies. *Lupus*, 17(5), 431-436.
24. Tikly M, Gould T, Wade AA et al (2007). Clinical and serological correlates of antinucleosome antibodies in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 26(12), 2121-2125.
25. Shankar S, S.P. (2010). Anti-nucleosome antibodies: In quest of biomarkers of disease activity in lupus. *Indian Journal of Rheumatology*, 5(4), 163-164.
26. Nguyễn Đình Huy, Dương Tấn Khánh, Trần Thị Minh Diễm (2010). Bước đầu xây dựng quy trình chẩn đoán và theo dõi bệnh lupus ban đỏ hệ thống bằng kháng thể kháng nhân. *Thông tin y dược, số đặc biệt chào mừng ngày gặp mặt liên viện hàng năm về giảng dạy và nghiên cứu miễn dịch học lần thứ 20*, 22-26.
27. Mehra S and Fritzler MJ (2014). The Spectrum of Anti-Chromatin/Nucleosome Autoantibodies: Independent and Interdependent Biomarkers of Disease. *J Immunol Res*, 3(10), 368274.
28. Amoura Z, Chabre H, Koutouzov S et al (1994). Nucleosome-restricted antibodies are detected before anti-dsDNA and/or antihistone antibodies in serum of MRL-Mp lpr/lpr and +/+ mice, and are present in kidney eluates of lupus mice with proteinuria. *Arthritis Rheum*, 37(11), 1684-1688.
29. Melis JP, Strumane K, Ruuls SR et al (2015). Complement in therapy and disease: Regulating the complement system with antibody-based therapeutics. *Mol Immunol*, 67(2 Pt A), 117-130.
30. Macedo AC and Isaac L (2016). Systemic Lupus Erythematosus and Deficiencies of Early Components of the Complement Classical Pathway. *Front Immunol*, 7, 55.

31. Rastin M, Mahmoudi M, Sahebari M et al (2017). Clinical & immunological characteristics in systemic lupus erythematosus patients. *Indian J Med Res*, 146(2), 224-229.
32. Kwok SK và Tsokos GC (2018). New insights into the role of renal resident cells in the pathogenesis of lupus nephritis. *Korean J Intern Med*, 33(2), 284-289.
33. Salgado AZ và Herrera-Diaz C (2012). Lupus Nephritis: An Overview of Recent Findings. *Autoimmune Dis*, 22(10), 849684.
34. Vasilev VV, Noe R, Dragon-Durey MA et al (2015). Functional Characterization of Autoantibodies against Complement Component C3 in Patients with Lupus Nephritis. *J Biol Chem*, 290(42), 25343-25355.
35. Reda SM, Mostafa GA, Aziz MMA et al (2005). Antinucleosome antibodies as early predictors of lupus nephritis. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol*, 3(2), 54-62.
36. Trouw LA, Seelen MA, Duijs JM et al (2003). Glomerular deposition of C1q and anti-C1q antibodies in mice following injection of antimouse C1q antibodies. *Clin Exp Immunol*, 132(1), 32-39.
37. Trouw LA, Groeneveld T, Seelen MA et al (2004). Anti-C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes. *J Clin Invest*, 114(5), 679-688.
38. Monova D, Monov S, Rosenova K et al (2002). Autoantibodies against C1q: view on association between systemic lupus erythematosus disease manifestation and C1q autoantibodies. *Ann Rheum Dis*, 61(6), 563-564.
39. Holers VM (2004). Anti-C1q autoantibodies amplify pathogenic complement activation in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*, 114(5), 616-619.
40. 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), 1130-1135.
41. Levy DM and Kamphuis S (2012). Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am*, 59(2), 345-364.

42. Lang BA, Silverman ED (1993). A Clinical Overview of Systemic Lupus Erythematosus in Childhood. *Pediatrics in Review*, 14(5), 194-201.
43. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW et al (2016). Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs*, 76(4), 459-483.
44. Janssens P, Arnaud L, Galicier L et al (2013). Lupus enteritis: from clinical findings to therapeutic management. *Orphanet J Rare Dis*, 8(67), 1750-1172.
45. Saxena R, Mahajan T and Mohan C (2011). Lupus nephritis: current update. *Arthritis Res Ther*, 13(5), 240.
46. Rahman SA, Islam MI, Talukder MK et al (2014). Presentation of Childhood Systemic Lupus Erythematosus in a Tertiary Care Hospital. *Bangladesh Journal of Child Health*, 38(3), 124-129.
47. Bundhun PK, Kumari A và Huang F (2017). Differences in clinical features observed between childhood-onset versus adult-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 96(37), e8086.
48. Lewandowski LB, Schanberg LE, Thielman N et al (2017). Severe disease presentation and poor outcomes among pediatric systemic lupus erythematosus patients in South Africa. *Lupus*, 26(2), 186-194.
49. Mina R và Brunner HI (2010). Pediatric Lupus – Are There Differences in Presentation, Genetics, Response to Therapy, Damage Accrual Compared to Adult Lupus? *Rheum Dis Clin North Am*, 36(1), 53-80.
50. Chung MK, Kim IJ, Lee J (2017). Prevalence and Risk Factors Associated with Neutropenia in Hospitalized Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Rheumatic Diseases*, 24(4), 203-210.
51. Dégboé B, Atadokpede F, Adégbidi H et al (2017). Systemic Lupus Erythematosus: Immunologic Profile According to Clinical Manifestations in 30 Patients in the University Hospital of Cotonou, Benin. *J Clin Investigat Dermatol.*, 5(1), 6.

52. Narayanan CK M.C., Shanmuganandan CK et al (2010). Correlation between Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, C3, C4 and Anti-dsDNA Antibodies. *MJAFLI*, 66 (2), 6.
53. Hochberg MC (1997). Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 40(9), 1725.
54. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS et al (2012). Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*, 64(8), 2677-2686.
55. Pons-Estel GJ, Wojdyla D, McGwin G, Jr. et al (2014). The American College of Rheumatology and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus in two multiethnic cohorts: a commentary. *Lupus*, 23(1), 3-9.
56. Anić F, Žuvić-Butorac M, Štimac D et al (2014). New classification criteria for systemic lupus erythematosus correlate with disease activity. *Croat Med J*, 55(5), 514-519.
57. Aringer M, Dorner T, Leuchten N et al (2016). Toward new criteria for systemic lupus erythematosus-a standpoint. *Lupus*, 25(8), 805-811.
58. Radhakrishnan J, Cattran DC (2012). The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the guidelines application to the individual patient. *Kidney Int*, 82(8), 840-856.
59. Kidney International Supplements (2012). Chapter 12: Lupus nephritis. *Kidney Int Suppl (2011)*, 2 (2), 221-232.
60. Mok CC, Yap DY, Navarra SV et al (2013). Overview of lupus nephritis management guidelines and perspective from Asia. *Int J Rheum Dis*, 16(6), 625-636.
61. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A et al (2012). American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64(6), 797-808.
62. 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, S112-117.
63. Feld J and Isenberg D (2014). Why and how should we measure disease activity and damage in lupus? *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, 43(6 Pt 2), e151-156.
 64. Brunner HI, Feldman BM, 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), 1354-1360.
 65. Lam GK and Petri M (2005). Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*, 23(5 Suppl 39), S120-132.
 66. Szymanik-Grzelak H, Kuzma-Mroczkowska E, Maldyk J et al (2016). Lupus nephritis in children - 10 years' experience. *Cent Eur J Immunol*, 41(3), 248-254.
 67. Simmons SC, Smith ML, Chang-Miller A et al (2015). Antinuclear Antibody-Negative Lupus Nephritis with Full House Nephropathy: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Nephrol*, 42(6), 451-459.
 68. Faezi ST, Almodarresi MH, Paragomi P et al (2017). Clinical picture of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): Results of a large survey. *Rheumatology Research Journal*, 2(2), 51-59.
 69. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E et al (2014). Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med*, 1(1), e000018.
 70. Chelliah V, Balaraman V, Ilango S et al (2017). Is renal biopsy always necessary to start immunosuppressive therapy in lupus nephritis? *Indian Journal of Rheumatology*, 12(1), 12-16.

71. Haladyj E and Cervera R (2016). Do we still need renal biopsy in lupus nephritis? *Reumatologia*, 54(2), 61-66.
72. Tondel C, Vikse BE, Bostad L et al (2012). Safety and complications of percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8573 adults in Norway 1988-2010. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7 (10), 1591-1597.
73. Fremeaux-Bacchi V, Noel LH and Schifferli JA (2002). No lupus nephritis in the absence of antiC1q autoantibodies? *Nephrol Dial Transplant*, 17(12), 2041-2043.
74. Tseng MH, Lin SH, Wu CY et al (2018). Serum complement factor I is associated with disease activity of systemic lupus erythematosus. *Oncotarget*, 9(9), 8502-8511.
75. Nossent H, Berden J and Swaak T (2000). Renal immunofluorescence and the prediction of renal outcome in patients with proliferative lupus nephritis. *Lupus*, 9(7), 504-510.
76. Markowitz GS and D'Agati VD (2007). The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. *Kidney Int*, 71(6), 491-495.
77. Sada KE and Makino H (2009). Usefulness of ISN/RPS classification of lupus nephritis. *J Korean Med Sci*, 24 Suppl, S7-10.
78. Seshan SV and Jennette JC (2009). Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications. *Arch Pathol Lab Med*, 133(2), 233-248.
79. Wang H, Ren YL, Chang J et al (2018). A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence of Biopsy-Proven Lupus Nephritis. *Arch Rheumatol*, 33(1), 17-25.
80. Nezhad ST and Sepaskhah R (2008). Correlation of clinical and pathological findings in patients with lupus nephritis: a five-year experience in Iran. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 19(1), 32-40.
81. Azoicai T, Belibou IM, Lozneau L et al (2017). Large variability of the activity and chronicity indexes within and between histological classes of lupus nephritis. *Rom J Morphol Embryol*, 58(1), 73-78.

82. Abdallaa MA, Elmofty SA, Elmaghraby AA et al (2018). Anti-nucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus patients: Relation to anti-double stranded deoxyribonucleic acid and disease activity. *The Egyptian Rheumatologist*, 40(1), 29-33.
83. Stoll T, Seifert B and Isenberg DA (1996). SLICC/ACR Damage Index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*, 35(3), 248-254.
84. Tektonidou MG, Dasgupta A và Ward MM (2016). Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol*, 68 (6), 1432-1441.
85. Mok CC (2010). Biomarkers for Lupus Nephritis: A Critical Appraisal. *J Biomed Biotechnol*, 19(10), 638413.
86. Wichainun R, Kasitanon N, Wangkaew S et al (2013). Sensitivity and specificity of ANA and anti-dsDNA in the diagnosis of systemic lupus erythematosus: a comparison using control sera obtained from healthy individuals and patients with multiple medical problems. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 31(4), 292-298.
87. Arroyo-Avila M, Santiago-Casas Y, McGwin GJr et al (2015). Clinical associations of anti-Smith antibodies in PROFILE: a multi-ethnic lupus cohort. *Clin Rheumatol*, 34(7), 1217-1223.
88. Egner W (2000). The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol*, 53(6), 424-432.
89. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G et al (2014). Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. *Autoimmune Dis*, 6 (10), 321359.
90. Saigal R, Goyal LK, Agrawal A et al (2013). Anti-nucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker and its comparison with anti-dsDNA antibody. *J Assoc Physicians India*, 61 (6), 372-377.

91. Abdel Gawad ER, Mansour AI, Abdel Aziz Y.A et al (2014). Role of Anti-nucleosome Antibodies in the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus and as A Marker for Lupus Nephropathy *Egypt J Immunol*, 21(1), 57-65.
92. LI W LH, Song W et al (2013). Differential diagnosis of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis with complements C3 and C4 and C-reactive protein *Exp Ther Med*, 6, 6.
93. Isenberg DA, Manson JJ, Ehrenstein MR et al (2007). Fifty years of anti-dsDNA antibodies: are we approaching journey's end? *Rheumatology (Oxford)*, 46(7), 1052-1056.
94. Fabrizio C, Fulvia C, Carlo P et al (2015). Systemic Lupus Erythematosus with and without Anti-dsDNA Antibodies: Analysis from a Large Monocentric Cohort. *Mediators of inflammation*, 2015, 328078.
95. Lê Hữu Doanh, Cần Huyền Hân (2015). Mối liên quan giữa kháng thể kháng smith với mức độ nặng của bệnh lupus ban đỏ hệ thống. *Tạp chí nghiên cứu y học*, 98(6), 31-36.
96. Huỳnh Phan Phúc Linh, Lê Anh Thu (2014). Nghiên cứu một số kháng thể trên bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống và một số yếu tố liên quan. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 18 (Phụ bản của Số 2), 148-154.
97. Cervera R, Vinas O, Ramos-Casals M et al (2003). Anti-chromatin antibodies in systemic lupus erythematosus: a useful marker for lupus nephropathy. *Ann Rheum Dis*, 62(5), 431-434.
98. Cairns A, McMillan S, Crockard A et al (2003). Antinucleosome antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 62(3), 272-273.
99. Mahler M, van Schaarenburg RA và Trouw LA (2013). Anti-C1q Autoantibodies, Novel Tests, and Clinical Consequences. *Front Immunol*, 14(4), 00117.
100. Marto N, Bertolaccini M, Calabuig E et al (2005). Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titres and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 64(3), 444-448.

101. Allawi AAD, Alwan TS, Albedri K et al (2018). Role of Anti-Nucleosome Antibodies in Diagnosis and Evaluation of both Disease Activity and Response to Therapy in Lupus Nephritis. *J. Pharm. Sci. & Res.*, 10(2), 425-430.
102. Zivkovic V, Stankovic A, Cvetkovic T et al (2014). Anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-C1q antibodies as disease activity markers in patients with systemic lupus erythematosus. *Srp Arh Celok Lek*, 142(7-8), 431-436.
103. Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D et al (2012). Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis. *Autoimmun Rev*, 12(2), 97-106.
104. Sandhu G, Bansal A, Ranade A et al (2012). Negative Double Stranded DNA and Anti-Smith Antibodies in Lupus Nephritis. *Nephrology Reviews*, 59(4), B73.
105. Lopez E, Hanna R and Wilson J (2016). Decreased sensitivity of anti-dsDNA antibody assay observed in a cohort of Hispanic patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 27(6), 1270-1273.
106. Min DJ, Kim SJ, Park SH et al (2002). Anti-nucleosome antibody: Significance in lupus patients lacking anti-double-stranded DNA antibody. *Clin Exp Rheumatol*, 20(1), 13-18.
107. Manson JJ, Ma A, Rogers P et al (2009). Relationship between anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-alpha-actinin antibodies and markers of renal disease in patients with lupus nephritis: a prospective longitudinal study. *Arthritis Res Ther*, 11(5), R154.
108. Stojan G and Petri M (2016). Anti-C1q in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 25(8), 873-877.
109. Kabeerdoss J, Gupta N, Pulukool S et al (2017). Anti-C1q Antibody is Associated with Renal and Cutaneous Manifestations in Asian Indian Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Diagn Res*, 11(3), 39-42.
110. Quimby KR, Flower C, Hambleton IR et al (2013). Comparison of the Systemic Lupus Erythematosus Activity Questionnaire and the Systemic Lupus

- Erythematosus Disease Activity Index in a Black Barbadian Population. *Int J Rheumatol*, 24(10), 875369.
111. U.S. department of health and human services National Institutes of Health National Heart L., and Blood Institute (2005). The fourth report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.*, 4.
 112. Ozdemir N (2015). Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turk Pediatri Ars*, 50 (1), 11-19.
 113. Trần Thị Chi Mai, Trần Minh Điền, Lê Thanh Hải và cs (2014). Sổ tay khoảng tham chiếu. *Bệnh Viện Nhi Trung Ương, Khóí Xét Nghiệm.*
 114. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF et al (2009). New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*, 20(3), 629-637.
 115. Pierrat A, Gravier E, Saunders C et al (2003). Predicting GFR in children and adults: A comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and Modification of Diet in Renal Disease formulas. *Kidney Int*, 64(4), 1425-1436.
 116. Packman CH (2015). The Clinical Pictures of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Transfus Med Hemother*, 42(5), 317-324.
 117. Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y et al (2016). Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clin Exp Nephrol*, 20(3), 342-370.
 118. 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.
 119. Phạm Văn Đэм, Nguyễn Thành Nam, Phạm Trung Kiên (2018). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng điều trị của viêm thận do Lupus ban đỏ ở trẻ em. *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Y Dược*, 34(1), 96-102.
 120. Phan Hoàng Yên, Lã Thị Phụng, Nguyễn Thanh Hiệp và cs (2011). Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị bệnh lupus đỏ có tổn thương thận ở trẻ em (2001-2008). *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 15 (Phụ bản của Số 2), 138-142.

121. Andy SK, Kandasamy E (2018). Clinical profile of systemic lupus erythematosus among children less than 12 years. *Int J Contemp Pediatr.*, 5(2), 343-349.
122. Costagliola G, Mosca M, Migliorini P et al (2018). Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: Learning From Longer Follow Up to Adulthood. *Front Pediatr*, 6, 144.
123. Huang JL, Yao TC and See LC (2004). Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in a Chinese population: a nationwide prospective population-based study in Taiwan. *Clin Exp Rheumatol*, 22(6), 776-780.
124. Baqui MN, Akhter S, Kabir E et al (2016). A clinicopathological study on lupus nephritis; experience of 34 cases from Bangladesh. *J Nephroarmacol*, 5(1), 19-23.
125. Satirapoj B, Tasanavipas P và Supasyndh O (2015). Clinicopathological Correlation in Asian Patients with Biopsy-Proven Lupus Nephritis. *International Journal of Nephrology*, 2015, 6.
126. Rodsaward P, Prueksrisakul T, Deekajorndech T et al (2017). Oral Ulcers in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review of the Literature. *Am J Clin Dermatol*, 18 (6), 755-762.
127. Lê Thị Diệu Hiền, Kê Thị Lan Anh (2012). Rối loạn huyết học ở bệnh nhân lupus tại bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng năm 2010. *Y học Thực hành*, 4, 35-37.
128. Fonseca AR, Gaspar-Elsas MI, Land MG et al (2015). Comparison between three systems of classification criteria in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 54(2), 241-247.
129. Lo M.S. (2018). Insights Gained From the Study of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*, 05 (9), 01278.
130. Hwang J., Lee J., Ahn J.K. et al (2015). Clinical characteristics of male and female Korean patients with systemic lupus erythematosus: a comparative study. *Korean J Intern Med*, 30 (2), 242-249.

131. Anaya JM, Canas C, Mantilla RD et al (2011). Lupus nephritis in Colombians: contrasts and comparisons with other populations. *Clin Rev Allergy Immunol*, 40(3), 199-207.
132. Trần Văn Vũ, Nguyễn Thị Lệ, Đặng Vạn Phước (2008). Tương quan giữa lâm sàng và giải phẫu bệnh trong viêm thận lupus. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 12(3), 153-159.
133. Aleem A. S.A.A.A., Khalil N. (2014). Haematological abnormalities in systemic lupus erythematosus. *ACTA REUMATOL PORT*, 39, 6.
134. Bashal F (2013). Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J*, 7, 87-95.
135. Phạm Công Chính (2012). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống điều trị tại khoa Da Liễu Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên. *Y học Thực hành*, 851(11), 15-20.
136. Rabbani M., B Habib H., Islam M. et al (2010). Early renal damage assessed by the SLICC/ACR damage index is predictor of severe outcome in lupus patients in Pakistan,
137. Ghazali W.S.W., Daud S.M.M., Mohammad N. et al (2018). SLICC damage index score in systemic lupus erythematosus patients and its associated factors. *Medicine (Baltimore)*, 97 (42), e12787.
138. Brunner H.I., Silverman E.D., To T. et al (2002). Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: Cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis & Rheumatism*, 46 (2), 436-444.
139. Jesus AA, Campos LM, Liphaut BL et al (2012). Anti-C1q, anti-chromatin/nucleosome, and anti-dsDNA antibodies in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Rev Bras Reumatol*, 52(6), 976-981.
140. Yang J, Xu Z, Sui M et al (2015). Co-Positivity for Anti-dsDNA, -Nucleosome and -Histone Antibodies in Lupus Nephritis Is Indicative of High Serum Levels and Severe Nephropathy. *PLoS One*, 10(10), 0140441.

141. Smykal-Jankowiak K, Niemir ZI and Polcyn-Adamczak M (2011). Do circulating antibodies against C1q reflect the activity of lupus nephritis? *Pol Arch Med Wewn*, 121(9), 287-295.
142. Tan Y, Song D, Wu L et al (2013). Serum levels and renal deposition of C1q complement component and its antibodies reflect disease activity of lupus nephritis. *BMC Nephrol*, 14(63), 1471-2369.
143. Saisoong S, Eiam-Ong S và Hanvivatvong O (2006). Correlations between antinucleosome antibodies and anti-double-stranded DNA antibodies, C3, C4, and clinical activity in lupus patients. *Clin Exp Rheumatol*, 24(1), 51-58.
144. Soliman AF, Egailla SE, Abdel-Gawad ER et al (2016). Significance of Anti-C1q Antibodies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus as A Marker of Disease Activity and Lupus Nephritis. *Egypt J Immunol*, 23(1), 107-116.
145. Bock M, Heijnen I và Trendelenburg M (2015). Anti-C1q Antibodies as a Follow-Up Marker in SLE Patients. *PLoS One*, 10(4), 0123572.
146. Abdel Kader M, Abd Elaziz MM and Ahmed DH (2012). Role of serum anti-C1q antibodies as a biomarker for nephritis activity in pediatric and adolescent Egyptian female patients with SLE. *Expert Opin Med Diagn*, 6(6), 489-498.
147. Stiborová I, Král V, Rovenský J et al (2015). Clinical significance of anti-C1q antibodies in SLE. *Acta Fac. Pharm. Univ. Comen.*, 62(s11), 15-20.
148. Nazri S., Wong K.K. và Hamid W. (2018). Pediatric systemic lupus erythematosus. Retrospective analysis of clinico-laboratory parameters and their association with Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index score. *Saudi Med J*, 39 (6), 627-631.
149. Listiyono F S., Satria CD (2019). Predictors of mortality in children with systemic lupus erythematosus. *Paediatr Indones*, 59 (1), 6.
150. Li T, Prokopec SD, Morrison S et al (2015). Anti-nucleosome antibodies outperform traditional biomarkers as longitudinal indicators of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 54(3), 449-457.

151. Elessawia DF, Mahmoud GA, El-Sawy WS et al (2018). Antinucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus patients: Relation to disease activity and lupus nephritis. *The Egyptian Rheumatologist*, 03.004.
152. Orbai AM, Truedsson L, Sturfelt G et al (2015). Anti-C1q Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, 24(1), 42-49.
153. Monova D, Monov S, Argirova T et al (2009). Significance of Anti-C1q Antibodies in Lupus Nephritis. *BANTAO Journal*, 7(2), 14-17.
154. 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*, 10 (1), 38.
155. Gergianaki I. và Bertias G. (2018). Systemic Lupus Erythematosus in Primary Care: An Update and Practical Messages for the General Practitioner. *Front Med*, 29 (5), 00161.
156. Biesen R, Dahnrich C, Rosemann A et al (2011). Anti-dsDNA-NcX ELISA: dsDNA-loaded nucleosomes improve diagnosis and monitoring of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*, 13(1), R26.
157. Simon J.A., Cabiedes J., Ortiz E. et al (2004). Anti-nucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. Potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker. *Rheumatology (Oxford)*, 43 (2), 220-224.
158. Katsumata Y, Miyake K, Kawaguchi Y et al (2011). Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus global activity but not specifically with nephritis: a controlled study of 126 consecutive patients. *Arthritis Rheum*, 63(8), 2436-2444.
159. El-Hewala A, Nageeb GS, El-shahawy EE et al (2011). Anti-C1q and anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus: Relationship with disease activity and renal involvement in Sharkia governorate, Egypt. *The Egyptian Rheumatologist*, 33(4), 203-208.

160. Bennett M and Brunner HI (2013). Biomarkers and updates on pediatrics lupus nephritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 39(4), 833-853.
161. Sandhu V and Quan M (2017). SLE and Serum Complement: Causative, Concomitant or Coincidental? *Open Rheumatol J*, 11, 113-122.
162. Meyer OC, Nicaise-Roland P, Cadoudal N et al (2009). Anti-C1q antibodies antedate patent active glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*, 11(3), R87.
163. Moroni G, Quaglini S, Radice A et al (2015). The Value of a Panel of Autoantibodies for Predicting the Activity of Lupus Nephritis at Time of Renal Biopsy. *J Immunol Res*, 26(10), 106904.
164. Gargiulo ML, Gomez G, Khoury M et al (2015). Association between the presence of anti-C1q antibodies and active nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Medicina (B Aires)*, 75(1), 23-28.
165. Nasri H., Ahmadi A., Baradaran A. et al (2014). Clinicopathological correlations in lupus nephritis; a single center experience. *J Nephropathol*, 3 (3), 115-120.
166. El Bakry SA, El Din AB, El Dakrony AHM et al (2014). Anti-nucleosome antibodies: A potential surrogate marker for renal affection in lupus patients with insignificant proteinuria. *The Egyptian Rheumatologist*, 36(2), 79-84.
167. Mathian A, Arnaud L, Amoura Z (2014). Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. *La Revue de medecine interne*, 35(8), 503-511.

PHỤ LỤC 1

PHÂN LOẠI CỦA HIỆP HỘI THẬN HỌC QUỐC TẾ VÀ HIỆP HỘI BỆNH HỌC THẬN NĂM 2003

(ISN/RPS 2003-The International Society of Nephrology/Renal Pathology Society)

Nhóm I: Viêm thận cầu thận tổn thương trung mô tối thiểu. Trên kính hiển vi quang học thì cấu trúc cầu thận vẫn bình thường, dưới kính hiển vi điện tử hoặc nhuộm miễn dịch huỳnh quang có lắng đọng phức hợp miễn dịch vùng trung mô.

Nhóm II: Viêm cầu thận tăng sinh trung mô. Có sự tăng sinh tế bào và chất nền gian mạch khi quan sát bằng kính hiển vi quang học, lắng đọng của phức hợp miễn dịch vùng trung mô khi quan sát dưới kính hiển vi điện tử hoặc nhuộm miễn dịch huỳnh quang.

Nhóm III: Viêm cầu thận tăng sinh khu trú (<50% cầu thận) và từng phần; hoạt động hoặc mạn tính.

Nhóm IV: Viêm cầu thận tăng sinh lan tỏa (>50% cầu thận); hoạt động hoặc mạn tính. Tổn thương hoạt động gồm tăng sinh tế bào nội mô và tế bào trung mô, tổn thương liềm, hoại tử, quai mao mạch dày, huyết khối hyalin. Tổn thương mạn tính gồm xơ hoá cầu thận từng vùng hoặc toàn bộ. Dưới kính hiển vi điện tử hoặc nhuộm miễn dịch huỳnh quang có lắng đọng phức hợp miễn dịch dưới nội mô và trung mô. Nếu lắng đọng lan qua vùng dưới biểu mô, có thể có VTL nhóm V đi kèm.

Nhóm này chia ra loại IV-S: VTL đoạn lan tỏa, >50% cầu thận liên quan có tổn thương đoạn; và loại IV-G: VTL lan tỏa toàn bộ, >50% cầu thận liên quan có tổn thương toàn bộ. Trong nhóm này, các yếu tố tổn thương được xác định: tổn thương hoạt động A, tổn thương mạn tính C, tổn thương hoạt động và mạn tính A/C.

Nhóm V: Viêm cầu thận lupus màng. Đặc trưng bởi dày màng đáy cầu thận trên kính hiển vi quang học, lắng đọng phức hợp miễn dịch vùng dưới biểu mô khi nhuộm miễn

dịch huỳnh quang hoặc quan sát dưới kính hiển vi điện tử. Nếu có kèm tăng sinh tế bào nội mô và/hoặc lắng đọng dưới nội mô thì có thể kèm VTL nhóm III hoặc IV.

Nhóm VI: Viêm cầu thận xơ hóa tiến triển và viêm thận mô kẽ. Ít nhất 90% cầu thận bị xơ hoá, thường là toàn bộ, kèm xơ hoá mô kẽ, teo ống thận.

PHỤ LỤC 2

BẢNG TÍNH ĐIỂM CHỈ SỐ HOẠT ĐỘNG (A) VÀ MẠN TÍNH (C)

(Austin HA et al.1984)

Chỉ số hoạt động (0-24)	Chỉ số mạn tính (0-12)
Tăng sinh nội mạch (0-3+)	Xơ cầu thận (0-3+)
Bạch cầu đa nhân xâm nhập (0-3+)	Liềm xơ (0-3+)
Lắng đọng hyaline dưới nội mô (0-3+)	Teo ống thận (0-3+)
Hoại tử dạng xơ/nhân tan (0-3+)×2	Xơ mô kẽ (0-3+)
Liềm tế bào (0-3+)×2	
Viêm mô kẽ (0-3+)	

PHỤ LỤC 3

BẢNG HUYẾT ÁP THEO TUỔI, GIỚI VÀ CHIỀU CAO Ở TRẺ EM

Blood Pressure Levels for Boys by Age and Height Percentile

Age (Year)	BP Percentile ◆	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		⊙ Percentile of Height ⊙							⊙ Percentile of Height ⊙						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95th	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50th	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50th	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50th	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90th	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50th	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50th	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90th	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50th	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99th	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50th	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90

Blood Pressure Levels for Boys by Age and Height Percentile (Continued)

Age (Year)	BP Percentile ◆	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		Ⓞ Percentile of Height Ⓞ							Ⓞ Percentile of Height Ⓞ						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99th	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50th	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50th	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50th	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50th	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50th	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

BP, blood pressure

* The 90th percentile is 1.28 SD, 95th percentile is 1.645 SD, and the 99th percentile is 2.326 SD over the mean.

For research purposes, the standard deviations in Appendix Table B-1 allow one to compute BP Z-scores and percentiles for boys with height percentiles given in Table 3 (i.e., the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height Z-scores given by (5% = -1.645; 10% = -1.28; 25% = -0.68; 50% = 0; 75% = 0.68; 90% = 1.28%; 95% = 1.645) and then computed according to the methodology in steps 2-4 described in Appendix B. For children with height percentiles other than these, follow steps 1-4 as described in Appendix B.

Blood Pressure Levels for Girls by Age and Height Percentile

Age (Year)	BP Percentile ◆	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		⊖ Percentile of Height ⊖							⊖ Percentile of Height ⊖						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88

Blood Pressure Levels for Girls by Age and Height Percentile (Continued)

Age

(Year)	◆	Age													
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

BP
Percentile

PHỤ LỤC 4

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Mã số nghiên cứu:.....

Mã số bệnh án:.....

I. HÀNH CHÍNH

Họ và tên: Nam Nữ

Ngày sinh: Tuổi:

Địa chỉ:

Họ tên bố/mẹ:

Điện thoại:

Ngày vào viện:

Ngày ra viện:

Khoa điều trị: Thận và Lọc máu Miễn dịch-Dị ứng-Khớp

II. TIỀN SỬ

A. Bản thân

1. Sản khoa

Con thứ: P sinh:

Mẹ có bất thường thai sản:

2. Phát triển

- Bình thường không có

- Chậm phát triển tinh thần không có

- Chậm phát triển vận động không có

3. Bệnh lý:

B. Gia đình: bệnh LBDHT không có

III. BỆNH SỬ

Thời gian xuất hiện triệu chứng, diễn biến bệnh trước đến viện:

Thời gian chẩn đoán bệnh LBDHT:

-Điều trị trước đến viện:

IV. KHÁM

A. Toàn trạng

Cân nặng:.....kg Chiều cao.....cm S cơ thể:.....m²
Mạch l/p Nhiệt độ.....°C SpO₂:.....%
Huyết áp:.....mmHg

Toàn thân: sút cân mệt mỏi kém ăn buồn nôn, nôn

- Da, niêm mạc:

Ban cánh bướm ở mặt Ban dát đỏ trên da Da nhạy cảm ánh sáng
 Loét miệng, họng Rụng tóc

B. Tim mạch

Viêm ngoại tâm mạc Viêm nội tâm mạc Viêm cơ tim

C. Hô hấp

Viêm màng phổi Viêm phổi

D. Thần kinh

Đau đầu Con động kinh Rối loạn tâm thần
 Triệu chứng tổ chức não viêm não viêm màng não
 Rối loạn thần kinh sọ não Tai biến mạch não Rối loạn thị giác

E. Cơ quan khác

Biểu hiện thận: Phù Đái máu Thiếu niệu Vô niệu
 Viêm khớp: đau khớp Tràn dịch khớp Khớp sưng, đỏ
 Viêm cơ: đau cơ
 Hạch to Lách to Gan to

F. Triệu chứng khác:

V. CẬN LÂM SÀNG

1. Công thức máu: Bạch cầu: Lympho:Neutro:

Hb:Tiểu cầu:

2. Sinh hóa máu: Ure: Creatinin:

Protid: Albumin:

AST: ALT:

3. Bỏ thể: C3:C4:
4. Test Coombs: Trực tiếp: Gián tiếp:
5. Đông máu: D-Dimer Fib AT III PT
6. Nước tiểu: Protein:Creatinin:PCU:
Hồng cầu:Bạch cầu:Trụ niệu:
7. Xquang phổi: Bình thường Tràn dịch Viêm phổi
8. Siêu âm tim: Bình thường Tràn dịch Viêm cơ tim
9. Sinh thiết thận:
- Nhóm tổn thương: Nhóm I Nhóm II Nhóm III
 Nhóm IV Nhóm V Nhóm VI
- Miễn dịch huỳnh quang: IgA: IgG: IgM: C1q: C3c:
- Mức độ hoạt động A: Mức độ mạn tính C:
10. Kháng thể
- ANA: Âm tính Dương tính
- Anti ds-DNA: Âm tính Dương tính Nồng độ:
- AnuAb: Âm tính Dương tính Nồng độ:
- AC1qAb: Âm tính Dương tính Nồng độ:
11. Khác:

VI. Điểm SLEDAI:

VII. TIẾN TRIỂN BỆNH TRONG THỜI GIAN NGHIÊN CỨU

PHỤ LỤC 5
PHIẾU THEO DÕI NGHIÊN CỨU

Hành chính:

Họ tên Bn:

1. MSNC:

2. MSBN:

3. Khoa điều trị:

4. Giới:

5. Tuổi khởi phát bệnh:

6. Tuổi lấy vào NC:

7. Thời gian từ khởi phát đến NC:

8. Thời gian từ chẩn đoán đến NC:

9. Chẩn đoán SLE lần đầu tiên: Y / N

10. Sử dụng corticoid trước: Y / N

11. Chẩn đoán bệnh này trước vv:

12. Chẩn đoán vv:

13. Lý do vv:

14. Tiền sử bệnh: Bản thân:

Gia đình:

Ngày	Lần 1: vào viện	Lần 2: sau 3 tháng	Lần 3: sau 6 tháng
H cm P kg S m ²			
15. Ban cánh bướm			
16. Ban đĩa			
17. Ban dạng khác			
18. Nhạy cảm ánh sáng			
19. Triệu chứng hô hấp			
20. Triệu chứng tim mạch			
21. Triệu chứng tiêu hóa			
22. Thiếu máu tan máu			
23. Phù			
24. Triệu chứng nước tiểu			
25. Triệu chứng thần kinh			

26. Viêm khớp			
27. Viêm cơ			
28. Phát ban mới			
29. Loét miệng			
30. Rụng tóc			
31. Viêm màng phổi			
32. Viêm màng tim			
33. Sốt			
34. Huyết sắc tố			
35. Bạch cầu			
36. Bạch cầu Lympho			
37. Bạch cầu trung tính			
38. Tiểu cầu			
39. C3			
40. C4			
41. GOT			
42. GPT			
43. Ure			
44. Creatinin			
45. GFR			
46. Protid			
47. Albumin			
48. ANA			
49. Anti-dsDNA			
50. AnuAb			
51. AC1qAb			

52. aPL IgG						
53. aPL IgM						
54. PCU						
55. Hồng cầu niệu						
56. Bạch cầu niệu						
57. Trụ niệu						
58. Điểm SLEDAI						
59. Hội chứng thận hư						
60. Tổn thương thận cấp						
61. Suy thận mạn						
62. Dùng ức chế miễn dịch trước đó						
63. Thận nhân tạo/ Thảm phân phúc mạc						
64. Test Coombs	TT:	GT:				
65. Sinh thiết thận	Y/N	Cũ/ Mới				
66. Nhóm tổn thương	I	II	III	IV	V	VI
67. Mức độ hoạt động	A:C:					
68. Miễn dịch huỳnh quang	IgA	IgG	IgM	C1q	C3c	
69. ACR 1997						
70. SLICC 2012						
71. SLICC/ACR thận						

PHỤ LỤC 6: DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	MÃ SỐ BN	HỌ VÀ TÊN BỆNH NHÂN	GIỚI	TUỔI
1	140396264	NGUYỄN THỊ THU T	Nữ	11
2	120171676	LIU THUY L	Nữ	9
3	150026435	BÀ THỊ M	Nữ	12
4	150022379	LÊ ĐẶNG PHƯƠNG A	Nữ	10
5	150002076	ĐỖ BÍCH T	Nữ	14
6	140391397	ĐỖ LAN V	Nữ	11
7	150064678	NGUYỄN THỊ N	Nữ	15
8	150521810	TẠ THỊ U	Nữ	14
9	130110046	TRẦN HẢI Y	Nữ	14
10	150088838	NGUYỄN THỊ L	Nữ	13
11	150119987	QUAN THỊ X	Nữ	10
12	150133249	VŨ PHƯƠNG A	Nữ	15
13	150083061	BÙI THỊ THÚY H	Nữ	15
14	150159127	NGUYỄN TUẤN M	Nam	8
15	150162607	HOÀNG THỊ T	Nữ	14
16	150168293	PHẠM THỊ LAN A	Nữ	13
17	150167036	NGUYỄN ĐÌNH X	Nam	12
18	130996964	TRẦN THUY D	Nữ	10
19	150646165	NGUYỄN THỊ TÂM HIỆU L	Nữ	12
20	140880003	PHẠM THU H	Nữ	8
21	150212925	NGUYỄN THỊ H	Nữ	15
22	80092747	VŨ HÀ M	Nữ	15
23	150262165	NGUYỄN THỊ BÍCH H	Nữ	13
24	15298207	NGUYỄN THỊ Â	Nữ	15
25	140093343	HOÀNG THỊ O	Nữ	15
26	110288853	NGUYỄN THỊ O	Nữ	16
27	150310296	VI THỊ H	Nữ	10
28	110343546	LÊ THỊ PHƯƠNG T	Nữ	162
29	150148449	TRỊNH THỊ PHƯƠNG L	Nữ	14
30	150316308	PHẠM ĐỨC V	Nam	10
31	150262107	NGUYỄN THỊ THU T	Nữ	14
32	15338087	NGUYỄN MINH C	Nam	1
33	150338136	MÔNG THỊ D	Nữ	13
34	150348162	LÒ THỊ N	Nữ	243
35	150989161	NGUYỄN VĂN THUY L	Nữ	10
36	130415017	ĐÌNH THỊ H	Nữ	16
37	150328972	HOÀNG THỊ L	Nữ	12

38	150352244	TRẦN THỊ LỆ P	Nữ	11
39	150361999	NGUYỄN BẢO N	Nữ	5
40	150366165	HOÀNG THỊ C	Nữ	7
41	150377708	PHẠM THỊ M	Nữ	13
42	15391703	LƯƠNG PHƯƠNG T	Nữ	12
43	15763711	MẠC THỊ TRÂM	Nữ	12
44	150250345	NGUYỄN ĐỨC C	Nam	11
45	15441287	LÊ THỊ H	Nữ	11
46	150485711	NGUYỄN THỊ HỒNG N	Nữ	12
47	150493893	NGUYỄN MAI H	Nữ	8
48	140016230	NGUYỄN THỊ HẢI A	Nữ	7
49	160011334	NGUYỄN THỊ THU T	Nữ	15
50	160027662	PHAN HUYỀN T	Nữ	8
51	160035683	ĐẶNG KHÁNH L	Nữ	11
52	140158996	ĐỖ THỊ T	Nữ	13
53	159035602	NGUYỄN THẢO A	Nữ	12
54	110038514	HOÀNG THỊ N	Nữ	15
55	60084485	PHẠM MINH N	Nữ	10
56	14010070	HÀ THỊ M	Nữ	10
57	160059413	HOÀNG THU Q	Nữ	14
58	110541632	NGUYỄN THỊ THU T	Nữ	205
59	120351400	VÕ YẾN N	Nữ	10
60	40112055	ĐỖ THU P	Nữ	14
61	60321026	PHAN THỊ VÂN A	Nữ	13
62	160096234	NGUYỄN THU T	Nữ	10
63	160114148	NGUYỄN HẢI Y	Nữ	7
64	100013050	ĐỖ KIỀU N	Nữ	14
65	160147903	NGUYỄN HOÀI T	Nữ	11
66	120364719	LANG THỊ LINH C	Nữ	14
67	140142474	ĐẶNG THẢO V	Nữ	15
68	160205314	NGUYỄN PHI L	Nam	12
69	10018183	LÊ THỊ THANH H	Nữ	13
70	160171541	LÃ THỊ THU H	Nữ	11
71	160125103	VŨ THỊ N	Nữ	14
72	160231631	ĐINH THỊ NGỌC D	Nữ	14
73	70239623	ĐỖ THỊ HOÀI L	Nữ	13
74	160015494	TRẦN HỮU D	Nam	16
75	160230468	VY THỊ T	Nữ	15
76	160238469	NGUYỄN HẢI Y	Nữ	7
77	60228899	HOÀNG THỊ NGỌC Y	Nữ	11
78	160293288	MAI HOÀNG LINH C	Nữ	13

79	168545111	PHẠM THỊ NGỌC A	Nữ	4
80	161747500	NGUYỄN KHÁNH L	Nữ	10
81	140249280	TRẦN NHẬT A	Nam	11
82	7567891	ĐINH GIA L	Nam	16
83	160275786	TRẦN THỊ THU H	Nữ	9
84	160279959	BÀN THỊ H	Nữ	9
85	160280506	NGUYỄN VĂN Q	Nam	9
86	160347623	KHÔNG DIỆU A	Nữ	10
87	160371644	TRẦN THỊ L	Nữ	11
88	160313644	PHẠM KHÁNH H	Nữ	10
89	160394595	LONG HƯƠNG G	Nữ	9
90	160324546	NGUYỄN DIỆU T	Nữ	11
91	140042165	NGUYỄN THU U	Nữ	16
92	110140005	NGUYỄN VĂN P	Nam	12
93	160368815	PHẠM THỊ MAI P	Nữ	8
94	150480980	NGUYỄN THỊ CẨM T	Nữ	10
95	160404570	NGUYỄN THỊ T	Nữ	14
96	160351888	HOÀNG THỊ L	Nữ	12
97	160439475	ĐỖ THÀNH V	Nam	12
98	160409439	NGUYỄN THỊ PHƯƠNG T	Nữ	13
99	160439376	TRẦN THỊ THÚY N	Nữ	10
100	160441085	VŨ THU T	Nữ	13
101	120064488	NGUYỄN THỊ H	Nữ	12
102	160373258	VƯƠNG LAN A	Nữ	7
103	130253002	NGUYỄN THỊ NGỌC L	Nữ	13
104	140226220	TRỊNH HIỀN M	Nữ	13
105	130393560	TRẦN TUẤN A	Nam	13
106	16186866	NGUYỄN THỊ DIỆU L	Nữ	11
107	168214844	PHẠM THUY D	Nữ	8
108	160480028	NGUYỄN THUY T	Nữ	11
109	120351441	PHẠM KHÁNH L	Nữ	11
110	110127977	QUẢNG THỊ T	Nữ	14
111	100170043	TỬ KHÁNH L	Nữ	12
112	160558797	BUI THUY D	Nữ	12
113	160510676	TRẦN NGUYỄN ANH T	Nữ	7
114	169685874	NGUYỄN THỊ KIM N	Nữ	14
115	170007531	PHẠM VĂN C	Nam	11
116	170030281	ĐỖ TRIỆU THUY L	Nữ	10
117	15319176	NGUYỄN VIỆT H	Nữ	14
118	170014292	NGÔ LƯU GIA H	Nam	6
119	170195838	TRẦN THỊ T	Nữ	12

120	160491197	TRẦN THÚY H	Nữ	13
121	170121568	HOÀNG DIỆU H	Nữ	4
122	070006831	TRƯƠNG TRẦN MAI P	Nữ	13
123	175454514	NGUYỄN HÀ M	Nữ	12
124	170158497	HOÀNG THỊ NGỌC H	Nữ	10
125	132165798	VI THỊ H	Nữ	16

Xác nhận của người hướng dẫn

Xác nhận của bệnh viện