

ĐẶT VẤN ĐỀ

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

Nghiên cứu trên thế giới về LN chủ yếu ở các nước phát triển, rất ít thông báo đầy đủ về LN ở các nước đang phát triển. Ở Việt Nam, các công trình nghiên cứu về LN ở trẻ em tại Việt Nam còn rất khiêm tốn, tác giả N.T.T. Hồng (2000) nghiên cứu về tuổi, giới, đặc điểm lâm sàng của bệnh. Nghiên cứu của tác giả D.M. Điền (2005), N.T.P.Dung (2014) tại Hồ Chí Minh có thêm điểm mới là đi sâu vào sinh thiết và giải phẫu bệnh nhưng chưa đề cập đến mối liên quan, kết quả điều trị, theo dõi lâu dài tiến triển của bệnh.

Hiện nay tại Việt Nam, chưa áp dụng phác đồ điều trị thống nhất về LN ở trẻ em, chưa có các đánh giá về kết quả điều trị ngắn hạn và dài hạn về LN ở trẻ em. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: *“Nghiên cứu lâm sàng, mô bệnh học và kết quả điều trị viêm thận lupus ở trẻ em”* với 3 mục tiêu:

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

TÍNH CẤP THIẾT CỦA LUẬN ÁN

Viêm thận Lupus (LN) là một trong những biểu hiện lâm sàng chính để xác định mức độ trầm trọng và tiên lượng lupus ban đỏ ở trẻ em. Những tiến bộ gần đây trong chẩn đoán và điều trị, tiên lượng LN cho cả trẻ em và người lớn cải thiện rõ rệt. Tuy nhiên, còn rất nhiều tranh cãi về phác đồ hiệu quả, tác dụng phụ và biến chứng trong điều trị LN ở trẻ em. Ở Việt Nam, LN còn là bệnh nặng, tỷ lệ tử vong, suy thận mạn cao. Các nghiên cứu về LN ở trẻ em còn rất hạn chế, số lượng bệnh nhân ít, chưa đi sâu vào phân tích tổn thương MBH thận; mối liên quan giữa MBH thận và lâm sàng, hóa sinh và chưa có phác đồ điều trị thống nhất, chưa đánh giá kết quả điều trị ngắn hạn và dài hạn. Vì vậy, nghiên cứu tìm hiểu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, đánh giá kết quả điều trị viêm thận lupus ở trẻ em với số lượng bệnh nhân lớn là cần thiết và có ý nghĩa thực tiễn. Giúp tổng kết kinh nghiệm tại Bệnh viện Nhi trung ương, xây dựng phác đồ chẩn đoán điều trị LN ở trẻ em, làm bài học tham khảo cho các trung tâm Thận Nhi khoa khác ở Việt nam và so sánh với các nghiên cứu về viêm thận lupus ở trẻ em của các nước khác.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

- Là công trình nghiên cứu đầu tiên về viêm thận lupus ở trẻ em với số lượng bệnh nhân lớn cho phép đánh giá và đưa ra một bức tranh tổng thể về lâm sàng, mô bệnh học thận và đánh giá kết quả điều trị. Nghiên cứu có thể sử dụng để so sánh với các nghiên cứu trong khu vực và thế giới.

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

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

BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án có 138 trang, bao gồm các phần: đặt vấn đề (2 trang), tổng quan (41 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (23 trang), kết quả (34 trang), bàn luận (35 trang), kết luận (3 trang), kiến nghị (1 trang). Luận án có 45 bảng, 13 biểu đồ, 1 hình, 147 tài liệu tham khảo trong đó có 6 tài liệu trong nước.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

Viêm thận Lupus là một trong những biểu hiện lâm sàng chính xác định mức độ trầm trọng và tiên lượng lupus ban đỏ ở trẻ em. Tổn thương thận xảy ra khoảng 50-75% bệnh nhân nhi bị SLE lúc khởi phát bệnh và có thể lên đến 90% sau 2 năm khởi phát bệnh. Mức độ nghiêm trọng về lâm sàng có thể thay đổi từ biểu hiện viêm cầu thận nhẹ đến nghiêm trọng dẫn đến bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), thậm chí tử vong.

Với sự xuất hiện nhiều phương pháp điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch trong những thập kỷ gần đây, tỷ lệ cứu sống bệnh nhân LN tốt hơn từ 30% trong những năm 1950 tăng lên hơn 90-95% vào cuối năm 1990. Phần tổng quan trình bày cập nhật các kiến thức, các nghiên cứu gần đây về cơ chế bệnh sinh, dịch tễ học, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tổn thương mô bệnh học thận, và các lựa chọn có sẵn cũng như các phát hiện mới trong điều trị viêm thận lupus giúp định hướng, thiết kế và thực hiện đề tài nghiên cứu.

1.1 Dịch tễ học

Rất nhiều công trình nghiên cứu về dịch tễ học ở các nước phát triển cố gắng chứng minh tỷ lệ mới mắc, hiện mắc ở các chủng tộc khác nhau, tỷ lệ Nữ/Nam, tuổi

mắc bệnh. Tỷ lệ SLE khởi phát ở trẻ em 0,36-2,5/100.000, tỷ lệ hiện mắc khoảng 1,89-25,7/100.000. Trong đó trẻ em châu Á, châu Phi và châu đại dương có khuynh hướng mắc bệnh cao hơn so với trẻ da trắng (châu Âu). Tỷ lệ Nữ/Nam thay đổi tùy nghiên cứu nhưng khoảng 5-9/1, nghiên cứu có tuổi mắc bệnh càng thấp tỷ lệ nam/nữ càng thấp.

Ở Việt Nam, các nghiên cứu về SLE trẻ em rất ít, chỉ thống kê được tuổi khởi phát bệnh, tỷ lệ Nữ/Nam, trên số bệnh nhân hạn chế và trong một bệnh viện. Cần có nghiên cứu trên phạm vi rộng hơn để công bố tỷ lệ hiện mắc bệnh, mới mắc của nước ta, so sánh với các nước trong khu vực và thế giới.

1.2 Lâm sàng và xét nghiệm

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

Vì tổn thương thận có giá trị rất lớn trong tiên lượng bệnh SLE, nên hiện nay các nghiên cứu tập trung phát hiện các dấu ấn sinh học giúp chẩn đoán sớm tổn thương thận, mức độ nặng viêm thận và tiên lượng viêm thận lupus như C1q, BAFF, APRIL, TWEAK, MCP-1, RANTES/CD4+ T cells, VCAM-1, NGAL, miRNAs.

1.3 Tổn thương MBH và liên quan

Các nghiên cứu về MBH thận công bố phân bố về các lớp MBH thận, liên quan giữa lâm sàng và MBH thận, việc ứng dụng phân loại trong chẩn đoán và điều trị. Các nghiên cứu đều thống nhất tỷ lệ tổn thương lớp IV cao nhất chiếm từ 40-70% tùy nghiên cứu. Liên quan lâm sàng và MBH còn nhiều tranh cãi, tuy nhiên các tác giả thống nhất lớp tăng sinh phổi hợp với biểu hiện lâm sàng nặng: tăng huyết áp, HCTH, suy thận, protein khoảng thận hư, giảm C3, C4 nặng và thường có liềm tế bào. Các nghiên cứu cũng cho thấy việc áp dụng phân loại MBH thận vào chẩn đoán và điều trị giúp chẩn đoán và điều trị sớm để bảo vệ thận chậm tiến triển đến tổn thương mạn tính. Đồng thời, tránh điều trị quá mức và không cần thiết với các tác nhân ức chế miễn dịch có thể gây tăng tác dụng phụ, tăng nguy cơ nhiễm trùng nặng và khô u ác tính về sau.

1.4 Điều trị

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

- Điều trị dựa vào kết quả MBH thận, biểu hiện lâm sàng nặng tại thận (HCTH, suy thận, viêm cầu thận tiến triển nhanh) và ngoài thận (biểu hiện thần kinh, huyết

học), theo chủng tộc (da đen thường có nguy cơ tổn thương thận nặng và tiên lượng xấu)...

- Phác đồ IVMP (liệu pháp xung) cho bệnh nặng có tổn thương cơ quan chính như thận, những biểu hiện thần kinh hoặc viêm mạch hệ thống.
- So sánh các phác đồ điều trị dẫn nhập viêm thận lupus tăng sinh ở trẻ em, đặc biệt phác đồ IVCYC liều thấp (Euro-lupus)/liều cao (NIH) với phác đồ MMF
- Các phác đồ điều trị trong viêm thận lupus kháng trị: hiện nay chưa có phác đồ, hướng dẫn điều trị cụ thể về lupus kháng trị, đa số các nghiên cứu thống nhất chuyển phác đồ từ IVCYC sang MMF hoặc ngược lại hoặc phối hợp với các tác nhân:
- Các tác nhân ức chế calcineurin (CNI)(Cyclosporin A và tacrolimus).
Immunoglobulin tĩnh mạch (IVIg), trao đổi huyết tương, Rituximab.

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

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

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

CTPs trẻ em bao gồm những khuyến cáo mạnh mẽ về điều trị dựa trên kết quả sinh thiết thận theo phân loại ISN/RPS, sử dụng rộng rãi hydroxychloroquine và lựa chọn phác đồ hoặc mycophenolate hoặc là cyclophosphamide kết hợp với corticosteroid trong 6 tháng điều trị dẫn nhập, tiếp theo điều trị duy trì với một trong hai thuốc MMF hoặc azathioprine. Khuyến cáo này đã chứng minh hiệu quả, nhưng vẫn còn rất nhiều tình huống khó khăn trong điều trị, rất ít các bằng chứng hướng dẫn điều trị các trường hợp bệnh thực sự kháng trị hoặc điều trị bệnh nhân với biểu hiện đồng thời lupus ngoài thận (lupus thần kinh, huyết học...). CARRA hy vọng rằng việc sử dụng rộng rãi CTPs này ở các nhà thận học và khớp học nhi trong thực hành sẽ giảm biến thiên về điều trị, cho phép so sánh kết quả và điều trị chuẩn trong tương lai về viêm thận lupus trẻ em.

Phác đồ của tác giả Yap Hui Kim.

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

**** Lớp II:***

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

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

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

- *Phác đồ kết hợp Corticosteroid và Mycophenolate-Calcineurin inhibitors (CNI).*
- *Phác đồ corticoid và cyclophosphamide tĩnh mạch (IVCYC):*

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

* **Lớp V**

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

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

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

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

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu:

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

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

2.1.1 Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân vào nghiên cứu:

1. Được chẩn đoán SLE trước sinh nhật 18 tuổi
2. Có đủ từ 4/11 tiêu chuẩn chẩn đoán SLE trở lên theo tiêu chuẩn của Hội thập học Hoa Kỳ năm 1997 (bảng 1.5), trong đó có ít nhất một tiêu chuẩn về miễn dịch
3. Có viêm thận ở bất kỳ thời điểm nào trong quá trình bị bệnh gồm:
 - Protein niệu tăng có ý nghĩa: chỉ số Protein/creatinine nước tiểu (Up/c) > 0,02g/mmol hoặc protein 24giờ >5mg/kg/ngày, hoặc có 3 lần protein > 0,3g/l trong 3 ngày liên tục và/hoặc
 - Tế bào cặn nước tiểu hoạt tính: hồng cầu (HC) niệu >5 HC/vi trường cô đặc hoặc \geq (+) trên tổng phân tích nước tiểu; hoặc bạch cầu (BC) >5 HC/vi trường cô đặc hoặc \geq (+) trên tổng phân tích nước tiểu (không có nhiễm khuẩn tiết niệu kèm theo) và/hoặc trụ hồng cầu, bạch cầu và/hoặc
 - Tăng huyết áp và/hoặc
 - Suy thận cấp (MLCT < 90ml/phút/1,73m²DTCT).
4. Đối với mục tiêu nghiên cứu thứ 3, phải có ít nhất 6 tháng theo dõi liên tục tại phòng khám Thận – Lọc máu, bệnh viện Nhi Trung Ương.

2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu

- Những bệnh nhân không được sinh thiết thận (không tử vong hoặc tử vong).
- Những bệnh nhân còn sống nhưng có thời gian theo dõi ngắn hơn 6 tháng
- Không có thông tin ban đầu lúc vào viện.
- Bệnh nhân được chẩn đoán các rối loạn mô liên kết hỗn hợp hoặc bệnh cơ quan chính có từ trước như bệnh tim bẩm sinh phức tạp hoặc bất thường nhiễm sắc thể.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.1.1 Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu tiến cứu mô tả và phân tích cắt ngang.
- Nghiên cứu can thiệp một nhóm bệnh nhân không đối chứng.

2.2.2 Phương pháp thu thập số liệu

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

Lâm sàng và xét nghiệm

Các đặc điểm về nhân khẩu học, tuổi lúc phát hiện bệnh, tuổi chẩn đoán, tuổi xuất hiện tổn thương thận; biểu hiện lâm sàng, và kết quả cận lâm sàng trong vòng 3 tháng từ lúc khởi phát bệnh (phụ lục 8) bao gồm biểu hiện lâm sàng, huyết áp, nồng độ creatinin máu, tình trạng thận, tế bào cận nước tiểu, protein nước tiểu 24 giờ và/hoặc chỉ số protein/ creatinine nước tiểu.

Sinh thiết thận và mô bệnh học

Tất cả trẻ em bị viêm thận lupus được sinh thiết thận dưới siêu âm khi vào viện. Các mẫu được xử lý và đọc dưới kính hiển vi quang học và kính hiển vi miễn dịch huỳnh quang. Tổn thương mô bệnh học thận được phân loại theo ISN/RPS bao gồm 6 LN lớp. Tổn thương hoạt động và mạn tính được đánh giá bằng các thông số của Viện sức khỏe quốc gia Hoa kỳ (National Institutes of Health_NIH) bao gồm chỉ số hoạt động (từ 1 đến 24) và chỉ số mạn tính (từ 0 đến 12).

Điều trị

Điều trị viêm thận lupus dựa vào hoạt động của bệnh và phân loại mô bệnh học. Bệnh nhân lớp I, điều trị chủ yếu dựa vào các biểu hiện ngoài thận của SLE (thường sử dụng phác đồ prednisone đơn thuần (PĐ 1). Bệnh nhân lớp II có protein niệu <1g/ngày và chức năng thận bình thường được điều trị bằng prednisone đường uống với liều ban đầu là 1mg/kg/ngày (tối đa 60mg / ngày), giảm liều dần dần đến liều thấp (PĐ 1). Ở những bệnh nhân có protein niệu > 1 g/ngày hoặc với creatinine > 1,2 mg/dl (106 mmol /l), azathioprine liều 2-3 mg / kg / ngày (PĐ2) hoặc cyclosporine ở liều 3-5 mg/ngày (PĐ 5) đã được thêm vào cùng với prednisone. Bệnh nhân lớp tăng sinh (III/IV) thường được điều trị bằng methylprednisolone (MP) tiêm tĩnh mạch liều cao (1000mg /1,73 m² mỗi ngày, tối đa 1 g X 3 liều) theo sau prednisone đường uống (1-2 mg/kg mỗi ngày, tối đa 60 mg/ngày) trong 1-2 tháng, sau đó dần dần giảm dần trong 3-4 tháng tới với liều duy trì 0,5-0,75 mg /kg/hàng ngày. Sau khi hoàn thành 3 liều MP, bệnh nhân lớp tăng sinh được điều trị bằng phác đồ: hoặc cyclophosphamide (CY), liều 0,5-1 g/m² (PĐ 3), hàng tháng trong 6 tháng hoặc Mycophenolate Mofetil (Cellcept) 1200g /m² chia 2 lần (PĐ 4). Nếu bệnh thận có hoạt tính lâm sàng hoặc kháng thuốc sau liệu pháp điều trị cảm ứng, có thể thay đổi phác đồ điều trị (ví dụ, CY sang MMF hoặc ngược lại), hoặc thêm vào cyclosporine hoặc thẩm tách huyết tương hoặc IVIg nếu bệnh nhân không bị bệnh thận giai đoạn cuối trước đó. Điều trị duy trì sử dụng prednisone đường uống liều 0,5-0,75 mg/kg/ngày kết hợp với CY hoặc MMF hoặc azathioprine (1-2 mg/kg/ngày) sau khi hoàn thành 6 tháng đầu điều trị cảm ứng. Bệnh nhân lớp V được chỉ định prednisone đơn thuần hoặc PĐ 3 hoặc PĐ 4 nếu bệnh nhân có biểu hiện nặng về lâm sàng như protein niệu nhiều, suy thận. Chiến lược điều trị cho từng bệnh nhân khác nhau trong quá trình điều trị. Liều thuốc được điều chỉnh theo đáp

ứng lâm sàng hoặc để duy trì nồng độ bổ thể C3 và kháng thể kháng DNA gần như bình thường nhất có thể.

Kết quả

Tất cả bệnh nhân đều được khám và theo dõi điều trị hàng tháng hoặc 3 tháng một lần, và sau đó khoảng 3 - 6 tháng/lần và được đánh giá kết quả điều trị theo các biến như sau: kết quả điều trị (hồi phục, tái phát, suy thận mạn, tử vong); biến chứng; tác dụng phụ thuốc. Thời gian theo dõi được tính từ ngày bệnh nhân được chẩn đoán xác định LN và được sinh thiết thận đến lần khám cuối cùng khi bệnh nhân được khám hoặc đã chuyển sang trung tâm người lớn (bệnh viên Bạch Mai) hoặc bỏ điều trị nhưng thời gian khám trên 6 tháng. Kết quả điều trị lâm sàng được phân loại và xác định như sau: (1) Hồi phục, (2) bệnh thận hoạt động lâm sàng, hoặc (3) kết cục xấu. Hồi phục viêm thận lupus được định nghĩa: (a) Hồi phục hoàn toàn khi SLEDAL ≤ 2 ; C3, C4 bình thường; Chức năng thận bình thường (lọc cầu thận $> 90\text{ml} / \text{phút} / 1,73\text{m}^2$); không có tế bào hồng cầu; Protein niệu $\leq 0.3\text{g} / \text{ngày} / 1.73\text{m}^2$ hoặc (b) Hồi phục một phần, C3, C4 bình thường, giảm 50% lượng creatinin máu và/hoặc chỉ số Up/ c, <10 RBC/vi trường làm giàu trong nước tiểu. Bệnh thận hoạt động hay không đáp ứng với điều trị được định nghĩa là: (a) protein niệu $> 1\text{g}/\text{ngày}$ nhưng không có suy thận hoặc không có tiểu máu, (b) hội chứng thận hư nhưng creatinin huyết thanh $<1,2 \text{ mg/dl}$ ($106 \text{ mmol} / \text{l}$). Kết cục xấu được định nghĩa là: (a) suy thận mạn tính, hoặc tiền bệnh thận giai đoạn cuối (GFR 30-89 ml/phút/ 1,73 m²) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (GFR $<30 \text{ ml}/ \text{phút} / 1,73 \text{ m}^2$); (b) tử vong, hoặc do thận hoặc không phải do thận.

Quy trình nghiên cứu được tóm tắt hình 2.1 và phần phụ lục 6.

2.3 Xử lý số liệu

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

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

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

3.1 ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN

Nghiên cứu có 110 trẻ gái và 16 trẻ trai, tỷ lệ nữ: nam = 7:1. Tuổi chẩn đoán bệnh từ 4 tuổi 2 tháng đến 15 tuổi 7 tháng (tuổi trung bình chẩn đoán bệnh $11,5 \pm 2,64$ tuổi)

Bảng 3.3 và 3.4: Biểu hiện lâm sàng SLE tại thời chẩn đoán bệnh

Biểu hiện lâm sàng lúc chẩn đoán	Số BN (n=126)	Tỷ lệ %	Biểu hiện lâm sàng lúc chẩn đoán	Số BN (n=126)	Tỷ lệ %
Biểu hiện lâm sàng ngoài thận			Tổn thương tim khác	2	1,6
Giảm cân, gầy sút	53	42,1	Co giật	12	9,5
Chán ăn	65	51,6	Rối loạn tâm thần	14	11,1
Sốt kéo dài	73	57,9	Tổn thương thần kinh khác	4	3,2
Ban cánh bướm	102	81	Hiện tượng Raynaud	5	4
Ban dạng dát sẩn	26	20,6	Viêm mạch máu ngoại vi	14	11,1
Hồng ban dạng đĩa	9	7,1	Biểu hiện lâm sàng tại thận		
Ban khác	1	0,8	Phù	108	85,7
Loét miệng, lợi	60	47,6	Tăng huyết áp	63	50
Loét da	4	3,2	<i>Nhẹ</i>	43	34,1
Nhạy cảm ánh sáng	89	70,6	<i>Trung bình</i>	18	14,3
Nốt thấp	1	0,8	<i>Nặng</i>	2	1,6
Viêm cơ/Đau cơ	37/29	29,4/23	Trụ Hồng cầu	7	5,7
Viêm khớp/Đau khớp	94/93	74,6/73,8	Đái máu đại thể	33	26,2
Tổn thương võng nội mô (gan, lách hạch to)	15	11,9	Đái máu vi thể	119	94,4
Rụng tóc	22	17,5	Bất thường nước tiểu	17	13,5
Tràn dịch màng phổi	18	14,3	Viêm thận	65	51,6
Các tổn thương phổi khác	2	1,6	HCTH kết hợp	34	27
Viêm màng tim/Tràn dịch màng tim	11	8,7	HCTH	10	7,9

Nhận xét: Triệu chứng lâm sàng ngoài thận thường gặp nhất là ban cánh bướm (81%), nhạy cảm ánh sáng (70%), viêm khớp, đau khớp (74%), sốt kéo dài (56%), loét miệng lợi (48%).

Tổn thương thận trên lâm sàng thường gặp nhất là viêm thận chiếm 65%, tiếp đến là HCTH kết hợp chiếm 27%.

Bảng 3.7: Các biến đổi miễn dịch trong bệnh SLE vào thời điểm chẩn đoán

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

Ghi chú: *Trung vị; **Trung bình

Nhận xét:

Trong các biến đổi miễn dịch, tỷ lệ dương tính cao với KTKN, anti-DsDNA, C3, C4 với tỷ lệ tương ứng 82,5%, 83,2%, 92% và 88,1%.

3.2 MÔ BỆNH HỌC THẬN VÀ LIÊN QUAN GIỮA MÔ BỆNH HỌC VỚI BIỂU HIỆN LÂM SÀNG VÀ SINH HỌC

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

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

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

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

Lớp IV có biểu hiện lâm sàng tổn thương thận nặng HCTH kết hợp (25/35) hoặc HCTH (8/10). Lớp III, V khó phân định kiểu hình, có thể gặp tất cả các hình thái tổn thương thận.

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

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

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

Xét nghiệm	n	Mô bệnh học thận					Giá trị p
		I	II	III	IV	V	
Protein niệu 24 giờ	126						
<i>TB±ĐLC</i>		17,1±6,5	66,9±20,7	49,2±7,1	111,5±11	119,5±40,1	0,0001 ^{*1a} , NS ^{*2b} , 0,03 ^{*3a} , 0,0000 ^{*4b}
<50	61	3	14	27	14	3	0,000 ^{*1} ,
≥50	65	0	5	12	42	6	0,04 ^{*2} , 0,01 ^{*3*} , 0,0000 ^{*4}
MLCT (ml/min/1,73m ²)	126						
<i>TB±ĐLC</i>		125,6±16	113,5±7,5	102±5,8	83,3±3,8	119,3±10,6	0,0001 ^{*1c} , 0,0003 ^{*2d} , 0,0012 ^{*3c} , 0,0000 ^{*4d}
≥90	77	3	16	26	25	7	0,084 ^{*1}
60-89	33	0	2	9	20	2	0,011 ^{*2} ,
<60	16	0	1	4	11	0	0,047 ^{*3*} , 0,003 ^{*4}
Albumin (g/L)	126						
<i>TB±ĐLC</i>		36,4±1	29,1±1,6	30,3±1	24,3±0,7	22,6±2,2	0,0000 ^{*1c} , NS ^{*2d} , 0,015 ^{*3c} , 0,0000 ^{*4d}

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

Nhận xét: Protein niệu 24 giờ trung bình lớp IV và V > 50 mg/kg/24 giờ cao hơn các lớp khác. Protein niệu khoảng thận hư lớp IV cao hơn so với lớp khác ($p < 0,000$).

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

Albumin máu trung bình lớp IV, V giảm so với lớp I+II và III, không có sự khác biệt giữa lớp IV và V ($p = 1,000$).

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

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

Các xét nghiệm miễn dịch	n	Mô bệnh học thận (ISN/RPS)					Giá trị P
		I	II	III	IV	V	
Bổ thể C3							
TV		0,5	0,4	0,27	0,29	0,51	NS ^{*1a, *4b} 0,0035 ^{*2b} , 0,012 ^{*3a}
Bổ thể C4							
TV		0,01	0,02	0,02	0,02	0,16	0,017 ^{*1a} 0,0035 ^{*2b} , NS ^{*3a, *4b}
Anti-DsDNA (UI/L)	125	396	221	332	364	30	0,03 ^{*1a} , 0,014 ^{*2b} , 0,01 ^{*3a} NS ^{*4b} , 0,01 ^{*5b}
<50	21	1	3	4	8	5	0,026 ^{*1}
≥50	104	2	16	34	48	4	NS ^{*2, *4} , 0,008 ^{*3} 0,008 ^{*4}

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

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

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

3.3 KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG

3.3.1 Kết quả điều trị

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

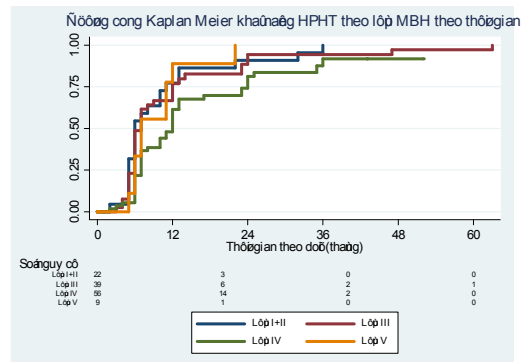
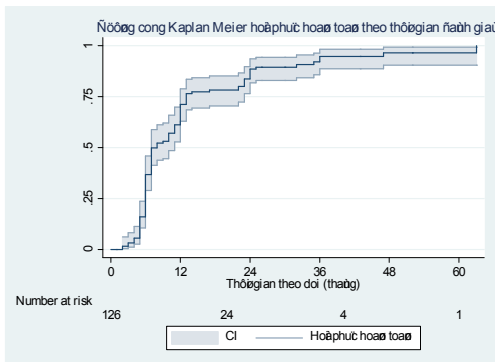
Chỉ số đáp ứng lâm sàng	Kỳ đánh giá						p
	T0	T1	T2	T3	T4	T5	
Mức độ hồi phục thận							
<i>HPHT</i>		67 (56,6)	94 (77)	92 (87,6)	55 (88,7)	45 (83,3)	Fisher, p=0,000
<i>HPMP</i>		47 (38,5)	23 (18,9)	10 (9,5)	6 (9,7)	6 (11,1)	
<i>KoHP</i>		6 (4,9)	5 (4,1)	3 (2,9)	1 (1,6)	3 (5,6)	
Tình trạng tái phát							
<i>Có</i>		1 (0,8)	7 (5,7)	7 (6,7)	12 (19,4)	5 (9,3)	Chi2, p=0,000
<i>Không</i>		121 (99,2)	115 (94,3)	98 (93,3)	50 (80,6)	49 (90,7)	

Ghi chú : T0 : thời điểm vào viện ; T1 : sau 6 tháng ; T2 : sau 12 tháng ; T3 : sau 2 năm ; T4 : sau 3 năm ; T5 : sau 5 năm

Nhận xét: Hồi phục sau 6 tháng, 12 tháng và 2 năm đạt tỷ lệ cao (95%, 96% và 97%), hồi phục có thể một phần hay hoàn toàn, trong đó hồi phục hoàn toàn tỷ lệ cao hơn ở thời điểm 12 tháng và 2 năm (77% và 87%). Hồi phục hoàn toàn tăng theo thời gian, tuy nhiên tại thời điểm 5 năm, tỷ lệ hồi phục hoàn toàn đạt 83% (Pearson chi2, P=0,000).

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

* Ước tính khả năng hồi phục hoàn toàn

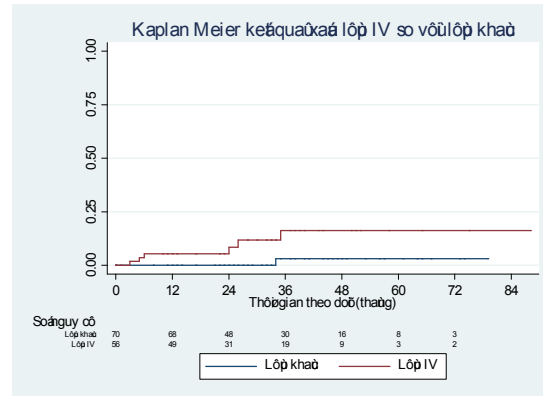
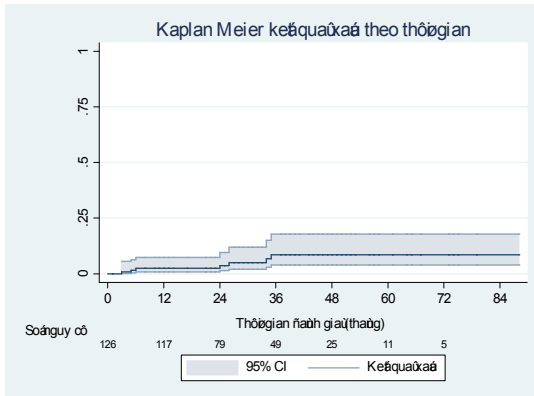


Biểu đồ 3.3: Lũy tích khả năng HPHT theo lớp MBH theo thời gian

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

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

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



Biểu đồ 3.6 và 3.7: Lũy tích nguy cơ kết cục xấu theo thời gian

Nhận xét: Lũy tích nguy cơ kết cục xấu tăng dần theo thời gian nhưng chiếm tỷ lệ thấp 5,6% thời điểm 36 tháng. Lớp IV lũy tích nguy cơ đến kết cục xấu IV cao hơn lớp khác (0,0036 so với 0,0004) (log rank, $p=0,016$).

3.3.2 Biến chứng trong các đợt điều trị qua các kỳ đánh giá

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

Loại nhiễm trùng	Kỳ đánh giá				
	T1	T2	T3	T4	T5
Herpes Zoster	27/122 (22,1)	7/122 (5,7)	4/105 (3,8)	1/62 (1,6)	0
Herpes Simplex	13/122 (10,7)	2/122 (1,6)	7/105 (6,8)	1/62 (1,6)	0
Viêm mô tế bào	8/122 (6,6)	2/122 (1,6)	0	0	0
Nhiễm khuẩn huyết	3/122 (2,5)	2/122 (1,6)	0	0	1/54 (1,8)
Shock nhiễm khuẩn	1/122 (0,8)	1/122 (0,8)	0	0	0
Viêm phổi	11/122 (9)	4/122 (3,3)	0	2/62 (3,2)	1/54
Viêm phổi do Pneumocystic Carinii	1/122 (0,8)	0	0	0	1/54 (1,8)
Nhiễm khuẩn tiết niệu	20/122 (16,4)	14/122 (11,5)	14/105 (13,3)	6/62 (8,4)	3/54 (5,5)

Loại nhiễm trùng	Kỳ đánh giá				
	T1	T2	T3	T4	T5
Viêm tai giữa	0	0	0	0	0
Viêm màng não	0	1/122 (0,8)	0	0	0
Viêm gan	0	0	0	0	0
Thủy đậu	9/122 (7,4)	3/122 (2,5)	2/105 (1,9)	2/62 (3,2)	0
Quai bị	2/122 (1,6)	7/122 (5,7)	4/105 (3,8)	1/62 (1,6)	0
Nhiễm trùng khác		1/122 (0,8)	1/105 (0,9)		
Tổng các đợt nhiễm khuẩn	95 (100)	44	32	13	5

Nhận xét: tổng số đợt nhiễm khuẩn/BN/năm giảm dần theo thời gian theo dõi, cao nhất là thời điểm 6 tháng (1,6 đợt/bệnh nhân/năm). Nhiễm khuẩn thường gặp nhất là nhiễm Herpes, nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm phổi và viêm mô tế bào.

3.3.3 Tác dụng phụ của các thuốc điều trị ÚCMD

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

Loại thuốc gây tác dụng phụ	Kỳ đánh giá					Tổng cộng (n=465)	p
	T1 (n=122)	T2 (n=122)	T3 (n=105)	T4 (n=62)	T5 (n=54)		
PNL (%)	54 (44,3)	37 (30,3)	18 (17,1)	13 (21)	12 (22,2)	134 (28,8)	0,0001
CYC TM (%)	28 (23)	5 (4,1)	1 (1)	1 (1,6)	1 (1,9)	36 (7,7)	0,0001
MMF (%)	7 (5,7)	0 (0)	3 (2,9)	0 (0)	1 (1,9)	11 (2,4)	<0.05
AZA (%)	1 (0,8)	2 (1,6)	2 (1,9)	1 (1,6)	0 (0)	6 (1,3)	>0,05
Tổng cộng tác dụng phụ (%)	70 (57,4)	39 (32)	23 (21,9)	14 (22,6)	12 (22,2)	158 (34)	0,000

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

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

Nhận xét: Tác dụng phụ của PNL, IVCYC rất phổ biến trong 6 tháng đầu. Tác dụng phụ MMF ít gặp hơn, chiếm khoảng 5,7 % trong 6 tháng đầu

3.3.4 Mối liên quan biểu hiện lâm sàng và MBH với kết quả điều trị xấu (suy thận mạn, tử vong)

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

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

Nhận xét: Yếu tố tiên lượng xấu trong hồi qui đơn biến là hội chứng thận hư (HR 24,9; 95%CI: 5-124; p=0,0007); protein ngưỡng thận hư (HR6,3, 95%CI: 0,78-68,8, p=0,03); tái phát (HR2,5, CI 1,3-2,9, p=0,02); suy thận đầu (HR1,8, CI0,37-9,1, p=0,48); Chỉ số mạn tính SLICC/ACR >0,1 (HR 45,6, 95%CI 5,1-483, p=0.0004) và LN lớp IV (HR45,6, CI1,2-81, p=0,0065).

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và xét nghiệm

4.1.1 Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

* Triệu chứng lâm sàng ngoài thân tại thời điểm chẩn đoán

Tổn thương da, niêm mạc rất đa dạng và chiếm tỷ lệ cao, trong đó thường gặp là ban cánh bướm (81%), nhạy cảm ánh sáng (70%), loét miệng lợi (48%), ban dạng dát sần. Kết quả này tương tự tác giả D.M Điền, Abdwani, Vachvanichsanong. Ban cánh bướm và nhạy cảm ánh sáng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn hầu hết các tác giả Srivastava, Lee PY, Hari, Wong, Ruggiero, Cabral, Ramirez và tác giả Afraj ở người lớn [24]. Có lẽ do nước ta trong vùng nhiệt đới, tiếp xúc ánh sáng mặt

trời nhiều hơn nên triệu chứng ban cánh bướm và nhạy cảm ánh sáng thường gặp hơn.

Tương tự kết quả Dung, Nam TT, Srivastave, và Arfaj ở người lớn, viêm khớp cũng là triệu chứng thường gặp chiếm 74,6%, thấp hơn so với Ataei (81%), Ramirez (83%), Cabral (87%), và cao hơn so với Lee PY (37%), Hari (42,6%), Wong (44,5%), Ruggerio.

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

*** Triệu chứng lâm sàng tại thân tại thời điểm chẩn đoán**

Triệu chứng tại thân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với hầu hết các tác giả khác Srivastara, Hari, Singh, Ashraf, Bogdanovic, Ruggerio... Có lẽ đối tượng nghiên cứu của chúng tôi nằm tại chuyên khoa thận, các dấu hiệu phù, tăng huyết áp, đái máu định hướng các bác sĩ tại phòng khám chuyển vào chuyên khoa chúng tôi nhiều hơn. Tác giả Keith và Wong chọn tất cả bệnh nhân có tổn thương thận đầu vào, tỷ lệ các triệu chứng tại thân cũng tương tự nghiên cứu của chúng tôi.

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

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

C3 và C4 dương tính với tỷ lệ cao 92% và 88,1%, kết quả của chúng tôi tương tự

tác giả T.T.Nam (2010), Wu, Moroni, các tác giả này đều có 100% bệnh nhân lupus có viêm thận.

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

4.2.1 Tổn thương MBH thận

Trong 126 mẫu sinh thiết thận và phân loại theo ISN/RPS, tổn thương lớp IV chiếm tỷ lệ cao nhất 44,4%, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với hầu hết các tác giả Srivastava, Hari, Hiraki, Hobbs, Rugierro, Amaral (bảng 4.4). Vachvanichsanong, Batinic, có tỷ lệ bệnh nhân lớp IV thấp hơn 35-37% do các tác giả này sinh thiết tất cả các bệnh nhân gồm cả bệnh nhân tổn thương thận rất nhẹ. Đặc biệt tác giả Arfaj, Mak, Sato, nghiên cứu LN người lớn có cùng nhận xét tỷ lệ lớp IV thấp hơn ở trẻ em (30-38%), nhận xét này phù hợp với một số nghiên cứu gộp kết luận người lớn bị SLE có tổn thương thận ít hơn và nhẹ hơn so với trẻ em. Một số tác giả Lee BY, Wu, Wong có tỷ lệ lớp IV cao hơn 54-70%, có lẽ do nhóm bệnh nhân sinh thiết của các tác giả này rất nặng trên lâm sàng.

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

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

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

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

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

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

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

Albumin máu trung bình lớp IV và V giảm so với lớp khác. Giảm albumin trung bình lớp IV nhiều hơn so với các lớp khác và phân nhóm albumin thấp ngưỡng thận hư lớp IV chiếm tỷ lệ cao 34/51 (66,7%). Tác giả Marks và Wong cũng nhận xét lớp IV có albumin máu trung bình thấp (<25 g/L) và có tỷ lệ bệnh nhân HCTH cao hơn các lớp khác.

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

Lớp V nồng độ bổ thể C4 bình thường và cao hơn so với lớp khác. Thuyết phản ứng chéo kháng nguyên màng đáy cầu thận với kháng thể làm phẳng bong tróc chân tế bào có chân, gây ra protein niệu nhưng không có hiện tượng lắng đọng PHMD và bổ thể tại cầu thận, giải thích cho hiện tượng bổ thể bình thường trong lớp V.

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

4.3 KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

4.3.1 Kết quả điều trị

* Kết quả đáp ứng với điều trị theo thời gian

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

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

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

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

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

** Lũy tích khả năng hồi phục hoàn toàn*

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

Mặc dù số liệu về tiên lượng ngắn hạn, lâu dài của bệnh nhân viêm thận lupus ở trẻ em tại Việt Nam còn rất hạn chế. Tỷ lệ sống còn trong nghiên cứu của chúng tôi tốt hơn đáng kể so với các nghiên cứu Dung tại miền nam Việt Nam với tỷ lệ sống còn lúc 6 tháng 91%. Lý do có thể là: Tất cả bệnh nhân LN đều được sinh thiết thận và áp dụng phác đồ điều trị cập nhật dựa trên kết quả MBH; chăm sóc và theo dõi liên tục trong cùng một đơn vị, quản lý bởi các bác sĩ chuyên khoa Thận Nhi có nhiều kinh nghiệm về LN; thuốc ức chế miễn dịch (PNL, IVCYC, MMF, CSA và IVIg) được bảo hiểm y tế chi trả từ năm 2010; và tổ chức các câu lạc bộ Lupus hàng năm nhằm nâng cao hiểu biết của bệnh nhân, gia đình bệnh nhân về bệnh lupus, tránh bỏ thuốc, tránh dùng các thuốc không hiệu quả (thuốc nam, bắc không rõ nguồn gốc), và tuân thủ điều trị, theo dõi tốt hơn.

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

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

Khi so sánh với nghiên cứu LN người lớn, Mok và cs năm 1999 công bố tỷ lệ cứu sống chung 5, 10 và 15 năm là 98,8%, 94% và 94,4%, tỷ lệ cứu sống thận là 92,1%, 81,2% và 75,2%. Lớp IV có tỷ lệ cứu sống thận thấp hơn tương ứng là 89,1%, 71,1% và 61,4%

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

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

4.3.2 Biến chứng trong các đợt điều trị

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

Tần suất tái phát là 0,32 đợt/bệnh nhân/năm. Chúng tôi thống kê tỷ lệ tái phát chung cho cả thận và bệnh SLE, tỷ lệ tái phát trung bình của chúng tôi cao hơn so với tác giả Srivastava (0,15đợt/bệnh nhân/năm) và tác giả Wong 0,08 đợt/bệnh nhân/năm. Sở dĩ tỷ lệ tái phát cao hơn các tác giả khác là do đa số bệnh nhân nông thôn, trình độ dân trí thấp, khi bệnh đạt được sự thuyên giảm lập tức bệnh nhân bỏ điều trị, uống thuốc nam một vài tháng đến hàng năm, khi bệnh tái phát mới đến khám lại.

** Tổng số đợt nhiễm khuẩn/BN/năm giảm dần qua các kỳ đánh giá, cao nhất là thời điểm 6 tháng (1,6 đợt/bệnh nhân/năm), sau đó giảm dần theo các kỳ đánh giá 2 đến 5 (1,2; 0,3; 0,2 và 0,1). Việc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch liều cao và giai đoạn tiến triển lupus trong 6 tháng đầu làm cho bệnh nhân dễ bị nhiễm khuẩn. Thời điểm sau một năm tỷ lệ bệnh đáp ứng điều trị cao, liều thuốc UCMD giảm dần, tần suất nhiễm trùng giảm dần. Các tác giả Srivastava, Wong, Cobral, Opastirakul và Hari có tần suất nhiễm trùng thấp hơn chúng (0,65-1,5 đợt/10 bệnh nhân-năm). Có*

lẽ do nước ta nằm ở vùng nhiệt đới, đông dân và tần suất nhiễm khuẩn cộng đồng cao hơn các nước của các tác giả trên nên tỷ lệ nhiễm khuẩn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn.

** Tác dụng phụ của các thuốc điều trị ÚCMD*

- Tác dụng phụ của steroids rất phổ biến chiếm 44% trong kỳ đánh giá 6 tháng. Việc sử dụng steroids liều cao trong điều trị dẫn nhập làm tăng tác dụng phụ steroids, kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với y văn và các nghiên cứu gần đây của Srivastava, Singh và Hari.

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

- Tác dụng phụ MMF hiếm gặp hơn, chiếm khoảng 5,7 % trong 6 tháng đầu, sau đó giảm dần chỉ khoảng 2-3% trong các kỳ đánh giá sau. Đa số các tác giả sử dụng phác đồ MMF trong điều trị dẫn nhập có cùng nhận xét, hiệu quả điều trị tương tự phác đồ IVCYC nhưng tỷ lệ tác dụng phụ thấp, đặc biệt sau 6 tháng điều trị.

4.3.3 Yếu tố tiên lượng kết quả điều trị

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

** Hội chứng thận hư:*

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

Trong nghiên cứu của chúng tôi, HCTH làm tăng 25 lần nguy cơ kết quả xấu so với nhóm không có HCTH lúc vào viện. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với tác giả Bogdanovic và Yang, HCTH là yếu tố tiên lượng khó lường và xấu trong viêm thận lupus. Các tác giả khác Ataei, Hari, Srivastava, Batinic cũng công bố HCTH là biểu hiện nặng trong viêm thận lupus nhưng không liên quan đến kết cục

xấu của viêm thận lupus. Sự khác nhau giữa các nghiên cứu có lẽ do chủng tộc, giới cũng như các định nghĩa về kết cục xấu và thời gian theo dõi khác nhau giữa các nghiên cứu.

**Protein niệu khoảng thận hư:*

Trước đây một số tác giả Bogdanovic, Yang công bố protein niệu khoảng thận hư là yếu tố tiên lượng xấu trong LN nhưng hiện nay với việc điều trị UCMD mạnh, sớm ngay từ đầu, phối hợp với phác đồ điều trị mới, protein niệu khoảng thận hư không còn là yếu tố tiên lượng xa xấu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, protein niệu khoảng thận hư là yếu tố làm tăng tiên lượng kết quả xấu 6,3 lần so với nhóm không có protein niệu khoảng thận hư. Sự khác nhau có lẽ do nghiên cứu của chúng tôi có thời gian theo dõi ngắn <5 năm so với các nghiên cứu trên.

**Tổn thương MBH lớp IV:*

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

Nghiên cứu của chúng tôi chứng minh lớp IV làm tăng nguy cơ kết cục xấu 9,9 lần so với nhóm không lớp IV. Mặc dù các bệnh nhân lớp IV của chúng tôi được sử dụng các phác đồ điều trị LN tốt nhất (MP+IVCYC/MMF), tích cực, nhiều điều trị hỗ trợ (hạ huyết áp, giảm protein niệu, giảm mỡ máu...) và theo dõi tốt nhưng tiên lượng LN lớp IV cho đến nay vẫn xấu, 6 bệnh nhân tiến triển đến suy thận mạn và 1 bệnh nhân tử vong. Tương tự như nhận xét của chúng tôi, hầu hết các tác giả Bogdanovic, Batinic, Yang, Lee BS và Lee BY đều công bố lớp IV là yếu tố tiên lượng kết cục xấu bất chấp được sử dụng nhiều biện pháp điều trị tích cực. Một số tác giả như Srivastava, Ataei và Hari mặc dù vẫn công nhận lớp IV có liên quan đến kết cục xấu nhưng nghiên cứu không khẳng định có mối liên quan có ý nghĩa thống kê, có lẽ do đối tượng nghiên cứu của các tác giả này bao gồm cả các bệnh nhân không được sinh thiết thận.

KẾT LUẬN

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

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

- Tuổi gặp chủ yếu là trẻ vị thành niên, tuổi trung bình khởi phát bệnh 11,2 tuổi; nữ gặp 7 lần nam.
- Trong 11 dấu hiệu lâm sàng của SLE theo ACR, có 4 dấu hiệu thường gặp là tổn thương da (ban cánh bướm, tăng nhạy cảm ánh sáng), niêm mạc (loét miệng lợi),

đau/viêm khớp, biểu hiện thần kinh tâm thần.

- Bệnh cảnh lâm sàng chủ yếu trong viêm thận lupus: Hội chứng viêm thận cấp, HCTH kết hợp, suy thận.
- Biến đổi miễn dịch thường gặp là giảm bổ thể C3, C4; tỉ lệ KTKN và anti-dsDNA dương tính chiếm tỷ lệ rất cao (>80%).

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

- Tổn thương MBH thận thường gặp nhất là lớp IV chiếm tỷ lệ cao 44,4%, tiếp theo lớp III (31%), lớp II là 15,1%.
- Lớp IV thường có HCTH (kết hợp), suy thận, đặc biệt suy thận vừa và nặng, MLCT thấp hơn <90, protein niệu khoảng thận hư, bổ thể C4 thấp, chỉ số hoạt động cao và thường có liềm tế bào và fullhouse
- Lớp V thường có biểu hiện lâm sàng đa dạng, không suy thận, protein niệu khoảng thận hư, giảm albumin máu <25g/L nhưng bổ thể C4 bình thường, không tăng Anti-DsDNA

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

Kết quả điều trị:

- Lũy tích khả năng hồi phục hoàn toàn theo thời gian đánh giá đạt 75% sau 24 tháng và lên đến >95% sau 36 tháng. Lớp IV có tỷ lệ hồi phục hoàn toàn thấp, tỷ lệ không đáp ứng cao hơn và thời gian hồi phục dài hơn các lớp khác. Suy thận mạn và tỷ lệ tái phát lớp IV cao hơn so với lớp khác.
- Tần suất tái phát là 0,32 đợt/bệnh nhân/năm, đa số bệnh nhân bị tái phát một đợt và tỷ lệ tái phát tại thời điểm 3 năm nhất 19,3%.
- Suy thận mạn chiếm tỷ lệ rất thấp từ 1-3% trong các kỳ đánh giá. Chỉ có một trường hợp tử vong vào trong kỳ đánh giá 6 tháng, chiếm tỷ lệ rất thấp.
- Chỉ số mạn tính sau 12 tháng đạt tỷ lệ thấp, tuy nhiên tại thời điểm theo dõi >4 năm, tỷ lệ mạn tính tăng lên khoảng 16,7%.
- Tổng số đợt nhiễm khuẩn/BN/năm giảm dần qua các kỳ đánh giá, cao nhất là thời điểm 6 tháng (1,6 đợt/bệnh nhân/năm), sau đó giảm dần theo các kỳ đánh giá.

Yếu tố tiên lượng xấu:

- Xác suất tiên lượng xấu nhóm bệnh nhân có hội chứng thận hư nhiều hơn 25 lần so với nhóm không có HCTH. Nhóm bệnh nhân có protein ngưỡng thận hư có kết cục xấu lớn hơn 6,3 lần so với nhóm protein dưới ngưỡng thận hư.
- Nhóm bệnh nhân có tái phát nguy cơ kết cục xấu cao hơn gấp 2,5 lần nhóm bệnh nhân không tái phát.
- Xác suất tiên lượng xấu nhóm có chỉ số mạn tính SLICC/ACR >0,1 cao hơn 45 lần so với nhóm SLICC/ACR=0.
- Nguy cơ kết cục xấu lớp IV cao gấp 9,9 lần so với các lớp khác.

- BACKGROUND

- Lupus nephritis (LN) is one of the major clinical manifestations to determine the severity and prognosis of SLE in children. Kidney damage occurs in about 50-75% of childhood systemic lupus erythematosus (SLE) patients at onset and may be up to 90% after 2 years of onset. Children with SLE have higher rates of kidney damage and death than adults. However, with recent advances in the diagnosis and treatment of LN, prognosis for both children and adults has improved markedly.
- World research on LN is mainly in developed countries, with very little information about LN in developing countries. In Vietnam, the research on LN in children is very modest. N.T.T. Hong (2000) has reported age, gender, clinical characteristics of SLE and LN. Research by D.M. Dien (2005), N.T.P.Dung (2014) in Ho Chi Minh City has added new features to deepen renal pathology but not revealed clinic-histopathology, treatment results, long-term progress of the disease. Currently, there is no uniform treatment regimen and there are no short-term and long-term outcomes in treatment of LN in children. Therefore, we conducted a study on "Clinical, histopathological and outcomes of lupus nephritis in children" with three objectives:
 - 1. Describe the clinical, subclinical characteristics of systemic lupus erythematosus in children
 - 2. Comparison between histopathological ISN/RPS classes with clinical and laboratory lesions.
 - 3. Evaluate the outcome of treatment for lupus nephritis in children.

- ATTITUDE OF THE THESIS

- Lupus nephritis (LN) is one of the major clinical manifestations to determine the severity and prognosis of lupus erythematosus in children. Recent advances in diagnosis and treatment, prognosis for both children and adults have improved markedly. However, there are many controversies about effective treatment, side effects and complications in treatment of children with LN. In Vietnam, LN is also a serious disease, high rate for mortality and chronic renal insufficiency. The studies on LN in children are very limited, the number of patients is small, has not gone into the analysis of histopathology; the relationship between renal histopathology and clinical, biochemistry features; lack of consistent

treatment regimen, has not evaluated short-term and long-term treatment outcomes. Therefore, the study of the clinical characteristics, histopathology, and evaluation of the treatment results of lupus nephritis in children with large numbers of patients is necessary and practical. A review of experience in diagnosis and treatment for pediatric LN patients at the National Hospital of Pediatrics can develop a pediatric diagnostic and treatment regimen, apply experience lessons for other pediatric Centers in Vietnam and compare with published studies of other countries.

- THE NEW CONTRIBUTION OF THE THESIS

- - The first study of lupus nephritis in children with large numbers of patients allowed the assessment and provided a comprehensive picture of clinical, kidney histopathology and evaluation of treatment outcomes. This published study can be used to compare with regional and world studies.
- - Establishing the relations between renal histopathology and clinical, laboratory testing can help pediatric facilities without renal biopsy specifying histologic lesions, thereby applying adequate treatment regimens. Excessive treatment increases the risk of death, chronic kidney failure and side effects.
- - The thesis results in the treatment of lupus nephritis based on renal histopathology is quite good with a high rate of complete recovery and a very low mortality rate. The results and experience in the application of LN treatment regimen in this study will help to develop and apply this treatment regimen at the National Hospital of Pediatrics as well as other pediatric treatment facilities. .

- LIST OF THESIS

- The thesis has 138 pages, including 2 background, overview (41 pages), subjects and methods (23 pages), results (34 pages), discussion (35 pages), conclusion (3 pages), recommendations (1 page). The thesis has 45 tables, 13 charts, 7 figure, 147 references, of which 6 are in Vietnamese ones.

- **CHAPTER 1. OVERVIEW**

- Lupus nephritis is one of the major clinical manifestations of the severity and prognosis of lupus erythematosus in children. Renal failure occurs in

about 50-75% of patients with SLE at onset and may be up to 90% after 2 years of onset. Kidney clinical severity may vary from mild to severe manifestations of glomerulonephritis, leading to end-stage renal disease (ESRD), even death.

- With the emergence of many immunosuppressive therapies in recent decades, the survival rates without ESRD has remark improved from 30% in the 1950s to more than 90-95% in the late 1990s. The overview presents updated knowledge, recent studies on pathogenesis, epidemiology, clinical, subclinical characteristics, kidney histopathology, and available options in treatment of LN. New discoveries in lupus nephritis help guide, design and implement research.

-
- **1.1 Epidemiology**
- Many studies of epidemiology in developed countries attempt to demonstrate the incidence, occurrence in different races, the proportion of male/female, the age onset of disease. Childhood SLE incidence were 0.36-2.5/100,000, prevalence was about 1.89-25.7/100,000. Children in Asia, Africa and Oceania tend to have higher rates of disease than whites children (Europeans). The rate of female/male varies depending on the research, but 5-9/1, the lower the age of the disease is, the lower the male/female ratio.
- In Viet Nam, epidemiological studies on SLE children are very limited, the small number of patients and only a hospital. There is a need for broader research to publicize the prevalence, incidence of the disease in our country, in comparison with other countries in the region and in the world.
- **1.2 Clinical and biochemistry**
- Clinical manifestations, laboratory tests, and activity indicators are included in most studies in the world, including developing countries and Vietnam. These reports show the incidence of clinical symptoms, hematologic, biochemical and immunological features; disease activity indicators as SLEDAI, BILAG...
- Because kidney damage is of great value in the prognosis of SLE, research has now focused on detecting biomarkers for early diagnosis of kidney damage, severe nephritis and prognosis factors of lupus nephritis as C1q, BAFF, APRIL, TWEAK, MCP-1, RANTES/CD4+ T cells, VCAM-1, NGAL, miRNAs.
- **1.3 Histopathology and clinico-histopathological relations**
- Studies on renal biopsy show the distribution of histopathological classes, the relationship of clinical, laboratory at time of biopsy and renal histopathology, and the application of histopathology classification in the diagnosis and treatment. All studies agree that the highest rate of class IV nephritis is 40-70%. Clinico-histopathological relationship is still controversy, however, the authors agree that the proliferative classes usually combine with severe clinical manifestations: hypertension, nephrotic syndrome, kidney failure, heavy proteinuria, severe C3, C4

reduction and usually have crescent in renal biopsy. Studies have also shown that the application of pathology classification for diagnosis and treatment helps to diagnose and treat kidney damage earlier and slowly develop to chronic kidney disease. Addition, avoiding excessive and unnecessary treatment with immunosuppressive agents may increase side effects, increase the risk of serious infections and later malignant diseases.

- **1.4 Treatment**

- In the world, there recently are many studies on aspects of treatment and regimen for lupus nephritis, including the currently used immunosuppression drugs and biologic drugs. Aspects in the study of lupus nephritis include:
 - - Treatment based on renal pathology results, severe clinical renal presentation (nephrotic syndrome, renal failure, rapidly progressing glomerulonephritis) and extrarenal manifestations (neurological, hematological), by race (black children has more severe kidney damage and poorer prognosis than another one).
 - - IVMP (pulse therapy) for severe SLE with major severe organ damage such as kidney, neurological manifestations or systemic vasculitis.
 - - Comparison of treatment regimens for pediatric lupus nephritis, especially low-dose (Euro-lupus)/high dose (NIH) cyclophosphamide regimen with MMF.
- Treatment regimens in: There is currently no specific treatment regimen for refractory lupus nephritis. Most studies agree to switch from IVCYC to MMF or vice versa. Combined with another immunosuppression drugs: calcineurin inhibitors (CNI) (cyclosporin A and tacrolimus), intravenous immunoglobulin (IVIg), plasma exchange and rituximab.
- Some regimens are recently used in the treatment of proliferative lupus nephritis
- In recent years many research groups and associations have published clinical guidelines for the treatment of adult lupus nephritis. In children, the study of treatment regimens and consensus treatment plans for newly proliferative lupus nephritis of CARRA and Yap Hui Kim have been well evaluated in recent years.
- Treatment guidelines and consensus treatment plans (CTPs) of CARRA

- CARRA CTPs include strong recommendation for treatment based on ISN/RPS pathology classification, extensive use of hydroxychloroquine and choice of regimen either mycophenolate or cyclophosphamide plus corticosteroid for 6 months. Maintenance therapy with either MMF or azathioprine is also suggested. This recommendation has proven effective, but there are still many difficult situations in treatment, very few of the evidence guiding the treatment of cases of especially treatment guideline for refractory lupus nephritis or associated with severe extrarenal lupus (neurological lupus, hematology ...). CARRA CTPs hopes that the widespread use of CTPs in pediatric nephrology and pediatrics practice will reduce treatment variability, allowing for future comparative outcomes and standard treatment for childhood lupus nephritis.

-
- *Singapore regimen (written by Yap Hui Kim).*
- * Class I: No specific treatment, treatment of extrarenal symptoms (arthritis, fever, skin symptoms, mucosal). Prednisone alone is usually recommended.
- * Class II:
 - - Proteinuria <1g/day, treatment of extrarenal symptoms. Prednisone alone is usually recommended
 - - Proteinuria > 3g / day: corticosteroid and/or cyclosporine.
- * Class III/IV: Select the following treatment regimens
 - - Combination regimen of corticosteroid and Mycophenolate-Calcieneurin inhibitors (CNI).
 - - Combination corticosteroid and intravenous cyclophosphamide (Euro-Lupus or NIH) regimens:
 - Then maintain: intravenous cyclophosphamide every 3 month in 24 months or azathioprine or MPA.
- * Class V
 - - Combination corticosteroid and MMF - CNI:
 - - Combination corticosteroid and cyclophosphamide therapy
- * Class VI: treatment of extrarenal symptoms and kidney replacement.
- In Vietnam, prior to 2006, the treatment regimen for proliferative lupus nephritis was mainly based on prednisolone combined with intravenous or oral cyclophosphamide (Endoxan) or azathioprine (Imurel), treatment and monitoring outcomes of lupus nephritis in children are not well and the prognosis is often poor and the mortality is very high (> 80%).
- In 2006, in the presence of newer immunosuppression drugs in Vietnam, including mycophenolate morphine (Cellcept, Micoceft), the prognosis of lupus nephritis improved significantly. However, until 2012, there is no uniform treatment regimen for the treatment of lupus nephritis in children. Yap Hui Kim's regimen is quite similar to the CARRA CTPs and provides good short-term and long-term treatment outcomes, with few side effects consistent with Asian and South Asian races and the drugs available in the Health insurance payment catalog at the National Hospital of Pediatrics. Therefore, we have used the author's regimen, adapted to Vietnamese conditions and applied in the study about

evaluating the results of treatment of lupus nephritis in children at the National Hospital of Pediatrics. This study will be easily compared with studies of lupus nephritis in other countries.

-
- **CHAPTER 2. PATIENTS AND RESEARCH METHODS**
- **2.1 Patients:**
- 126 patients (aged 4.2- 15.6 years) were diagnosed with lupus nephritis hospitalized in the nephrology department and monitored in the outpatient nephrological clinic, National Hospital of Pediatrics at least 6 months from March 2009 to February 2016, of which:
 - - 94 patients (74.6%) were followed up to the end of the study.
 - - 26 patients (20.6%) were monitored to adulthood and should be transferred to follow up at Bach Mai Hospital.
 - - Six patients (4.8%) were dropped after a follow-up period.
- **2.1.1 Criteria for selecting patients:**
- The patients were including in the study if: (1) They were diagnosed with SLE before their 18th birthday; (2) they fulfilled 4/11 in the according to of the American College of Rheumatology criteria for diagnosis of SLE (1997) (Table 1.5), including at least one immunological criteria; (3) They had kidney damage at any time in the course of SLE including: persistent significant proteinuria: urine protein/creatinine ratio (Up/c)> 0.02g/mmol or proteinuria in 24 hours urine collection > 5mg/kg/day, or protein> 0.3g/l for 3 continuous days and/or had active urine sediments with erythrocytes > 5 RBC/mm³ or ≥ (+) on urine dipsticks; leukocytes >5 WBC/mm³ or ≥ (+) on urine dipsticks (without urinary tract infections) and/or casts and/or hypertension and/or acute renal failure (GFR <90ml/min/1.73m² MS); (4) For the third study objective, they should be followed up at least 6 consecutive months at the outpatient renal clinic, National Hospital of Pediatrics.
- **2.1.2 Criteria for exclusive patients**
- - They did not do kidney biopsy (no death or death).
- - They who were alive but had a shorter follow-up period of 6 months
- - No initial information at the hospital.
- - They were diagnosed with mixed connective tissue disorders or predominantly primary organ diseases such as congenital heart disease or chromosomal abnormalities.
- **2.2 Research Methods**
- **2.1.1 Research design**

- - Descriptive and cross-sectional analysis study.
- - Uncontrolled Interventional study.

-

- 2.2.2 Method of data collection

- All patient information was collected according to a unified research sample, including:

- *Clinical and laboratory data:*

- Demographic characteristics, age at diagnosis, age of onset, age of lupus nephritis; Clinical and laboratory features within 3 months of onset of illness (appendix 8) included clinical manifestations, blood pressure, creatininemia, nephrotic status, urinalysis, serum creatinine concentration, 24h urine protein and/or first-morning urine protein to creatinine ratio

- *Renal biopsy*

- All children underwent percutaneous renal biopsy within 1 year of LN. The specimens were processed for light and immunofluorescent microscopy. Renal lesions were classified according to the ISN/RPS classification criteria for LN including 6 class LN. For scoring of the activity (from 1 to 24) and chronicity (from 0 to 12) indices, the presence of active and chronic lesions was assessed using the parameters of the National Institutes of Health (NIH) group reports [31, 32].

Treatment

Treatment was determined by disease activity and renal pathology. In patients with class I LN, treatment was given for extrarenal manifestations of SLE (usually prednisone alone (protocol 1)). Patients with class II LN who had proteinuria <1 g/day and normal renal function were treated with oral prednisone at an initial dose of 1 mg/kg per day (maximum 60 mg/day) that was gradually tapered to low doses (protocol 1). In those with proteinuria >1 g/day or with serum creatinine >1.2 mg/dl (106 mmol/l), azathioprine at a dose of 2–3 mg/kg per day (protocol 2) or cyclosporine at a dose 3-5 mg/mg per day (protocol 5) was added to prednisone. Patients with proliferative class (class III or IV) LN were generally treated with high-dose intravenous methylprednisolone (MP) pulses (1000mg/1.73 m² per day, maximum 1 g, 3 doses) followed by oral prednisone (1–2 mg/kg daily, maximum 60 mg/day) over 1–2 months, which was then gradually tapered over the next 3–4 months to a maintenance dose of 0.5–0.75 mg/kg on alternate

days. Patients with clinically severe disease, after completion of three doses of MP pulses, were treated with cyclophosphamide (CY), given monthly for 6 months as a single i.v. bolus at a maximum dose of 1 g/m² (protocol 3) or Mycophenolate Mofetil (Cellcept) 1200g/m² (protocol 4). If renal disease was clinically active or refractory to induction treatment, it was switched to another treatment regime (CY → MMF or reverse), or added cyclosporine or plasmapheresis or IVIg if the patient did not reach end-stage renal disease before that. Maintenance therapy was given with oral prednisone at 0.5–0.75 mg/kg on everyday throughout the course of CY or MMF or azathioprine (1–2 mg/kg per day) after completion of the first 6 months of induction therapy. Patients with class V LN received prednisone alone or protocol 3 or protocol 4 if patients had clinically severe disease such as heavy proteinuria, renal failure. The treatment strategy for individual patients varied over the course of treatment. Drug doses were adjusted according to clinical response or to maintain the C3 complement and anti-DNA antibody titer levels as near to normal as possible.

- *Outcome:*

All patients were followed during the treatment period on a monthly or 3-monthly basis, and at 3- to 6-month intervals thereafter. The duration of follow-up was calculated from the date when a diagnosis of LN was established by renal biopsy to the last date when the patient was seen, or was known to have developed renal failure. The clinical course and outcome were classified and defined as follows: (1) remission, (2) clinically active renal disease, or (3) adverse outcome. Remission of LN was defined as (a) SLEDAL ≤ 2; C3, C4 normal; Normal kidney function (glomerular filtration rate ≥ 90ml / min / 1.73m²); no red blood cell; proteinuria ≤ 0.3 g / day / 1.73m² or (b) partial, clinical remission, C3, C4 normal, 50% improvement in creatinine blood and/or Up/c ratio, <10 RBC/hpf in urinary sediment with no casts. Non-response to treatment was defined as: (a) proteinuria >1 g/day but not in the nephrotic range with or without hematuria, (b) nephrotic syndrome but with serum creatinine <1.2 mg/dl (106 mmol/l). Adverse outcome was defined as: (a) chronic renal failure, either preterminal (GFR 30–89

ml/min per 1.73 m²) or terminal (GFR <30 ml/min per 1.73 m²); (b) death, either due to renal or non-renal causes.

- The research process is summarized in Figure 2.1 and appendix 6.

- **2.3 Data processing**

- The collected data were imported to EPIDATA 3.0 software. Then exported to .dat file of STATA.

- Data collection was done by medical statistical method using STATA 11.2 software.

- CHAPTER 3. RESULTS

- From March 2009 to February 2016, our search identified 126 patients with SLE nephritis and the results are as follows:

- 3.1 Clinical and laboratory of patients

- The study cohort comprised 110 girls and 16 boys (7:1), with ages at diagnosis ranging from 4.1 to 15.6 years (mean±SD 11.5±2.64 years)

- Tables 3.3 and 3.4: Clinical features of SLE at the time of initial diagnosis

Clinical features at diagnosis	Number present (n=126)	Prevalence (%)	Clinical features at diagnosis	Number present (n=126)	Prevalence (%)
Systemic symptoms			Another cardiac damage	2	1,6
Weight loss	53	42,1	Seizures	12	9,5
Appetite	65	51,6	Psychosis	14	11,1
Prolonger Fever	73	57,9	Another cerebral damage	4	3,2
Malar Rash	102	81	Raynaud's phenomenon	5	4
Ban dạng dát sần	26	20,6	Livedo reticularis	14	11,1
Discoid rash	9	7,1	Renal symptoms		
Another rash	1	0,8	Edema	108	85,7
Mucosal ulceration	60	47,6	Hypertension	63	50
Skin ulcers	4	3,2	<i>Might</i>	43	34,1
Photosensitivity	89	70,6	<i>Moderate</i>	18	14,3
Nốt thấp	1	0,8	<i>Severe</i>	2	1,6
Myositis	37/29	29,4/23	Urine casts	7	5,7
Arthritis	94/93	74,6/73,8	Gross Hematuria	33	26,2
Tổn thương võng nội mô (gan, lách hạch to)	15	11,9	Micro hematuria	119	94,4
Alopecia	22	17,5	Urine Abnormalibility	17	13,5
Pleural effusion	18	14,3	Nephritis	65	51,6
Another pulmonary damage	2	1,6	Nephro-nephritis	34	27
Pericardial	11	8,7	Nephrotic	10	7,9

Clinical features at diagnosis	Number present (n=126)	Prevalence (%)	Clinical features at diagnosis	Number present (n=126)	Prevalence (%)
effusions			syndrome		

- *Comment:* The most common systemic clinical manifestations of SLE are butterfly rash (81%), photosensitivity (70%), arthralgia/arthritis (74%), prolonged fever (56%), mucosal ulceration (48%). The most common kidney lesions are nephritis, which accounts for 65%, followed by nephrotic syndrome with 27%.

- Table 3.7: Selected laboratory findings of SLE patients at the time of initial diagnosis

Immunological features at the time of initial diagnosis	Number present/number tested	Prevalence %
ANA (+) (n=126)	104	82,54
Anti-Ds DNA (UI/ml)	320 [108-625]*	12,8-3900
Anti-Ds DNA (+) (n=125)	104	83,20
Lupus anticoagulant (+) (n=18)	2	11,11
Antiphospholipide IgM (n=35)	5	14,29
Antiphospholipide IgG (n=35)	5	14,29
C3 complement (g/l) (n=126)	0,31 [0,19-0,5]*	0,02-1,69
C3 complement < 0,75 g/l	116	92,06%
C4 complement (g/l) (n=126)	0,02 [0,01-0,07]*	0,01-0,6
C4 complement < 0,149 g/l (n=126)	111	88,10%
Test Coombs direct (+) (n=99)	38	38,38
SLEDAI	22,9±9**	6-64

Note: *Medium; **Mean

- *Comment:* In immunological abnormalities, high prevalence of positive ANA, anti-DsDNA, decreased C3, C4 level was 82.5%, 83.2%, 92% and 88.1%, respectively.

- 3.2 Renal histopathology and clinico-histopathological relationship

- Table 3.9 Distribution of kidney histopathology by ISN / RPS classification (n-126)

Class	Number	Prevalence (%)	Renal injury			
			Urine Abnormalibility	Nephritis	Nephrotic	Nephro-nephritis
I	3	2,38	3 100	0 0,00	0 0,00	0 0,00
II	19	15,08	3 15,79	13 69,42	2 10,53	1 5,26
III	39	30,95	3	31	0	5

			7,69	79,49	0,00	12,82
VI	56	44,44	5 8,93	18 32,14	8 14,29	25 44,64
V	9	7,14	3 33,33	3 33,33	0 0,00	3 33,33
Total	126	100	17 13,49	65 51,59	10 7,94	34 26,98

- *Comment:* Class IV nephritis accounted for 44.4%, followed by class III (31%) and class II (15.1%). Class I and V are less common (2.4% and 7.1%). Renal symptoms of Class IV showed severe renal impairment (25/35) or Nephrotic syndrome (8/10). Class III, V is difficult to distinguish phenotypes, can meet all forms of kidney presentations.

- Table 3.12: Correlation of renal histopathology with clinical and laboratory features

Laboratory	n	Renal Histology (ISN/RPS)					P value
		I	II	III	IV	V	
24h-collection-proteinuria	126						
<i>Mean±SD</i>		17,1±6,5	66,9±20,7	49,2±7,1	111,5±11	119,5±40,1	0,0001 ^{*1a} , NS ^{*2b} , 0,03 ^{*3a} , 0,0000 ^{*4b}
<50	61	3	14	27	14	3	0,000 ^{*1} ,
≥50	65	0	5	12	42	6	0,04 ^{*2} , 0,01 ^{*3} , 0,0000 ^{*4}
GFR (ml/min/1,73m ²)	126						
<i>Mean±SD</i>		125,6±16	113,5±7,5	102±5,8	83,3±3,8	119,3±10,6	0,0001 ^{*1c} , 0,0003 ^{*2d} , 0,0012 ^{*3c} , 0,0000 ^{*4d}
≥90	77	3	16	26	25	7	0,084 ^{*1}
60-89	33	0	2	9	20	2	0,011 ^{*2} ,
<60	16	0	1	4	11	0	0,047 ^{*3} , 0,003 ^{*4}
Albuminemia (g/L)	126						
<i>Mean±SD</i>		36,4±1	29,1±1,6	30,3±1	24,3±0,7	22,6±2,2	0,0000 ^{*1c} , NS ^{*2d} , 0,015 ^{*3c} , 0,0000 ^{*4d}

- *Note: ^{*1}All class; ^{*2}Proliferative class (III & IV) vs another class (I+II+5); ^{*32}Proliferative class (III & IV) vs class I+II & class V; ^{*4}Class IV vs another class; NS: non-significant; ^aKuskal Wallis test; ^bWincoxon test; ^cAnova test; ^dT-Test*
- *Comment: The 24-hour collection- proteinuria of class IV and V were > 50 mg /kg/24 hours, higher than other classes. Nephrotic proteinuria of class IV was significantly higher than one of other classes (p <0.000). GFR mean of class IV was less than 90 ml/min/1.73 m² and lower than other classes (ttest, p <0.0000). Albuminemia mean of class IV, V were lower than class I + II and III but no difference between IV and V (p = 1,000).*

- Table 3.13: Correlation of renal histopathology with immunological features

Immunological features	n	Renal Histology (ISN/RPS)					P value
		I	II	III	IV	V	
C3 complement							
<i>Medium</i>		0,5	0,4	0,27	0,29	0,51	NS ^{*1a, *4b} 0,0035 ^{*2b} , 0,012 ^{*3a}
C4 complement							
<i>TV</i>		0,01	0,02	0,02	0,02	0,16	0,017 ^{*1a} 0,0035 ^{*2b} , NS ^{*3a, *4b}
Anti-DsDNA (UI/L)	125	396	221	332	364	30	0,03 ^{*1a} , 0,014 ^{*2b} , 0,01 ^{*3a} NS ^{*4b} , 0,01 ^{*5b}
<50	21	1	3	4	8	5	0,026 ^{*1}
≥50	104	2	16	34	48	4	NS ^{*2, *4} , 0,008 ^{*3} 0,008 ^{*4}

Note: ^{*1}All class; ^{*2}Proliferative class (III & IV) vs another class (I+II+5); ^{*3}Proliferative class (III & IV) vs class I+II & class V; ^{*4}Class IV vs another class; NS: non-significant; ^aKuskal Wallis test; ^bWincoxon test; ^cAnova test; ^dT-Test

- Comment: The decreased cut-off C3, C4 level of proliferation class were much more than non-proliferation one (Wilcoxon, p = 0.012 and p = 0.002). Especially C4 levels of class V were really normal and higher than those of other classes (p <0.001). Median anti-Ds DNA level of class V was not increased (30UI / L), lower than that of other classes (Wincoxon, p = 0.009).

- 3.3 Treatment results and outcome factors

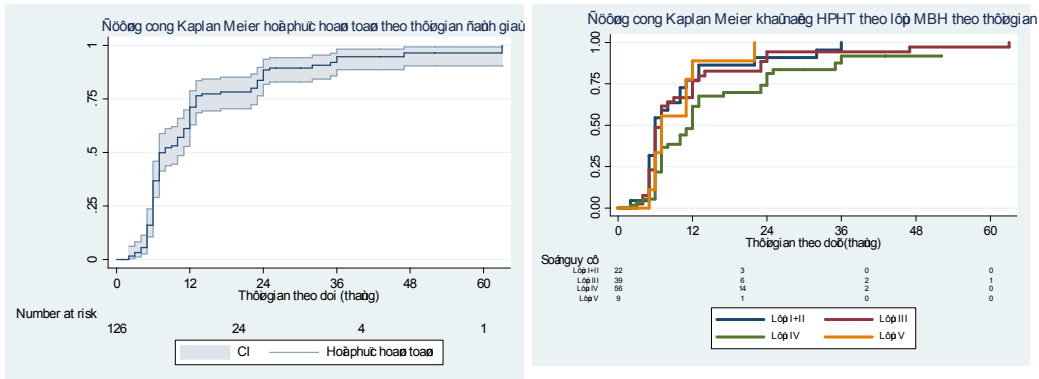
- 3.3.1 Outcome

- Table 3.17: Clinical outcome through time of assessment

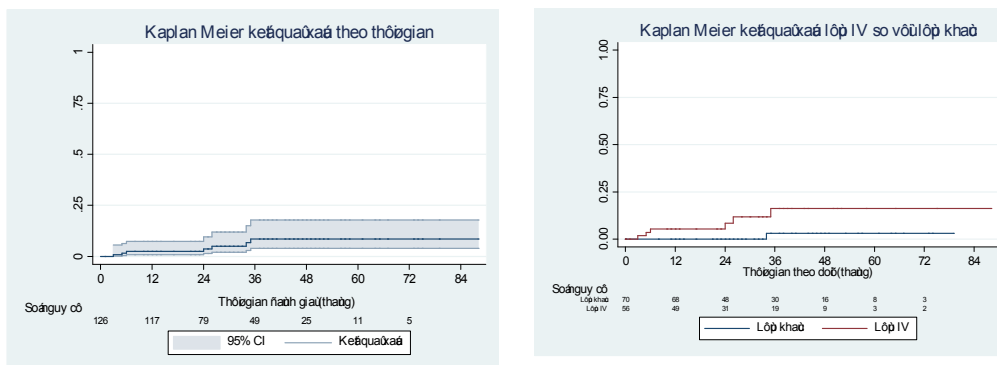
Outcome	Time of assessment						p
	T0	T1	T2	T3	T4	T5	
Renal response							
<i>Complete remission</i>		67 (56,6)	94 (77)	92 (87,6)	55 (88,7)	45 (83,3)	Fisher, p=0,000
<i>Partial remission</i>		47 (38,5)	23 (18,9)	10 (9,5)	6 (9,7)	6 (11,1)	
<i>Non-response</i>		6 (4,9)	5 (4,1)	3 (2,9)	1 (1,6)	3 (5,6)	
Relapse							
<i>Yes</i>		1 (0,8)	7 (5,7)	7 (6,7)	12 (19,4)	5 (9,3)	Chi2, p=0,000
<i>No</i>		121 (99,2)	115 (94,3)	98 (93,3)	50 (80,6)	49 (90,7)	

Note : T0 : time of admission ; T1 : at 6 month ; T2 : at 12 month ; T3 : at 2 year; T4 : at 3 year ; T5 : post 5 year

- Comment: Remission rates at 6 month, 12 month and 2 year were very high (95%, 96% and 97%) including complete or partial remission. The complete remission had higher rates at 12 months and 2 years of assessment (77% and 87%). The complete remission was increased time by time, however, at 5 years, the overall recovery rate was 83% (Pearson chi2, p = 0.000).
- The rate of relapse at 1 year and 2 year of assessment was 5.7% and 6.7% respectively. The 3-year relapse rate was highest of 19.3%. The recurrence rate was 0.32 times/patient/year.
- * Estimate the possibility of complete remission.



- Figure 3.3: Capacities of complete remission by histopathology by time
- Comment: Cumulative complete remission is 75% at 24 month and up to > 95% after 36 months.
- Proliferative classes, especially class IV nephritis, had a slower recovery time than the other classes, 80% and 95% for 24 and 36 months (sts test, p = 0.022, class IV vs. other classes, p = 0.0024).
- * Estimate the possibility of poor outcome (chronic renal failure &/or death) by time



- Figures 3.6 and 3.7: Cumulative adverse outcomes by time
- *Comment:* Cumulative adverse outcomes increased time by time but accounts for a low rate of 5.6% at 36 months. Cumulative adverse outcomes of class IV was higher than another other classes (0.0036 vs. 0.0004) (log rank, p = 0.016).

- 3.3.2 Infectious complications during treatment sessions

- Table 3.23: Infectious complications in the assessment periods

Kind of infections	Kỳ đánh giá				
	T1	T2	T3	T4	T5
Herpes Zoster	27/122 (22,1)	7/122 (5,7)	4/105 (3,8)	1/62 (1,6)	0
Herpes Simplex	13/122 (10,7)	2/122 (1,6)	7/105 (6,8)	1/62 (1,6)	0
Cellulitis	8/122 (6,6)	2/122 (1,6)	0	0	0
Sepsis	3/122 (2,5)	2/122 (1,6)	0	0	1/54 (1,8)
Sepsis shock	1/122 (0,8)	1/122 (0,8)	0	0	0
Pneumonia	11/122 (9)	4/122 (3,3)	0	2/62 (3,2)	1/54
Pneumonia due to Pneumocystis Carinii	1/122 (0,8)	0	0	0	1/54 (1,8)
UTI	20/122 (16,4)	14/122 (11,5)	14/105 (13,3)	6/62 (8,4)	3/54 (5,5)
Otitis media	0	0	0	0	0
Meningitis	0	1/122 (0,8)	0	0	0
Hepatitis	0	0	0	0	0
Chicken pox	9/122 (7,4)	3/122 (2,5)	2/105 (1,9)	2/62 (3,2)	0
Mumps	2/122 (1,6)	7/122 (5,7)	4/105 (3,8)	1/62 (1,6)	0
Another infections		1/122 (0,8)	1/105 (0,9)		
Total	95	44	32	13	5

	(100)				
--	-------	--	--	--	--

- *Comment:* The total number of infections/patient/year decreased gradually over the follow-up period, the highest one was at 6 months (1.6 time/patient/ year). The most common infections are herpes, urinary tract infections, pneumonia and cellulitis.

- 3.3.3 Side effects of immunosuppression drugs

- Table 3.24: Side effects of prednisolone and other immunosuppression drugs

Immunosuppression drugs	Time					Total (n=465)	p
	T1 (n=122)	T2 (n=122)	T3 (n=105)	T4 (n=62)	T5 (n=54)		
PNL (%)	54 (44,3)	37 (30,3)	18 (17,1)	13 (21)	12 (22,2)	134 (28,8)	0,0001
IVCYC (%)	28 (23)	5 (4,1)	1 (1)	1 (1,6)	1 (1,9)	36 (7,7)	0,0001
MMF (%)	7 (5,7)	0 (0)	3 (2,9)	0 (0)	1 (1,9)	11 (2,4)	<0.05
AZA (%)	1 (0,8)	2 (1,6)	2 (1,9)	1 (1,6)	0 (0)	6 (1,3)	>0,05
Tổng cộng tác dụng phụ (%)	70 (57,4)	39 (32)	23 (21,9)	14 (22,6)	12 (22,2)	158 (34)	0,000

Prevalence=number of side effects patients/number of patient who applied this drug
 PNL: Prednisolone; IVCYC: intravenous cyclophosphamide; MMF: Micophenolate Morfetil; AZA: Azathioprine.

- *Comment:* Side effects of PNL, IVCYC are very common in the first 6 months. MMF side effects are less common, accounting for 5.7% in the first 6 months

- 3.3.4 Relationship between clinical manifestations, laboratory and histopathology with adverse outcome (chronic renal failure &/or mortality)

- Table 3.25: Cox regression of factors associated with adverse outcome

Variables	Hazard Ratio	95%CI	p value	Note
Age of disease onset	1,2	0,8-1,6	0,25	NS
Nephrotic syndrome	24,9	5-124	0,0007	HCTH vs không HCTH
Hypertension	1,2	0,6-2,8	0,68	NS
SLEDAI	5,17	1-1,1	0,4	NS
SLICC/ACR	45,6	5,1-483,2	0,0004	
Relapse	2,5	1,3-2,9	0,02	
Renal failure at admission	1,8	0,37-9,1	0,48	NS
GFR	1,69	0,7-4,0	0,25	NS
Nephrotic proteinuria	6,3	0,78-51,6	0,03	
Anti-DsDNA	0,7	0,08-5,67	0,73	NS
KTKN	3,7		0,08	NS

Low C3 level	1,8		0,24	NS
Low C4 level	7,1		0,16	NS
Class IV nephritis	9,9	1,2-80,9	0,0065	

- *Comment:* The primary prognostic factor in a single Cox regression was nephrotic syndrome (HR 24.9; 95% CI: 5-124; p = 0.0007); nephrotic proteinuria (HR 6.3, 95% CI: 0.78-68.8, p = 0.03); relapse (HR2.5, CI 1.3-2.9, p = 0.02); renal failure (HR1.8, CI0,37-9,1, p = 0.48); SLICC/ACR score > 0.1 (HR 45.6, 95% CI 5.1-483, p = 0.0004) and class IV nephritis (HR45.6, CI1.2-81, p = 0.0065).

- CHAPTER 4. DISCUSSION

- 4.1 Demographic, clinical and laboratory characteristics

- 4.1.1 Clinical and laboratory characteristics

- * *Systemic symptoms at the time of diagnosis*

- Mucocutaneous lesions are very diverse and high proportion, with the most common systemic symptoms: butterfly rash (81%), photosensitivity (70%), mucosal ulcers (48%), and maculopapular rash. This result is similar to D.M Dien, Abdwani, and Vachvanichsanong. Butterfly rash and photosensitivity in our study are higher than most authors: Srivastava, Lee PY, Hari, Wong, Ruggiero, Cabral, Ramirez and Afraj in adults. Probably due to our country in the tropics, more often exposure to sunlight, so butterfly rash and light sensitivity are more common.
- Similar to the results of Dung, Nam TT, Srivastave, and Arfaj in adults, arthritis is also common, accounting for 74.6%, lower than Ataei (81%), Ramirez (83%), Cabral (87% %), and higher than Lee PY (37%), Hari (42.6%), Wong (44.5%), Ruggerio (39%).
- CNS involvement in our study was 26%, with seizures (9.5%), mental disorders (11.1%). Our results are similar to Lee PY (27.8%), Wu (27.9%), and Afraj (27.6%). Vachvanichsanong (37%), Tavangar-Rad (39%), Srivastava (43.3%), and the authors assessed and classified headache to CNS involvement so that the frequency of CNS involvement is higher than our study. However, our results are higher than other authors as Dung (17%), Lee BS (15.6%), Ataei (22.4%), Hiraki (16%), Ramirez (10%), Amaral 22%), Cabral (29%). In particular, it was significantly higher than that of adult as Moroni (6.4%), Ramirez

(11.4%). This results in our study was similar to many authors that CNS involvement in children is higher than adults.

- * *Renal involvement at the time of diagnosis*
- Renal involvement in our study are higher than most other authors Srivastara, Hari, Singh, Ashraf, Bogdanovic, and Ruggerio. Perhaps our research subjects are in the kidney department, the symptoms as edema, hypertension, and hematuria, made physicians transfer the patients directly to the Nephrology department. Keith and Wong collected all patients with renal impairment, the incidence of kidney symptoms was similar to our study.
- * *Laboratory characteristics of the study population at the time of initial diagnosis:*
- The incidence of ANA in our study was 82.5%, lower than most authors Srivastava, Lee BY, Wu, Hiraki, Ramirez, Ruggerio, Meunier, ... The ANA positive of these authors were almost absolute (>95%). However, ANA positive in Vietnam such as our study or D.M.Dien, N.T.P.Dung at Children's Hospital I, Ho Chi Minh were similar and not high (70-85%). The rate of anti-DsDNA positive in our study was high of 83.2%, similar to the results of many authors Srivastave (83.7%), Sing (87%), Ruggerio, Arfaj (adults). This rate is lower than some authors Lee BY, Wu, Bader-Meunier, and Moroni (adults), higher than some authors such as Hari, Ramirez, Hiraki. Positive ANA or Anti-DsDNA testing techniques affect test results. The studies that used ELISA technique in testing anti-DsDNA and ANA level and had similar positive thresholds, had an immunological test result similar to ours.
- C3 and C4 level were positive at 92% and 88.1%, respectively. Our results were similar to those of T.T.Nam (2010), Wu, Moroni, who had 100% of patients with lupus nephritis.
- **4.2 Renal histopathology demographic and clinico-histopathological relationships.**
- **4.2.1 Renal histopathology demographic**
- Of the 126 renal biopsy specimens at first admission and classified according to ISN/RPS, class IV nephritis accounted for the highest rate of 44.4%. Our study was similar to those reported by most authors Srivastava, Hari, Hiraki, Hobbs, Rugierro, and Amaral (Table 4.4).

Vachvanichsanong, Botanic, had a lower rate of 35-37% because they did renal biopsy in all patients including patients with mild kidney involvement. In particular, class IV nephritis rate of the adult LN study such as Arfaj, Mak, and Sato were of 30-38%, lower than children, which is suitable to systemic review of lupus nephritis. Some authors, BY BY, Wu, Wong, have a higher class IV rate of 54-70%, probably due to severe renal involvement in their studies.

- The class III nephritis in our study was high at 31%, our results were similar to those of Hiraki, Amaral (25-27%) and higher than most other authors in children as well as adults.

- 4.2.2. Relationship between renal histopathology and clinical presentation and laboratory

- ** Relationship between renal histology and clinical manifestations*
- Nephrotic syndrome usually occurred in class IV (75%), higher than other classes ($p = 0.000$). Most of the authors have the same comment, class IV often coordinate with clinically nephrotic syndrome (accounting for 43% -76%).
- ** Relationship between renal histopathology and laboratory*
- The 24-hour proteinuria of the IV and V class was > 50 mg/kg/24 hours, higher than the other classes, especially when compared to IV and other classes. Our study are similar to the authors such as Marks, Singh, Bogdanovic which concluded IV and V class had high nephrotic proteinuria and Up/c ratio.
- Average glomerular filtration rate of class IV nephritis was lower than 90 ml/min/1.73 m² and lower than other classes. Renal insufficiency and severe renal failure (<60 ml/min/1.73 m²) of class IV was the highest in 11/16 (68.7%). Marks, Bogdanovic, and Wong commented the same to our study that an average GFR of class IV were lower than other classes (82-89ml /min/1.73m²) and had more severe renal failure than other classes.
- Average serum albuminemia of class IV and class V were lower than those of other classes. Albuminemia reduction of class IV was more severe than that of other classes and nephrotic albuminemia reduction of class IV had highest rate of 34/51 (66.7%). Marks and Wong also commented

that class IV had low mean albuminemia (<25 g L) and had a higher prevalence of nephrotic syndrome than the other classes.

- * *Relationship between kidney histopathology and immunology*
- C4 concentration of class V is normal and higher than other classes. The Cross reactivity between glomerular base membrane and immune complex flattened and sloughed the foot of the legs, causing proteinuria. In contrast to the endothelium and mesangium, podocytes do not proliferate in response to injury but produce thickening of the GBM due to increased synthesis of extracellular matrix proteins. This theory explained the class V nephritis do not have immune complex deposition or/and complements in the endothelium and mesangium.
- In our study, anti-DsDNA levels of the classes were not statistically significant different. However, the mean anti-Ds DNA concentration of class V was normal (30UI/L), lower than that of other classes (Wincoxon, $p = 0.009$). The results of our study are similar to that of Marks and Hobbs, who commented on the low level of anti-ds DNA in the V class. Perhaps the mechanism of glomerular injury in class V caused by another autoimmune antibody is not due to anti-ds DNA.

- **4.3 TREATMENT RESULTS**

- **4.3.1 Treatment results**

- * *Response to treatment*
- The remission of our study at 6 months, 12 months and 2 years had high rates of 95%, 96% and 97%, respectively. The complete remission rates at 12 months and 2 years was 77% and 87%. This remission rate continued to increase by time, but at the end of the study, the complete recovery rate was only 83%. The treatment results in our study were very good because the application of standard recommendations from Singapore guideline and CARRA consensus treatment plans on the treatment of lupus nephritis, combined with the emergence of immunosuppression drugs and covered by health insurance. Our outcomes are equivalent to authors from countries in the region and developed countries such as Srivastava, Hari, Hagelberg, Marks, Ruggerio and Vachvanichsanong (> 90%).
- At 6 months, the rates of complete remission, partial remission, active disease (non-responders), recurrence, and mortality in our study were 56.6%, 38.5%, 4.9% and 0.8% and 0.8% respectively. Our results are better

than the domestic author (Dung at Children's Hospital No I), Hari (India) about the results of treatment as well as death. Compared with the results of our study in the developed countries of Srivastava, Ruggerio, our results also showed a high recovery rate of >70% (Table 4.5).

- At 12 months our recovery rate increased to 96%, of which very high complete remission accounted for 77%. Our results are similar to those of Srivastava, Hari, Wong and Ruggerio but the complete remission rate is higher than Wong and Ruggerio. According to some authors, Mak, Feng, Haussieu ... maintenance therapy by PNL + AZA has a higher rate of recurrence than those of PNL + MMF or IVCYC. Perhaps Wong uses the PNL + AZA regimen, so the rate of recurrence is higher than ours. Our one-year mortality rate is similar to that of Srivastava, lower than Wong and the authors used the standard regimen before 2010 for the treatment of proliferative lupus nephritis.
- At 3 years, the recovery rate of our study continued to be high at 96%, of which complete remission achieved 88%, non-responder was 2.9%. Our results are similar to Ruggerio (90% remission, 80% CR), compared to Hari (80% remission, 64% CR).
- * *Cumulative complete remission*
- Of the 126 patients of lupus nephritis in National Hospital of Pediatrics, the ESRD- free patient survival rates at 6 months, one, three, five, and the end of the study, 96.7%, 98.3% 95, 94.4%, and 93.6%, respectively. Overall survival (with ESRD) was 99.2%, 99.2%, 98.4%, 98.1 and 99.2%, respectively.
- Although data on short-term and long-term prognosis of lupus nephritis in children in Vietnam is limited. Survival rates in our study were significantly better than those in southern Vietnam at 91% survival at 6 months. Possible reasons are: All patients with LN had a renal biopsy and applied an updated treatment regimen based on renal histopathological results; Continuous care and follow-up in the same unit, managed by pediatric nephrologist; Immunosuppressive drugs (PNL, IVCYC, MMF, CSA and IVIg) covered by health insurance from 2010; and organize annual Lupus clubs to raise awareness among lupus patients and their families, avoid quitting, avoid to use ineffective drugs (unknown origin herbal medicine), and adhere to treatment, better monitoring.

- Survival rates in our study are equivalent and higher with other recent cohort studies in Asia. In a 2016 study with 134 patients from North India, at 1, 5, 10 and 15 years, non-ESRD survival rates were 98.4%, 91.1%, 79% and 76.2%; overall survival (ESRD) rates was 98.3%, 93.8%, 87.1% and 84%. Another study by Singh in Northern India reported that survival rates without ESRD were 81%, 67% and 59%, and overall survival was 96%, 89% and 78%, respectively, for 1, 5 and 10 years. This results was lower than our study.
- A study from Hong Kong (Wong) reported non-ESRD survival rates of 5, 10 and 15 years of 91.5%, 82.3% and 76%. Another group from South East Asia (Lee BY) also had good outcomes as our research, overall survival rates at 1, 5, 10 and 15 years were 98.5%, 95.4% 94.0% and 89.9%, respectively. Our survival rates seem to be better than reported by Iranian and African American groups (Ataei and Bakr). This may be explained that lupus is usually worse in Arabs and Blacks. Survival rate of our study was comparable to that of non-Caucasian children (African American and Hispanic) from the United States with a 5-year survival > 91% (Table 5).
- Survival rates in our study were lower than those of the adult LN study. Mok et al. (1999) reported an overall survival rate of 5, 10 and 15 years were 98.8%, 94% and 94.4%, and a free-ESRD survival rate 92% 1%, 81.2% and 75.2%, respectably. Class IV nephritis had a lower free-ESRD survival rate of 89.1%, 71.1% and 61.4%, respectively,
- Since the first report of Meislin and Rothfield in 1968, predicting the 5, 10-year survival rate for children with LN to be 43%, 20%, the prognosis of pediatric LN has improved dramatically. In 1990, the overall and renal 5-year survival rates increased to 78%, 56%, according to McCurdy et al. (Cited from Wong). In the last decade, a 5-year patient survival rate for children with LN has ranged between 78% and 95%, with 7%–50% of patients being in terminal renal failure (Bogdanovic, Srivastava ...). Improvements in adverse outcomes and renal failure may be due to treatment of LN based on renal histopathology, associated with immunosuppression drugs, such as IVCYP therapy in the 1980s and MMF in the late 1990s (Srivastava, ...). Our study initially yielded good results. After an average follow-up of 3.5 years, therefore, both the patient and kidney 5-year survival rates in our study group have been very similar to or

better than in the other pediatric series reported in the last decade with 99.2% of the patient survival rate and 6.4% of chronic renal failure. Probably due to the application of IVCYP and MMF therapy in the treatment of proliferative and membrane lupus nephritis, we also use combination of CSA or IVIg in the case of resistant lupus nephritis or severe infections.

- The cumulative complete remission in our study was only 55% after 12 months of follow-up, but rising to 90% after 36 months and > 95% after 5 years. Our results are similar to those of Ruggiero, which is lower than the authors Srivastava, Wong, and Lee BS in terms of complete remission capacity at 12 months but at 3 and 5 years there is no difference. However, our patients rarely stopped taking the drug even after achieving complete remission for a few years. We have not stopped medication because some cases of kidney biopsy after 1 or 2 years in patients with clinical and laboratory good results, but there were very few changes in kidney biopsy, most patients do not change class nephritis, only reduce the activity index. The authors also endorsed long-term low-dose steroids combined with immunosuppression therapy to maintain recovery and decrease relapse and progression of the disease.

- **4.3.2 Complications and side effect**

- * *Frequency of recurrent SLE and lupus nephritis*
- The recurrence rate was 0.32 times/patient/year. We estimated the recurrence rate for both kidney and SLE, our average recurrence rate was higher than those of Srivastava (0.15 times/patient/year) and Wong (0.08 times/patient/year). The recurrence rate in our study is higher than that of other authors because of the majority of rural patients with low educational level, when the patients achieved remission, they quitted treatment, took herbal medicine for several months and got relapse.
- * *Infections*: The total number of infectious episodes per patient/year decreased gradually by the evaluation period, the highest one was 6 months (1.6 patients / patient / year), then gradually decreased at 2 to 5 years (1.2, 0.3, 0.2 and 0.1, respectably). The use of high doses of immunosuppressive drugs and the progression of lupus in the first 6 months made patients susceptible to bacterial infections. After a year the rate of treatment response is high, the dose of immunosuppressive drugs decreased, the

frequency of infection decreased gradually. The study of Srivastava, Wong, Cobral, Opastirakul and Hari had a lower incidence of infection than our study (0.65-1.5 times/10 patient/years). Probably because our country is in the tropics, crowds and frequency of community infection higher than the countries of the above authors, the rate of infection in our study is higher.

- * *Side effects*

- - Side effects of steroids are very common, accounting for 44% at 6-month evaluation period. The use of high doses of steroids in admission increases the side effects of steroids, our results are consistent with the literature and recent studies by Srivastava, Singh and Hari.
- - Side effects of IVCYC in the first 6 months were also common (28%). The most common is leucopenia, hair loss, infections. In particular, there was a case of severe infection, septic shock and death. Our study is similar to the study of some authors using high dose IVCYC regimens in the treatment of proliferative lupus nephritis, common side effects in the first 6 months and the most severe complications was infectious.
- MMF side effects are rare, accounting for 5.7% in the first 6 months, then decreased only 2-3% in the subsequent evaluation. Most of the authors who used MMF in the induction therapy had the same report, outcomes were the same IVCYC regimen, but the side effects was lower, especially at 6 month-follow-up.

- **4.3.3 Predictors of treatment outcome**

- So far many predictors of adverse outcomes have been reported in lupus nephritis in children and adults such as onset age of disease, male sex, high blood pressure, nephrotic syndrome, renal failure at onset, nephrotic proteinuria, low complement level, relapse, Class IV, chronic or active lesions on histopathology, response to treatment after induction therapy, infection status. The relationship between prognostic factors and adverse outcomes varies according to the authors. We used the simple Cox regression equation to determine the factors associated with poor outcome (Table 3.25).
- * *Nephrotic syndrome:*
- Nephrotic syndrome is a severe clinical manifestation of lupus nephritis, followed by rapid progression of glomerulonephritis, often had renal failure and nephrotic proteinuria. Pathological classification in this group is mainly

class IV and has high activity index and crescent. So this is a bad prognosis factor and requires strong, immediate immunosuppression drugs in induction therapy, and combined and prolonged maintenance therapy.

- In our study, nephrotic syndrome increased the risk of adverse outcome by 25 times compared to patients without nephrotic syndrome at admission. Our findings are similar to those of Bogdanovic and Yang, and nephrotic syndrome was an unpredictable and poor predictor of lupus nephritis. Ataei, Hari, Srivastava, and Botanic also reported that nephrotic syndrome is a severe manifestation of lupus nephritis but is not related to the poor outcome of lupus nephritis. The differences between studies were probably due to race, gender, as well as definitions of adverse outcomes and duration of follow-up differed between studies.
- * *Nephrotic proteinuria:*
- Some authors, Bogdanovic, Yang previously reported that nephrotic proteinuria was a bad predictor of lupus nephritis but now with strong, immediate immunosuppressive treatment regimes, nephrotic proteinuria are a far worse predictor. In our study, nephrotic proteinuria still was a factor that increased risk of poor outcome by 6.3 times compared to non-nephrotic proteinuria group. The difference may be due to the fact that our study had a short follow-up period <5 years compared with the above studies.
- * *Class IV nephritis:*
- Class IV nephritis is a serious histopathological lesion in lupus nephritis, often with internal and external proliferative lesions with crescent and high activity index. Clinical manifestations are nephrotic syndrome, kidney failure and possibly rapid progressive glomerulonephritis. Treatment usually involves early, prolonged, high doses of immunosuppressive drugs, which may incorporate multiple regimens in case of resistant lupus. So this is a bad predictor of short and long term.
- Our study demonstrated that class IV increased the risk of adverse outcomes by 9.9 times compared to non-class IV patients. Although our class IV patients used the best treatment regimens (MP + IVCYC / MMF), positive, many supportive therapies (ACE inhibitors, anti-proteinuria, and anti-cholesterolemia) and careful follow-up but the prognosis of class IV nephritis has been poor so far, with six patients progressing to chronic renal failure and one death. Similar to our report, most authors, Bogdanovic, Batinic, Yang, Lee, BS and Lee BY published class IV nephritis as a predictor

of poor outcomes despite the use of more aggressive therapies . Some authors, such as Srivastava, Ataei, and Hari, although still recognized class IV, have been associated with poor outcomes, but the study did not confirm a statistically significant association, perhaps due to patients of the authors included all patients (renal biopsy and non-renal biopsy).

- CONCLUSION

- Through the study of clinical manifestations, histopathology, evaluation of treatment results in 126 children with lupus nephritis in the National Hospital of Pediatrics, we have some conclusions:
- 1. Clinical and laboratory characteristics of cSLE:
 - Age of cSLE is mainly teenage, average age onset 11.2 years; Girls to boys is 7 times.
 - Of the 11 clinical signs of SLE by ACR classification, four common signs are skin lesions (butterfly rash, photosensitivity), mucosal lesions (oral, pale ulcer), arthralgia/arthritis, mental damage
 - Major clinical manifestations of lupus nephritis: nephritis, nephro-nephritis, renal failure.
 - Immunodeficiency is often reduced C3, C4 complement level; the incidence of positive ANA and anti-dsDNA is very high (> 80%).
- 2. Renal histopathology, clinic-histopathological relationship
 - The most common histopathology was class IV (44.4%), followed by class III (31%) and class II (15.1%).
 - Class IV usually associated with nephrotic syndrome, moderate to severe renal failure, GFR <90, nephrotic proteinuria, low C4 level, high activity pathological index and crescent and fullhouse
 - Class V is usually characterized by multiple clinical manifestations, no kidney failure, nephrotic proteinuria, albuminemia <25g/L but especially normal C4, not increased anti-DsDNA
- 3. Evaluation of treatment outcomes and prognostic factors
 - Treatment results:
 - Complete remission was 75% at 24 months follow-up and reached > 95% at 36 month follow-up. Class IV nephritis had a lower complete remission rates, higher non-response rates, and longer recovery time than other classes. Chronic renal failure and recurrence rates class IV are higher than those of other classes.
 - The recurrence rate was 0.32 times/patient/year, the majority of patients relapsed once and the recurrence rate was highest of 19.3% at 3 years.

- - Chronic renal failure accounts for a very low rate of 1-3% in the assessment periods. There was only one case of death in the 6-month evaluation period, which was very low.
- Chronic renal failure rates were low at 12 months, but at 4-year follow-up, the incidence increased to around 16.7%.
- The total number of episodes of infections/patient/year decreased gradually over the assessment periods, was highest at 6-month follow-up (1.6 episodes/patient/year), then was going down in later follow-up periods.
- Poor prognosis:
 - - Probability of adverse outcome in lupus nephritis with nephrotic syndrome was 25 times higher than that of patients without nephrotic syndrome. Lupus nephritis with nephrotic proteinuria was 6.3 times more likely to develop than those with non-nephrotic proteinuria.
 - Patients with recurrent disease had a 2.5-fold higher risk of adverse outcomes than non-relapse patients.
 - - Probability of adverse outcome in patients with SLICC/ACR score > 0.1 point was 45 times higher than that of patients with SLICC/ACR = 0.
 - - The risk of adverse outcome in patients with class IV nephritis was 9.9 times higher than that of other classes.
-