BỘ GIÁO DỤC & ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN HỮU TRƯỜNG

NGHIÊN CỨU MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG CỦA BỆNH VỚI MỘT SỐ TỰ KHÁNG THỂ TRONG LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

BỘ GIÁO DỤC & ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN HỮU TRƯỜNG

NGHIÊN CỨU MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG CỦA BỆNH VỚI MỘT SỐ TỰ KHÁNG THỂ TRONG LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG

Chuyên ngành: Dị ứng và Miễn dịch
Mã số: 62720109

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:
PGS.TS. Trần Thúy Hạnh

HÀ NỘI - 2017

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, Phòng Quản lý Đào tạo Sau đại học trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến PGS. TS. Trần Thúy Hạnh, người thầy đã trực tiếp hướng dẫn tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn và sự kính trọng tới các thầy, cô trong Hội đồng chấm luận án đã dành nhiều thời gian và công sức chỉ bảo giúp đỡ tôi trong quá trình hoàn thiện bản luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới các Thầy, Cô và toàn thể cán bộ, nhân viên Bộ môn Dị ứng - Miễn dịch Lâm sàng - Trường Đại học Y Hà Nội đã dạy dỗ và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo và toàn thể cán bộ, nhân viên Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai, đã tạo điều kiện thuận lợi và tận tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo và toàn thể cán bộ, nhân viên Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Bạch Mai, đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và tận tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình thực hiện đề tài nghiên cứu.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến Ban Lãnh đạo Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội, PGS.TS. Nguyễn Quang Tùng và tập thể cán bộ, nhân viên Khoa Xét nghiệm Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi và tận tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo và tập thể các bác sỹ Khoa Khớp, Bệnh viện Bạch Mai, đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi trong suốt quá trình thực hiện đề tài nghiên cứu.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn tới nhóm các bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống là đối tượng nghiên cứu của đề tài đã hợp tác tham gia nghiên cứu để giúp tôi hoàn thành luận án này.

Cuối cùng tôi xin bày tỏ lòng biết ơn Cha, Mẹ, Anh, Chị, Em, Vợ và các Con đã luôn ở bên tôi những lúc khó khăn, động viên và tạo điều kiện tốt nhất để tôi yên tâm học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Hà nội, ngày 27 tháng 03 năm 2017

Nguyễn Hữu Trường

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Hữu Trường, nghiên cứu sinh khóa 32, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Dị ứng và miễn dịch, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS. TS. Trần Thúy Hạnh, nguyên Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, nguyên Hiệu trưởng trường Cao đẳng Y tế Bạch Mai, nguyên Trưởng khoa Dị ứng - Miễn dịch Lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai.
2. Công trình này không trùng lặp với bất cứu nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày 27 tháng 03 năm 2017

NCS. Nguyễn Hữu Trường

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

aCL	Anti-cardiolipin Antibody (*kháng thể kháng cardiolipin)*
ACR	American College of Rheumatology *(Hội Khớp học Mỹ)*
ALA	Antilymphocyte Antibodies *(Kháng thể kháng tế bào lympho)*
APS	Anti-phospholipid Syndrome *(Hội chứng kháng phospholipid)*
AUC	Area under the ROC curve (*Diện tích dưới đường cong ROC)*
BILAG	British Isles Lupus Activity Group
CI	Confidence Interval (*khoảng tin cậy)*
CIE	Counterimmunoelectrophoresis *(điện di miễn dịch ngược dòng)*
CLS	cận lâm sàng
DNA	Desoxyribonucleic Acid
dsDNA	double stranded DNA (*chuỗi xoắn kép DNA*)
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (*Xét nghiệm miễn dịch gắn enzyme*)
HC	hồng cầu
Ig	Immunoglobulin (*Globulin miễn dịch*)
IIF	Indirect Immunofluorescence (*Miễn dịch huỳnh quang gián tiếp)*
KT	kháng thể
KTKN	kháng thể kháng nhân
LAC	Lupus Anticoagulant (*Chất chống đông lupus)*
LBĐHT	Lupus ban đỏ hệ thống
Nucl	nucleosome
PHMD	Phức hợp miễn dịch
RNA	Ribonucleic acid
RNP	Ribonucleoprotein
ROC	Receiver Operating Characteristic
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics *(Nhóm Hợp tác Quốc tế về LBĐHT)*
Sm	Smith *(kháng nguyên Smith)*
VCT	viêm cầu thận
XN	xét nghiệm

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Tóm tắt các bộ tiêu chuẩn ACR 1997 và SLICC 2012 10
Bảng 1.2. So sánh giữa các công cụ đánh giá hoạt tính LBĐHT.....16
Bảng 1.3. Liên quan lâm sàng của một số tự kháng thể trong LBĐHT.....20
Bảng 1.4. Giá trị của KT kháng dsDNA trong chẩn đoán LBĐHT.....23
Bảng 1.5. Tương quan giữa nồng độ KT kháng dsDNA với hoạt tính LBĐHT.....24
Bảng 1.6. Giá trị phân biệt hoạt tính bệnh của KT kháng dsDNA 26
Bảng 1.7. Giá trị của KT kháng C1q trong dự báo tổn thương thận lupus.....34
Bảng 1.8. Giá trị dự báo đợt cấp thận lupus của KT kháng C1q 35
Bảng 1.9. Giá trị của KT kháng nucleosome trong chẩn đoán LBĐHT.....37
Bảng 1.10. Tương quan giữa nồng độ KT kháng nucleosome với hoạt tính bệnh ...39
Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi và giới của các đối tượng nghiên cứu 62
Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân LBĐHT theo nhóm tuổi và giới tính.....62
Bảng 3.3. Phân bố bệnh nhân LBĐHT theo thời gian mắc bệnh.....63
Bảng 3.4. Phân bố bệnh nhân LBĐHT theo tuổi khởi phát bệnh 63
Bảng 3.5. Một số biểu hiện lâm sàng và CLS ở thời điểm đầu nghiên cứu.....64
Bảng 3.6. Mức độ hoạt động của LBĐHT 65
Bảng 3.7. Tỷ lệ dương tính của tự kháng thể ở các nhóm nghiên cứu 66
Bảng 3.8. Nồng độ trung bình của các tự kháng thể ở các nhóm nghiên cứu 67
Bảng 3.9. Liên quan giữa KT kháng dsDNA và kháng Nucl ở nhóm LBĐHT.....67
Bảng 3.10. Giá trị chẩn đoán LBĐHT của các tự kháng thể 68
Bảng 3.11. Giá trị chẩn đoán LBĐHT của các kháng thể với nhóm chứng khỏe mạnh 69
Bảng 3.12. Giá trị phân biệt LBĐHT với bệnh tự miễn khác của các tự kháng thể .69
Bảng 3.13. So sánh diện tích dưới đường cong giữa các tự kháng thể.....71
Bảng 3.14. Đường cong ROC của các tự kháng thể với 2 nhóm chứng riêng biệt...72
Bảng 3.15. Liên quan giữa KTKN với các biểu hiện của LBĐHT.....73
Bảng 3.16. Liên quan giữa KT kháng dsDNA với các biểu hiện của LBĐHT 74

Bảng 3.17. Liên quan giữa KT kháng C1q với các biểu hiện của LBĐHT 75
Bảng 3.18. Liên quan giữa KT kháng nucleosome với các biểu hiện của LBĐHT .76
Bảng 3.19. Liên quan giữa các tự kháng thể trong LBĐHT 77
Bảng 3.20. Giá trị dự báo tổn thương thận lupus của các tự kháng thể 79
Bảng 3.21. Liên quan giữa tự kháng thể với các mức độ hoạt động của bệnh 81
Bảng 3.22. Liên quan giữa các kháng thể với sự xuất hiện đợt cấp LBĐHT 83
Bảng 3.23. Liên quan giữa các kháng thể với mức độ đợt cấp LBĐHT.....84
Bảng 3.24. So sánh nồng độ các kháng thể trong và sau đợt cấp (n = 48) 85
Bảng 3.25. Giá trị dự báo đợt cấp LBĐHT của các tự kháng thể.....86
Bảng 3.26. So sánh AUC dự báo đợt cấp LBĐHT của các kháng thể.....87
Bảng 3.27. Liên quan giữa kháng thể với đợt cấp thận và ngoài thận của LBĐHT .87
Bảng 3.28. So sánh các tự kháng thể trong đợt cấp thận và ngoài thận.....88
Bảng 3.29. Giá trị dự báo đợt cấp thận lupus của các tự kháng thể.....90
Bảng 3.30. So sánh AUC dự báo đợt cấp thận lupus của các kháng thể 91
Bảng 4.1. Tần xuất các tiêu chuẩn SLICC 2012 trong một số nghiên cứu.....97
Bảng 4.2. Giá trị chẩn đoán LBĐHT của KTKN.....102
Bảng 4.3. Tỷ lệ dương tính của KT kháng dsDNA ở bệnh nhân LBĐHT 104
Bảng 4.4. Tỷ lệ dương tính của KT kháng C1q ở bệnh nhân LBĐHT 110
Bảng 4.5. Tỷ lệ dương tính của KT kháng Nucl ở bệnh nhân LBĐHT 113
Bảng 4.6. Liên quan lâm sàng của KT kháng dsDNA trong một số nghiên cứu....119
Bảng 4.7. Liên quan lâm sàng của KT kháng C1q trong một số nghiên cứu 127
Bảng 4.8. Liên quan lâm sàng của KT kháng Nucl trong một số nghiên cứu 135

DANH MỤC CÁC HÌNH, SƠ ĐỒ VÀ BIỂU ĐỒ

Hình 1.1: Kháng thể bệnh lý trong cơ chế bệnh sinh của LBĐHT 3
Hình 1.2: Vai trò của sự tồn đọng các tế bào tự chết trong LBĐHT 5
Hình 1.3: Lắng đọng nucleosome trên màng đáy do giảm loại bỏ tế bào chết 7
Sơ đồ 1.1. Tiếp cận chẩn đoán LBĐHT dựa trên xét nghiệm KTKN.....8
Sơ đồ 2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu 48
Sơ đồ 2.2. Các bước tiến hành chạy mẫu trên máy Imark® (BIO-RAD).....53
Sơ đồ 2.3. Qui trình chạy mẫu ELISA trên máy Alegria.....55
Biểu đồ 3.1. Tiền sử gia đình có người mắc LBĐHT.....64
Biểu đồ 3.2. Các thuốc điều trị trong vòng 30 ngày trước.....66
Biểu đồ 3.3. Đường cong ROC chẩn đoán LBĐHT của các kháng thể.....70
Biểu đồ 3.4. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ của các tự kháng thể.....78
Biểu đồ 3.5. Tương quan giữa nồng độ của các kháng thể và bổ thể C3, C4.....80
Biểu đồ 3.6. Tương quan giữa nồng độ các tự kháng thể với điểm SLEDAI.....82
Biểu đồ 3.7. Sự biến thiên nồng độ của các kháng thể sau đợt cấp 85
Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa nồng độ các tự kháng thể với điểm SLICC thận.....89

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT
DANH MỤC CÁC BẢNG
DANH MỤC CÁC HÌNH, SƠ ĐỒ, BIỂU ĐỒ
ĐẶT VẤN ĐỀ....1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU....3
1.1. Vài nét về cơ chế điều hòa và tính chất sinh bệnh học của các tự kháng thể trong LBĐHT....3
1.1.1. Rối loạn điều hòa tế bào B trong LBĐHT....4
1.1.2. Tự kháng nguyên và các rối loạn quá trình loại bỏ tế bào chết....5
1.2. Tổng quan về chẩn đoán và đánh giá mức độ hoạt động của LBĐHT....8
1.2.1. Chẩn đoán LBĐHT....8
1.2.2. Đánh giá mức độ hoạt động của LBĐHT....11
1.3. Ý nghĩa lâm sàng của một số tự kháng thể trong LBĐHT....19
1.3.1. Kháng thể kháng nhân (KTKN)....19
1.3.2. Kháng thể kháng dsDNA....21
1.3.3. Kháng thể kháng Smith....27
1.3.4. Kháng thể kháng Ro/SSA và kháng La/SSB....29
1.3.5. Kháng thể kháng histone....31
1.3.6. Kháng thể kháng C1q....33
1.3.7. Kháng thể kháng nucleosome....36
1.3.8. Kháng thể kháng phospholipid (antiphospholipid)....40
1.3.9. Kháng thể kháng tế bào nội mạc mạch máu (AEAC)....41
1.3.10. Kháng thể kháng ribosomal P....43
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU....45
2.1. Đối tượng nghiên cứu....45
2.1.1. Nhóm bệnh nhân LBĐHT....45
2.1.2. Nhóm chứng....45

2.2. Phương pháp nghiên cứu 46
2.2.1. Phương pháp 46
2.2.2. Phương pháp chọn mẫu 46
2.2.3. Cỡ mẫu 47
2.2.4. Thiết kế nghiên cứu 48
2.2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu 49
2.2.6. Địa điểm và phương pháp tiến hành các xét nghiệm CLS 52
2.2.7. Các tiêu chuẩn đánh giá được sử dụng trong nghiên cứu 56
2.2.8. Sai số và cách khắc phục sai số 59
2.2.9. Xử lý số liệu 59
2.2.10. Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu 60
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 62
3.1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu 62
3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới 62
3.1.2. Thời gian mắc bệnh 63
3.1.3. Tuổi khởi phát bệnh 63
3.1.4. Tiền sử gia đình có người mắc LBĐHT 64
3.1.5. Một số đặc điểm lâm sàng và CLS ở thời điểm đầu nghiên cứu 64
3.1.6. Mức độ hoạt động của LBĐHT 65
3.1.7. Các thuốc điều trị trong vòng 30 ngày trước 66
3.2. Tỷ lệ dương tính, nồng độ và giá trị chẩn đoán LBĐHT của tự kháng thể 66
3.2.1. Tỷ lệ dương tính và nồng độ của tự kháng thể ở các nhóm nghiên cứu 66
3.2.2. Giá trị chẩn đoán LBĐHT của các tự kháng thể 68
3.3. Liên quan giữa các tự kháng thể với biểu hiện lâm sàng và mức độ hoạt động của LBĐHT 73
3.3.1. Liên quan giữa tự kháng thể với các biểu hiện lâm sàng và CLS của LBĐHT 73
3.3.2. Liên quan giữa các tự kháng thể với mức độ hoạt động của LBĐHT 81
Chương 4: BÀN LUẬN 92

4.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân LBĐHT 92
4.1.1. Phân bố về tuổi và giới 92
4.1.2. Về tuổi khởi phát bệnh 93
4.1.3. Tiền sử gia đình có người mắc LBĐHT 94
4.1.4. Các biểu hiện của LBĐHT ở thời điểm khởi đầu nghiên cứu 96
4.2. Về tỷ lệ dương tính và giá trị chẩn đoán LBĐHT của các tự kháng thể 100
4.2.1. Kháng thể kháng nhân (KTKN) 100
4.2.2. Kháng thể kháng dsDNA 104
4.2.3. Kháng thể kháng C1q 109
4.2.4. Kháng thể kháng nucleosome (KT kháng Nucl) 112
4.3. Về liên quan giữa các kháng thể với biểu hiện lâm sàng và mức độ hoạt động của LBĐHT 117
4.3.1. Kháng thể kháng nhân (KTKN) 117
4.3.2. Kháng thể kháng dsDNA 118
4.3.3. Kháng thể kháng C1q 127
4.3.4. Kháng thể kháng nucleosome 134
KẾT LUẬN 142
KIẾN NGHỊ 144
DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ

Lupus ban đỏ hệ thống (LBĐHT) là một trong những bệnh tự miễn dịch hệ thống thường gặp nhất. Theo những nghiên cứu gần đây, bệnh có độ lưu hành ước tính trong khoảng 20 - 150 ca/ 100.000 dân, riêng ở phụ nữ là khoảng 164 - 406 ca/ 100.000 dân, tức là đã tăng xấp xỉ 3 lần so với 4 thập kỷ trước [1]. LBĐHT đặc trưng bởi sự xuất hiện của các tế bào lympho B và T tự phản ứng, chịu trách nhiệm sản xuất ra hàng loạt tự kháng thể bệnh lý nhằm vào các kháng nguyên đích ở trong nhân, bào tương, màng tế bào, các protein nền hoặc trong huyết tương. Được phát hiện lần đầu tiên từ những năm 50 của thế kỷ trước, cho đến nay đã có gần 180 loại tự kháng thể liên quan đến bệnh được xác định [2], trong đó, nhiều loại được chứng minh có vai trò rất quan trọng đối với sự hình thành và tiến triển của bệnh, là yếu tố khởi phát phản ứng viêm tự miễn, dẫn đến tổn thương các hệ cơ quan. Bên cạnh đó, ý nghĩa thực tiễn của nhiều loại tự kháng thể trong LBĐHT cũng được khẳng định khá rõ rệt trên lâm sàng, đặc biệt, trong vai trò chẩn đoán, đánh giá mức độ hoạt động và tiên lượng bệnh.

Các tự kháng thể xuất hiện đơn độc thường không có giá trị chẩn đoán LBĐHT, tuy nhiên, khi chúng xuất hiện đồng thời với các dấu hiệu lâm sàng gợi ý bệnh sẽ hỗ trợ rất nhiều cho việc chẩn đoán xác định. Bên cạnh 4 loại tự kháng thể kinh điển đã được đưa vào các tiêu chuẩn phân loại bệnh của Hội Khớp học Mỹ (ACR-1997) và Nhóm Hợp tác Quốc tế về LBĐHT (SLICC-2012), một số tự kháng thể mới như kháng thể kháng nucleosome, kháng C1q, kháng ribosomal P… cũng đều cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao trong chẩn đoán LBĐHT và các tổn thương nội tạng của bệnh.

Cùng với vấn đề chẩn đoán và điều trị, việc đánh giá và theo dõi mức độ hoạt động của LBĐHT cũng đã được cải thiện đáng kể trong một vài thập kỷ

gần đây nhờ sự ra đời của nhiều bộ công cụ chuẩn như SLEDAI, BILAG, ECLAM... Tuy nhiên, các bộ công cụ này đều tương đối phức tạp, cần nhiều thời gian đánh giá và khó áp dụng trong thực hành lâm sàng. Thực tế này đòi hỏi phải có thêm những công cụ vừa phản ánh được quá trình sinh bệnh học của LBĐHT, vừa có thể đánh giá được mức độ hoạt động của bệnh một cách nhanh chóng và tiện lợi. Các tự kháng thể có thể là một sự lựa chọn tốt cho mục đích này, do một số loại kháng thể đã được chứng minh có mối liên quan khá rõ rệt với mức độ hoạt động của bệnh và một số tổn thương nội tạng của LBĐHT như các kháng thể kháng dsDNA, kháng nucleosome, kháng C1q…. Sự xuất hiện và biến đổi nồng độ của các tự kháng thể này phản ánh khá tốt sự dao động hoạt tính và có thể giúp dự báo trước các đợt cấp của bệnh.

Việc có được những hiểu biết đầy đủ hơn về đặc điểm của các tự kháng thể trong LBĐHT có thể giúp các thày thuốc có thêm những công cụ có tính khả thi và đủ độ tin cậy để chẩn đoán, đánh giá và theo dõi mức độ hoạt động của bệnh. Vì lý do này, tôi quyết định lựa chọn đề tài **"Nghiên cứu mối tương quan giữa mức độ hoạt động của bệnh với một số tự kháng thể trong lupus ban đỏ hệ thống"** nhằm các mục tiêu sau:

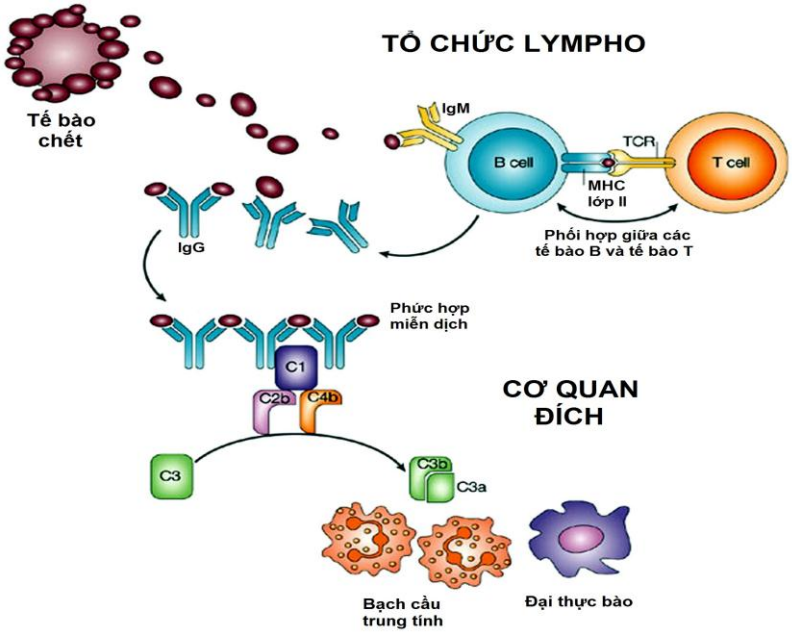
1. Xác định tỷ lệ dương tính, nồng độ và giá trị chẩn đoán bệnh lupus ban đỏ hệ thống của các tự kháng thể kháng nhân, kháng dsDNA, kháng C1q và kháng nucleosome.

2. Khảo sát mối liên quan giữa các tự kháng thể này với một số biểu hiện lâm sàng và mức độ hoạt động của bệnh lupus ban đỏ hệ thống.

Chương 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Vài nét về cơ chế điều hòa và tính chất sinh bệnh học của các tự kháng thể trong LBĐHT

Sự tham gia của các tự kháng thể trong quá trình sinh bệnh học của LBĐHT được tóm tắt trong hình 1.1, theo đó, các tế bào B tự phản ứng, nguồn gốc sản sinh ra các tự kháng thể, sẽ bị hoạt hóa khi gặp gỡ các tự kháng nguyên đặc hiệu với sự có mặt của các tế bào T hỗ trợ. Các tế bào B hoạt hóa khi đó sẽ tạo thành trung tâm mầm, nơi chúng trải qua quá trình chuyển đổi isotype, siêu đột biến dạng cơ thể và chọn lọc dòng, từ đó tạo ra các tế bào B hiệu ứng và tế bào B có trí nhớ miễn dịch. Các tế bào B hiệu ứng sẽ giải phóng các tự kháng thể IgG vào hệ tuần hoàn, từ đó, tạo thành các phức hợp miễn dịch (PHMD).



Hình 1.1: Kháng thể bệnh lý trong cơ chế bệnh sinh của LBĐHT [9]

Bất chấp các cơ chế hấp thu, loại bỏ PHMD của cơ thể (ví dụ, thông qua vai trò của bổ thể), các phức hợp này vẫn dư thừa và tích tụ tại các mạch máu nhỏ của các tạng như thận, da, khớp…, gây tổn thương viêm tại các cơ quan

này thông qua sự hoạt hóa bổ thể hoặc gắn với thụ thể Fc gây phá hủy tế các tế bào mast, xâm nhập bạch cầu trung tính và các đại thực bào [9].

1.1.1. Rối loạn điều hòa tế bào B trong LBĐHT

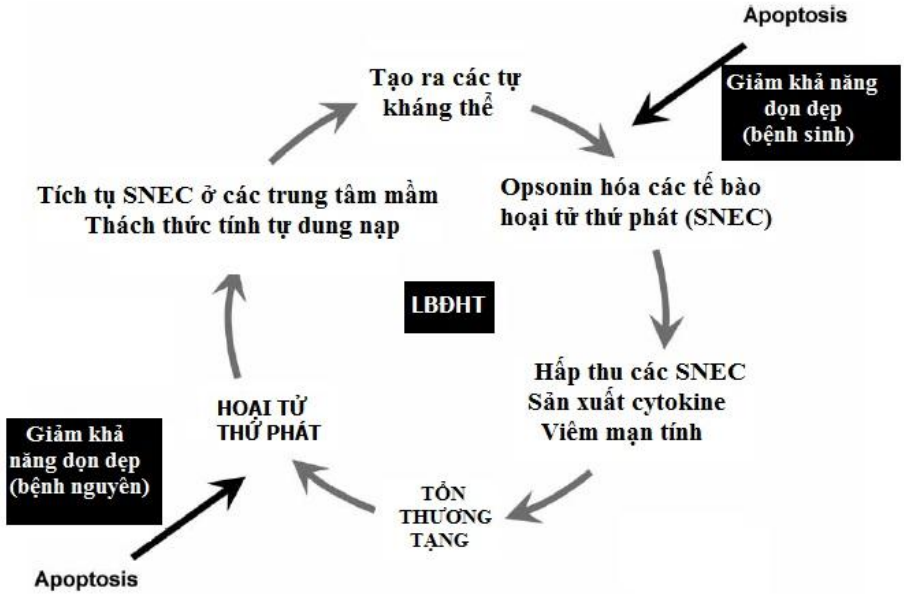
Nghiên cứu ở những người có và không mắc LBĐHT đã đưa ra những lý giải quan trọng cho sự phát triển của các dòng tế bào B tự phản ứng. Trí nhớ miễn dịch dịch thể với các kháng nguyên lạ là cần thiết cho chức năng bảo vệ của hệ miễn dịch, tuy nhiên, ở người bệnh LBĐHT, sự tạo thành các tế bào B có trí nhớ và tương bào tự phản ứng lại có thể gây hại cho cơ thể. Wardemann và cs đã tiến hành phân lập kháng thể từ các tế bào B có trí nhớ miễn dịch lưu hành tuần hoàn ở những người khỏe mạnh, từ đó, khẳng định sự tồn tại của các tự kháng thể IgG ái lực thấp từ các tế bào B tự phản ứng. Các tế bào B này có được tính đặc hiệu tự thân thông qua các đột biến soma. Tần xuất xuất hiện các tế bào B tự phản ứng sản xuất các kháng thể ái lực thấp ở bệnh nhân LBĐHT là tương đương với người khỏe mạnh. Tuy nhiên, giữa các bệnh nhân này với người khỏe mạnh lại có sự khác biệt khá lớn về số lượng các tế bào B tự phản ứng sản xuất các kháng thể IgG ái lực cao và số lượng các đột biến soma [4]. Những kết quả nghiên cứu này đã đặt ra câu hỏi về việc các tế bào B tự phản ứng ái lực cao có thể được tạo thành từ các tế bào tiền thân ái lực thấp và bằng cách nào đó chúng đã bị hoạt hóa trong cơ thể.

Phân tích tín hiệu từ các thụ thể giống toll (toll-like receptor - TLR) cho thấy cách thức kháng nguyên chứa acid nucleic đã kích thích các tế bào B tự phản ứng. Thí nghiệm trên các giống chuột chuyển gen AM14 cho thấy, để kích hoạt một cách hiệu quả các tế bào B sản xuất AM14 đòi hỏi sự tham gia đồng thời của thụ thể tế bào B và một thụ thể giống toll, như xảy ra với phức hợp miễn dịch được tạo thành bởi những tự kháng nguyên có chứa DNA hoặc RNA. Nghiên cứu này cũng phát hiện ra rằng đáp ứng AM14 tăng lên đáng kể bởi interferon type I và sự vắng mặt của tín hiệu thụ thể FcgRII. Các nghiên

cứu trên mẫu chuột B6 FcγRII $^{-/-}$ Yaa bị LBĐHT cho thấy, sự thiếu hụt thụ thể IFNα (IFNαR) giúp làm giảm kích thước các hạch lympho và kéo dài thời gian sống của chuột, nhưng không làm giảm được hiệu giá của các tự kháng thể. Đáng lưu ý, việc loại bỏ yếu tố điều hòa interferon 5 (IRF5) giúp cải thiện triệu chứng bệnh tốt hơn so với việc loại bỏ thụ thể FcgRII, điều này cho thấy vai trò quan trọng của IRF5 trong việc hoạt hóa các tế bào B tự phản ứng [5].

1.1.2. Tự kháng nguyên và các rối loạn quá trình loại bỏ tế bào chết

Các tự kháng nguyên chứa acid nucleic liên quan với các cấu trúc của tế bào tự chết theo chương trình (như màng tế bào hoặc các hạt nội bào) đóng một vai trò quan trọng trong việc hoạt hóa các tế bào B và được cho là những tự kháng nguyên cơ bản trong cơ chế sinh bệnh học của LBĐHT. Xác định được nguồn gốc của các tự kháng nguyên này trong cơ thể có thể giúp hiểu rõ cơ chế gây bệnh của chúng.



Hình 1.2: Vai trò của sự tồn đọng các tế bào tự chết trong LBĐHT [6]

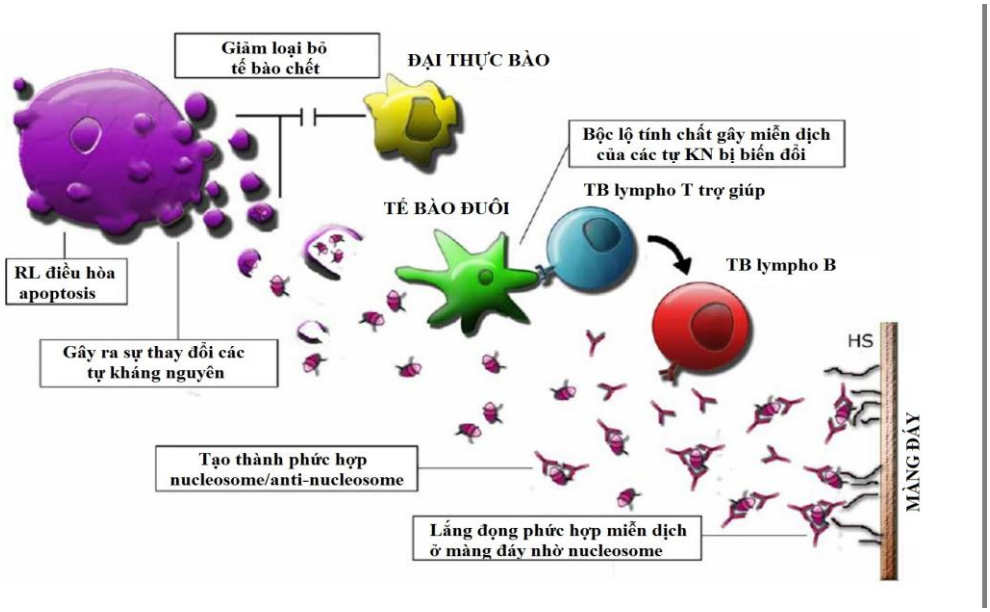
Giảm khả năng nhận biết và loại bỏ các tế bào chết được chứng minh là yếu tố cơ bản tạo ra các tự kháng nguyên trong LBĐHT, điều này có thể xảy

ra do những bất thường về di truyền hoặc các yếu tố môi trường. Các tế bào chết bị tồn dư kéo dài sẽ trải qua quá trình hoại tử thứ phát tạo ra các tế bào hoại tử thứ phát (SNEC), các tế bào này sẽ tích tụ ở trong trung tâm mầm, hoạt hóa bổ thể, gắn với các tế bào đuôi nang và đưa ra tín hiệu sống sót với các tế bào B tự phản ứng (hình 1.2). Khi đó, các tự kháng thể liên quan đến LBĐHT, bao gồm anti-dsDNA và anti-phospholipid, sẽ gắn với các tự kháng nguyên được bộc lộ trên bề mặt các tế bào chết. Các tự kháng thể gắn với những tế bào chết/ hoại tử sẽ làm thay đổi quá trình loại bỏ các tế bào này và gây ra tình trạng tiền viêm. Hậu quả là tính chất sinh bệnh học của các tự kháng thể sẽ được tăng cường khi chúng tiếp cận được với các tự kháng nguyên chứa acid nucleic để tạo thành phức hợp miễn dịch [6].

Cơ chế tạo thành DNA ngoại bào trong quá trình chết của tế bào cũng được quan tâm nghiên cứu một cách chi tiết. DNA hoặc ribonucleo-protein ngoại bào có thể kích thích đáp ứng miễn dịch bẩm sinh thông qua các thụ thể TLR và non-TLR, gây ra đáp ứng miễn đặc hiệu kháng nguyên trong LBĐHT, tạo thành phức hợp miễn dịch lắng đọng ở thận và kích thích sản xuất interferon type I từ các tế bào đuôi dạng tương bào [6]. Các nghiên cứu trên động vật thí nghiệm cho thấy, cả tế bào chết và hoại tử đều có thể cung cấp DNA ngoại bào thông qua vai trò của các đại thực bào [7].

Mặc dù DNA có thể ra khỏi tế bào dưới dạng phức hợp nucleoprotein, nhưng hầu hết DNA ngoại bào xuất hiện dưới dạng các vi hạt, các thể tế bào chết gắn màng được giải phóng bởi các túi phình (bleb) từ những tế bào chết. Sự trình diện của DNA và RNP trên bề mặt các vi hạt phù hợp với việc gắn của các tự kháng thể lupus trong huyết thanh, điều này cho thấy sự giải phóng DNA kết hợp với protein từ các tế bào chết có một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của LBĐHT [5]. Các hạt tế bào chết được cho là đại diện cho các tự kháng nguyên chứa acid nucleic ở trong cơ thể, do đó, cần xác định dạng tế bào tương tác với các hạt này. Berden và cs đã nghiên cứu về vấn đề

này bằng cách ủ các tế bào đuôi lấy từ tủy xương với các thể tế bào chết trong sự có mặt của yếu tố kích thích tạo dòng bạch cầu hạt và đại thực bào (GM-CSF). Các quan sát trên máy đếm tế bào theo dòng và kính hiển vi cộng tiêu cho thấy các tế bào đuôi đã hấp thu rất hiệu quả các thể tế bào chết. Sự hấp thu này dẫn đến sự trưởng thành của các tế bào đuôi, bằng chứng là sự tăng trình diện của CD40, CD86 và các phân tử MHC lớp II bề mặt. Ngoài ra, các tế bào đuôi cũng sản xuất ra các cytokine tiền viêm bao gồm IL-6 và TNFα. Khi được nuôi cấy cùng với các tế bào T dị gen, các tế bào đuôi trưởng thành đã gây ra sự bài tiết IFNγ và IL-17, chỉ ra sự khởi đầu của đáp ứng Th1/Th17. Những kết quả nghiên cứu này cho thấy, các thể tế bào chết đã gây ra sự trưởng thành của các tế bào đuôi theo cách mà nó có thể gây ra đáp ứng tự miễn dịch trong LBĐHT [7]. Bên cạnh các kháng nguyên bị biến đổi cấu trúc, bản thân các tự kháng thể cũng có thể trở nên có tính kháng nguyên, ví dụ, các kháng thể kháng La/SSB được vận chuyển qua rau thai và gắn vào các tế bào chết ở các tạng của bào thai bị tấn công trong lupus sơ sinh [8].



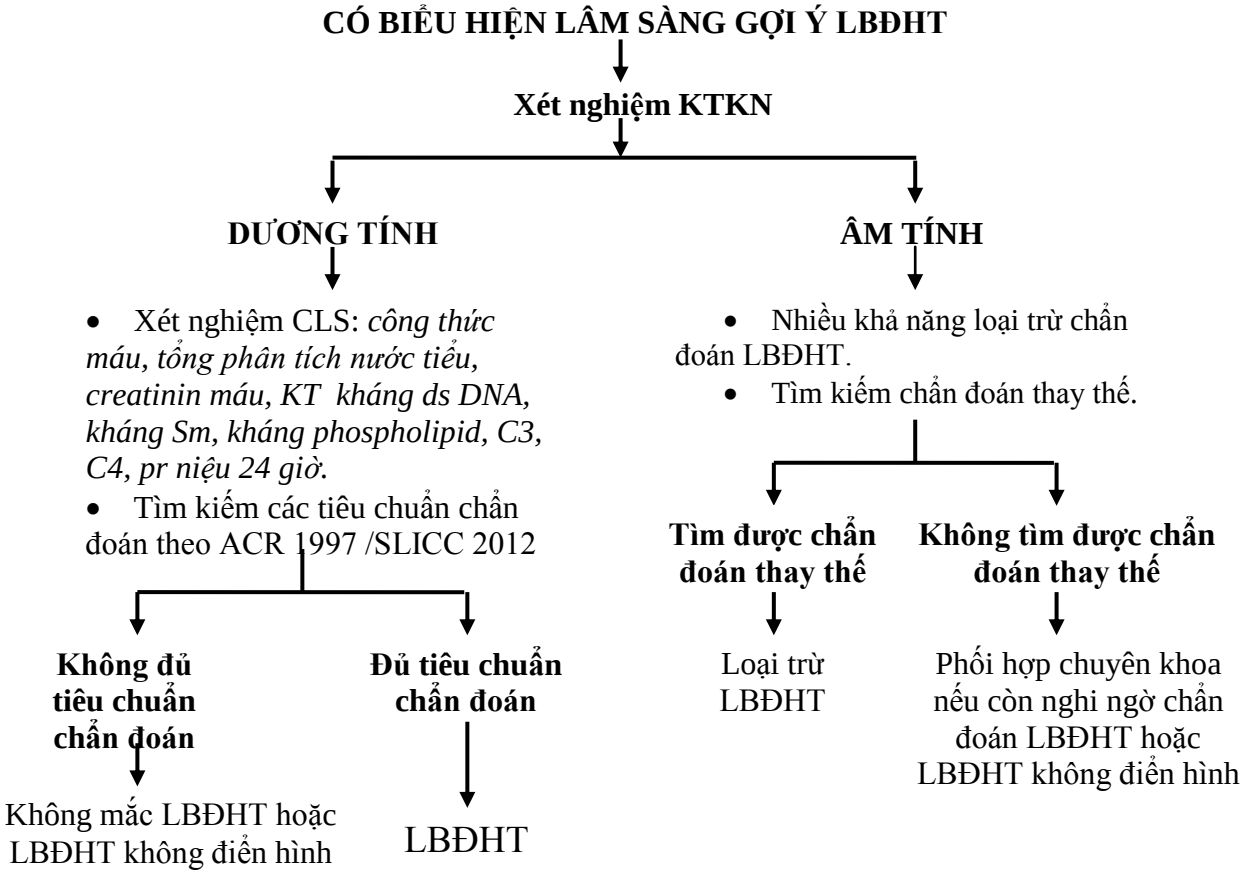
Hình 1.3: Lắng đọng nucleosome trên màng đáy do giảm loại bỏ tế bào chết [7]

Rối loạn điều hòa quá trình tự chết của tế bào hoặc giảm khả năng loại bỏ tế bào chết của các đại thực bào tạo ra một số lượng lớn các túi phình của

tế bào chết. Tự kháng nguyên trong các túi phình (bleb) sẽ tích lũy các biến đổi sau dịch mã và có thể bị gắn bởi các kháng thể kháng nhân. Các mảnh tế bào chết tồn dư chứa acid nucleic hoặc phức hợp miễn dịch có thể bị hấp thu bởi các tế bào trình diện kháng nguyên như tế bào đuôi dẫn đến sự trình diện các epitope đối với tế bào T và sau đó hoạt hóa các tế bào B cùng nguồn gốc. Kháng thể được trình diện sau đó sẽ thúc đẩy sự hình thành PHMD lắng đọng dọc màng đáy cầu thận nhờ tương tác điện từ giữa PHMD chứa nucleosome (hoặc mảnh chromatin) và màng đáy (hình 1.3) [7].

1.2. Tổng quan về chẩn đoán và đánh giá mức độ hoạt động của LBĐHT

1.2.1. Chẩn đoán LBĐHT



Sơ đồ 1.1. Tiếp cận chẩn đoán LBĐHT dựa trên xét nghiệm KTKN [9]

Hiện chưa có các công cụ dành riêng cho việc chẩn đoán LBĐHT, do đó, các bộ tiêu chuẩn phân loại bệnh thường được sử dụng trên lâm sàng cho mục đích này. Các công cụ này được xây dựng với mục đích ban đầu là để phân

loại và tuyển chọn bệnh nhân cho các nghiên cứu, chúng giúp ghi nhận một cách hệ thống các đặc điểm quan trọng của bệnh. Tuy nhiên, độ nhạy và độ đặc hiệu của các công cụ này bị giảm sút khi được sử dụng với mục đích chẩn đoán bệnh [9]. Nhiều người bệnh mắc LBĐHT nhưng không thỏa mãn các tiêu chuẩn chẩn đoán do không đủ triệu chứng hoặc có nhiều biểu hiện của LBĐHT nhưng không nằm trong các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh. Các bộ tiêu chuẩn phân loại LBĐHT của Hội Khớp học Mỹ năm 1997 (ACR 1997) và Tổ chức Hợp tác Quốc tế về LBĐHT năm 2012 (SLICC 2012) hiện đang cùng được sử dụng khá phổ biến cho mục đích chẩn đoán bệnh (bảng 1.1).

Tiêu chuẩn ACR 1997: được công bố năm 1982 và chỉnh sửa năm 1997, bộ tiêu chuẩn do Hội Khớp học Mỹ xây dựng dựa trên các phân tích nhóm từ nhiều trung tâm trên toàn nước Mỹ với các bệnh nhân chủ yếu là người da trắng. Các bệnh nhân được chẩn đoán LBĐHT khi có ≥ 4/11 tiêu chuẩn xuất hiện đồng thời hoặc riêng rẽ ở bất kỳ giai đoạn nào của bệnh. Tiêu chuẩn tế bào Hargraves (+) trong phiên bản gốc năm 1982 đã được thay thế bằng sự xuất hiện của các KT kháng phospholipid. Các nghiên cứu đánh giá giá trị chẩn đoán LBĐHT của bộ tiêu chuẩn ACR 1997 với nhóm chứng là các bệnh nhân mắc bệnh mô liên kết khác đều đã ghi nhận độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao, lần lượt trong khoảng 78 - 96% và 89 - 100%. Bộ tiêu chuẩn này được cho là kém nhạy với những bệnh nhân có mức độ bệnh nhẹ [9].

Trong gần 2 thập kỷ qua, bộ tiêu chuẩn ACR 1997 đã được sử dụng rất rộng rãi cả trong các nghiên cứu khoa học cũng như thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, bộ tiêu chuẩn này chưa từng được kiểm định tính hợp lệ và hiệu lực phân loại bệnh, không bao gồm nhiều biểu hiện ngoài da và tâm thần kinh của LBĐHT, bỏ sót biểu hiện giảm bổ thể trong máu, một rối loạn miễn dịch rất quan trọng ở bệnh nhân LBĐHT. Ngoài ra, bộ tiêu chuẩn ACR 1997 cũng bỏ sót chẩn đoán ở những bệnh nhân đã được khẳng định viêm cầu thận lupus trên mô bệnh học nhưng không thỏa mãn đủ các tiêu chuẩn chẩn đoán [9].

Tiêu chuẩn SLICC 2012: năm 2012, Nhóm Hợp tác Quốc tế về LBĐHT (Systemic Lupus International Collaborating Clinics - SLICC) đã đề xuất một bộ tiêu chuẩn phân loại mới, được xây dựng nhằm khắc phục những nhược điểm cơ bản của bộ tiêu chuẩn ACR 1997 (bảng 1.1).

Bảng 1.1. Tóm tắt các bộ tiêu chuẩn ACR 1997 và SLICC 2012 [9],[10]

Tiêu chuẩn của ACR 1997	**Tiêu chuẩn của SLICC 2012**	
1. Ban đỏ hình cánh bướm ở mặt. 2. Ban dạng đĩa trên da. 3. Da tăng nhạy cảm ánh sáng. 4. Viêm loét niêm mạc miệng/ mũi hầu. 5. Viêm khớp 6. Viêm thanh mạc: + Viêm/tràn dịch màng phổi Hoặc + Viêm/ tràn dịch màng ngoài tim. 7. Biểu hiện thận: + Có protein niệu dai dẳng ≥ 0,5gam/24h Hoặc + Có trụ niệu (trụ hạt, trụ hồng cầu). 8. Biểu hiện thần kinh, tâm thần: + Co giật Hoặc + Rối loạn tâm thần không do các nguyên nhân khác. 9. Huyết học: có ít nhất 1 biểu hiện sau: + Tan máu, có tăng hồng cầu lưới Hoặc + Giảm bạch cầu < 4 $\times 10^9$/l ở ≥ 2 lần XN Hoặc + Giảm lympho bào < 1,5 $\times 10^9$/l ở ≥ 2 lần XN Hoặc + Giảm tiểu cầu < 100 $\times 10^9$/l (không do thuốc) 10. Rối loạn miễn dịch: + KT kháng dsDNA (+) Hoặc + Kháng thể kháng Sm (+). Hoặc + Kháng thể kháng phospholipid (+) 11. Kháng thể kháng nhân (+).	**Lâm sàng** 1. Tổn thương da lupus cấp/bán cấp 2. Tổn thương da lupus mạn tính 3. Loét miệng/mũi 4. Rụng tóc không sẹo 5. Viêm bao hoạt dịch gây sưng nề ≥ 2 khớp (thày thuốc khám) hoặc đau khớp có cứng khớp buổi sáng 6. Viêm thanh mạc 7. Tổn thương thận: Protein niệu ≥ 500 mg/24h hoặc có trụ hồng cầu niệu. 8. Tổn thương thần kinh: co giật, loạn thần, viêm dây thần kinh, viêm tủy, bệnh lý thần kinh ngoại vi hoặc sọ não, viêm não (lú lẫn cấp tính). 9. Thiếu máu tan máu 10. Giảm bạch cầu: (< 4000/mm^3 ở ≥ 1 lần) hoặc giảm BC lympho (< 1000/mm^3 ở ≥ 1lần) 11. Giảm tiểu cầu (<100.000/mm^3) ≥ 1 lần.	**Miễn dịch** 1. KTKN (+) 2. KT kháng dsDNA (+) (với kỹ thuật ELISA: nồng độ kháng dsDNA cao ≥ 2 lần giá trị bình thường) 3. KT kháng Sm (+) 4. KT kháng phospholipid: có chất chống đông lupus hoặc XN giang mai (+) giả hoặc nồng độ aCL hoặc kháng β2 glycoprotein 1 IgG, IgM, IgA ≥ giá trị bình thường hoặc hiệu giá trung bình-cao. 5. Giảm bổ thể: giảm C3, C4, hoặc CH50 6. Test Coombs trực tiếp (+) nhưng không có tan máu

Theo bộ tiêu chuẩn này, người bệnh được chẩn đoán hoặc phân loại là LBĐHT khi có ≥ 4/17 tiêu chuẩn với ≥ 1/11 tiêu chuẩn về lâm sàng và 1/6 tiêu chuẩn về miễn dịch hoặc có VCT lupus được khẳng định trên mô bệnh học kèm với KTKN hoặc kháng dsDNA dương tính [10]. Nghiên cứu đầu tiên kiểm định tính hợp lệ của bộ tiêu chuẩn này cho thấy nó có độ nhạy cao hơn (97% và 83%) nhưng độ đặc hiệu lại thấp hơn (84% và 96%) so với bộ tiêu chuẩn ACR 1997 [4]. Tương tự, một nghiên cứu tại Thụy Điển mới được công bố gần đây của Ighe A (2015) cũng cho thấy bộ tiêu chuẩn SLICC 2012 có độ nhạy cao hơn so với bộ tiêu chuẩn ACR 1997 (94% so với 90%), nhưng độ đặc hiệu chỉ đạt 74% do chẩn đoán sai nhiều trường hợp trong nhóm chứng [11]. Bên cạnh đó, nghiên cứu LUMINA còn cho thấy, tiêu chuẩn SLICC chậm phát hiện hoặc bỏ sót chẩn đoán LBĐHT trong một số trường hợp [12]. Gần đây, tác giả Salehi-Abari đã đề xuất một phiên bản cải biến của bộ tiêu chuẩn SLICC 2012, trong đó, mỗi tiêu chuẩn được cho 1 hoặc 2 điểm. Bệnh nhân được chẩn đoán LBĐHT khi có tổng số điểm ≥ 4 [13].

1.2.2. Đánh giá mức độ hoạt động của LBĐHT

Mức độ hoạt động của LBĐHT được định nghĩa là những bất thường về lâm sàng, CLS mới xuất hiện và có thể đảo ngược, phản ánh tình trạng viêm và rối loạn miễn dịch ở các cơ quan liên quan tại một thời điểm trong quá trình diễn biến bệnh. Sự hoạt động của bệnh gây phá hủy các cơ quan, nếu kéo dài có thể dẫn đến suy giảm chức năng các cơ quan và làm tăng nguy cơ tử vong. Có 3 kiểu hoạt động của LBĐHT được xác định là đợt bùng phát khi đang trong giai đoạn ổn định, bệnh hoạt động liên tục hoặc ổn định kéo dài [14]. Việc lượng hóa và phân độ hoạt động của LBĐHT có vai trò rất quan trọng trong thực hành điều trị và các thử nghiệm lâm sàng nhưng lại luôn là một thách thức không nhỏ đối với các thày thuốc, do phần lớn các triệu chứng báo hiệu đợt cấp của bệnh như sốt, mệt mỏi, đau khớp là không đặc hiệu, dễ

bị nhầm lẫn với biểu hiện của các bệnh lý kết hợp thường gặp trong LBĐHT như tiểu đường, trầm cảm, nhiễm trùng… Một số tổn thương nội tạng như viêm cầu thận, tổn thương thần kinh trung ương có thể xảy ra đơn lẻ, không đi kèm với các dấu hiệu khác của bệnh. Ngoài ra, LBĐHT cũng là một bệnh lý hết sức phức tạp với tổn thương ở nhiều hệ cơ quan khác nhau, do đó, rất khó để tìm được một yếu tố chỉ điểm đơn lẻ có thể đánh giá chính xác mức độ hoạt động của bệnh. Trong thực hành lâm sàng, việc đánh giá hoạt tính chung của LBĐHT hoặc hoạt tính bệnh ở từng hệ cơ quan thường được căn cứ vào các đánh giá lâm sàng, thăm dò CLS hoặc sử dụng những chỉ số tổng hợp đánh giá phối hợp nhiều yếu tố cả về lâm sàng và xét nghiệm.

1.2.2.1. Đánh giá dựa vào biểu hiện lâm sàng

Các đợt cấp LBĐHT có biểu hiện tương đối giống nhau, tuy nhiên, bệnh thường có xu hướng tiến triển theo thời gian với sự tích lũy tổn thương và sự xuất hiện của các tổn thương nội tạng mới. Trong thực hành điều trị, mỗi dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng mới xuất hiện cần phải được xác định là do sự hoạt động của LBĐHT hay các nguyên nhân khác như tác dụng phụ của thuốc điều trị, biến chứng của bệnh (nhiễm trùng, viêm tắc mạch…) hoặc biểu hiện của những bệnh lý mắc kèm như chứng trầm cảm, ung thư, bệnh tuyến giáp... Với các dấu hiệu mới xuất hiện có tính chất chỉ điểm cho hoạt tính của bệnh như nổi ban đỏ, sốt, đau khớp, cần làm rõ những đặc điểm quan trọng về thời gian xuất hiện, mức độ tiến triển, yếu tố kích phát, các phương pháp điều trị đã dùng và đáp ứng với điều trị. Từ đó, có thể sơ bộ đánh giá được mức độ hoạt động của bệnh và đưa ra những quyết định điều trị hợp lý [14].

1.2.2.2. Đánh giá dựa trên các thăm dò cận lâm sàng

Việc lựa chọn các xét nghiệm CLS có thể được gợi ý từ các kết quả thăm khám lâm sàng. Một số tổn thương nội tạng của LBĐHT chỉ có thể được thăm dò đầy đủ nhờ các xét nghiệm CLS, đặc biệt là các tổn thương huyết học,

thận tiết niệu. Các rối loạn CLS mới xuất hiện cũng cần được xác định là do hoạt tính của bệnh hay các yếu tố khác. Ví dụ, giảm tiểu cầu có thể là một biểu hiện của đợt cấp LBĐHT nhưng cũng có thể gây ra do các thuốc ức chế miễn dịch hoặc hội chứng kháng phospholipid thứ phát trong LBĐHT. Tốc độ máu lắng và nồng độ protein C phản ứng (CRP) là các yếu tố chỉ điểm cho tình trạng viêm nhưng không phản ánh được mức độ hoạt động của LBĐHT [14]. Xét nghiệm các yếu tố miễn dịch dịch thể đơn độc cũng thường ít có giá trị dự báo hoạt tính của LBĐHT. Giảm nồng độ bổ thể và tăng hiệu giá KT kháng dsDNA cho thấy tình trạng tăng tạo thành phức hợp miễn dịch và hoạt hóa bổ thể, nhưng mối liên quan của chúng với hoạt tính bệnh trên lâm sàng là không hằng định và không đặc hiệu. Khi đợt cấp xảy ra, nồng độ KT kháng dsDNA thường có xu hướng giảm xuống, nồng độ bổ thể C3, C4 thường chỉ giảm trong các đợt cấp tổn thương thận và huyết học [15],[16]. Các đợt cấp tổn thương da niêm mạc thường không liên quan với bất kỳ yếu tố miễn dịch nào.

Xét nghiệm định lượng protein niệu 24 giờ, tế bào trụ niệu, tổng phân tích nước tiểu, định lượng creatinin, urê máu và tỷ lệ protein/creatinine niệu thường được dùng để đánh giá hoạt tính tổn thương thận của LBĐHT, trong đó, tỷ lệ protein/creatinine niệu được chứng minh là chính xác và khách quan hơn cả [13]. Sinh thiết thận là phương pháp tốt nhất để xác định mức độ hoạt động (activity) và hủy hoại (damage) của tổn thương cầu thận, phân loại mô bệnh học và hướng dẫn điều trị các tổn thương này. Tuy nhiên, thăm dò này không thể tiến hành thường xuyên do chỉ thực hiện được ở một số cơ sở y tế chuyên sâu và có tính chất xâm nhập, nhiều nguy cơ đối với người bệnh. Năm 2008, Tổ chức Hợp tác Quốc tế về LBĐHT (SLICC) đã đưa ra một chỉ số đánh giá hoạt tính thận lupus dựa vào lượng protein niệu 24 giờ và tế bào niệu (Renal Activity Index - RAI). Chỉ số này được chứng minh có tương quan

chặt chẽ với tổn thương mô bệnh học của thận và có thể được sử dụng như một công cụ để theo dõi hoạt tính tổn thương thận lupus và đánh giá đáp ứng với điều trị [17].

1.2.2.3. Các chỉ số tổng hợp đánh giá mức độ hoạt động của LBĐHT

Trong 4 thập kỷ qua, hơn 60 chỉ số tổng hợp để đánh giá và đo lường mức độ hoạt động của LBĐHT đã được đề xuất, trong đó, một số đã được chuẩn hóa và áp dụng trong thực tiễn như SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), BILAG (British Isles Lupus Assessment Group), SLAM (Systemic Lupus Activity Measure), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) và LAI (Lupus Activity Index) [18],[19]. Mỗi chỉ số đều có những ưu điểm nổi bật và những hạn chế riêng, độ nhạy của các công cụ này trong việc phát hiện các thay đổi hoạt tính bệnh cũng không thống nhất giữa các kết quả nghiên cứu. Do đó, hiện chưa có công cụ nào được cho là tối ưu để đánh giá và theo dõi mức độ hoạt động của LBĐHT trong thực tiễn. Dưới đây là một số chỉ số đánh giá hoạt tính LBĐHT được sử dụng nhiều nhất trong thực tế.

Chỉ số BILAG (British Isles Lupus Assessment Group): Phiên bản đầu tiên của BILAG được đề xuất bởi một nhóm các nhà nghiên cứu từ 5 trung tâm y học ở Anh vào năm 1988. Chỉ số này đánh giá hoạt tính lâm sàng của 8 hệ thống cơ quan khác nhau trong vòng 4 tuần trước thời điểm đánh giá, bao gồm: toàn trạng, da niêm mạc, thần kinh, cơ xương khớp, tim mạch - hô hấp, mạch máu, thận và huyết học. BILAG có tổng số 86 tiểu mục, mỗi tiểu mục được đánh giá dựa trên các biểu hiện lâm sàng hoặc lượng hóa dựa trên các kết quả xét nghiệm và sử dụng các bậc phân loại sau: A - Action: hoạt động mạnh; B - Beware: bệnh hoạt động trung bình; C - Contentment: bệnh hoạt động nhẹ hoặc ổn định và D: không ảnh hưởng. Mỗi bậc phân loại trên được tính điểm như sau: A = 9, B = 4, C = 1 và D = 0, tổng số điểm cho tất cả các

hệ cơ quan nằm trong khoảng 0-72. Trải qua nhiều lần sửa đổi, phiên bản cuối cùng (BILAG 2004) đã ra đời và được áp dụng rộng rãi hiện nay. Phiên bản này có 9 hệ thống đánh giá với hệ thống nhãn khoa liên quan đến lupus được thêm mới, mở rộng và xắp xếp lại các biểu tiêu hóa và gan mật vào một hệ thống riêng, loại bỏ danh mục viêm mạch và một số biểu hiện có tính chất phá hủy hơn là sự hoạt động của bệnh. Cách ký hiệu và tính điểm trong BILAG 2004 cũng có những đổi mới quan trọng: A = 12, B = 5, C = 1, D = 0 và E = 0. Ưu điểm lớn nhất của BILAG 2004 là hướng đến mục đích điều trị của thày thuốc, chi tiết và đặc hiệu với các cơ quan hơn so với các công cụ đánh giá hoạt tính chung của bệnh như SLEDAI, ECLAM, có thể áp dụng được ở trẻ em và phụ nữ có thai. Nhược điểm quan trọng nhất của chỉ số này là khá phức tạp, mất nhiều thời gian để đánh giá, nhiều nguy cơ xảy ra sai sót và khó áp dụng trong thực hành lâm sàng [18].

Chỉ số SLAM (Systemic Lupus Activity Measure): được công bố lần đầu tiên năm 1989, dùng để đo lường hoạt tính chung của bệnh LBĐHT trong vòng 1 tháng trước, sử dụng tiêu chuẩn đánh giá là các biểu hiện bệnh do Hội Khớp học Mỹ đưa ra, bao gồm 31 mục trong 11 hệ thống cơ quan (24 mục lâm sàng và 7 mục xét nghiệm). Hầu hết các mục lâm sàng và xét nghiệm được đánh giá là hoạt động hoặc không hoạt động, tính điểm từ 0 đến 3 tùy theo mức độ biểu hiện và không quan tâm đến tầm quan trọng của cơ quan bị tổn thương. Bản sửa đổi SLAM (SLAM-R) được công bố năm 2001, bao gồm 23 mục lâm sàng và 7 mục xét nghiệm, với tổng số điểm từ 0 đến 81 và có 7 mục được cân nhắc là có vai trò quan trọng trên lâm sàng. Các chỉ số SLAM và SLAM-R đều nhạy với sự thay đổi mức độ hoạt động của LBĐHT, đáng tin cậy và có giá trị trong việc đo lường hoạt tính của bệnh, tuy nhiên, chúng bao gồm quá nhiều dấu hiệu chủ quan, khá mơ hồ và khó áp dụng trong các thử nghiệm lâm sàng như mệt mỏi, khó thở, đau ngực… [18].

Bảng 1.2. So sánh giữa các công cụ đánh giá hoạt tính LBĐHT [18]

	SLEDAI	**SLAM-R**	**LAI**	**ECLAM**	**BILAG**
Số mục đánh giá	24	30	14	30	86
Số hệ thống cơ quan	9	9	8	10	8
Thời gian đánh giá	10 ngày	28 ngày	14 ngày	28 ngày	28 ngày
Tính điểm	Điểm tổng thể	Điểm tổng thể	Điểm tổng thể	Điểm tổng thể	Điểm hệ cơ quan+ điểm tổng thể
Cho điểm theo mức độ biểu hiện	Không	Không	Không	1 phần cho TT da và thận	Có
Đánh giá khách quan/chủ quan	Khách quan	Cả hai	Cả hai	Cả hai	Cả hai
Mức quan trọng khác nhau của các biểu hiện	Có	Có	Không	Có	Không
Thông số miễn dịch	Có	Không	Có	Có	Không
Mức giảm điểm có ý nghĩa lâm sàng	7	4		3	7
Mức tăng điểm có ý nghĩa lâm sàng	8	6		4	8

*Chỉ số ECLAM (European Concensus Lupus Activity Measurement)**:*** được công bố lần đầu tiên năm 1992 bởi Nhóm Công ước nghiên cứu về Khớp học Châu Âu. Chỉ số này bao gồm 12 mục đánh giá (10 hệ thống cơ quan, tốc độ máu lắng và nồng độ bổ thể) trong khoảng thời gian 1 tháng trước, với số điểm nằm trong khoảng 0 - 17,5. Nhiều nghiên cứu đã khẳng định, chỉ số ECLAM có độ tin cậy, hiệu lực và nhạy với sự thay đổi mức độ hoạt động của LBĐHT tương đương với các chỉ số BILAG và SLEDAI. Công

cụ này chỉ bao gồm những thông số thông thường, dễ khảo sát và tương đối đơn giản, do đó, rất thích hợp để sử dụng trong thực hành lâm sàng [18].

Chỉ số SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index): Phiên bản đầu tiên của SLEDAI được Trường đại học Toronto đưa ra vào năm 1992, đánh giá 24 đặc điểm của các hệ thống cơ quan khác nhau dựa vào sự có mặt hoặc không có mặt của các triệu chứng tại thời điểm đánh giá hoặc trong vòng 10 ngày trước đó, tổng điểm trong khoảng từ 0 đến 105. Chỉ số này tương đối đơn giản, dễ khảo sát và phản ánh được tổng thể tình trạng hoạt động bệnh, bao gồm cả các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng. Nhiều nghiên cứu đã khẳng định SLEDAI là một công cụ có giá trị và độ nhạy cao trong việc đánh giá mức độ hoạt động của LBĐHT, kể cả ở trẻ em [18]. Sau phiên bản đầu tiên, đã có nhiều phiên bản cải biến của SLEDAI được đề xuất như MEX-SLEDAI, SELENA- SLEDAI và SLEDAI- 2K. SELENA- SLEDAI là phiên bản được chỉnh sửa và áp dụng trong nghiên cứu SELENA (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment) năm 1996. Đây là một trong những phiên bản SLEDAI được sử dụng rộng rãi nhất trong các nghiên cứu lâm sàng nhờ có định nghĩa cụ thể cho mỗi đặc điểm đánh giá. SELENA-SLEDAI cũng là một trong số ít các công cụ đánh giá hoạt tính LBĐHT đưa ra được định nghĩa về đợt cấp của bệnh dựa vào sự thay đổi số điểm SLEDAI, sự xuất hiện hoặc nặng lên của một số triệu chứng, yêu cầu phải thay đổi điều trị cũng như đánh giá của các chuyên gia [19]. Năm 2001, Gladman đã đề xuất một bản mới của SLEDAI là SLEDAI- 2K với sự thay đổi lớn nhất là nắm bắt những triệu chứng bệnh mạn tính và không quan tâm đến các triệu chứng mới xuất hiện hoặc các triệu chứng tái phát, chỉnh sửa những điểm được cho là thiếu chặt chẽ và chính xác của SELENA-SLEDAI [18],[19]. Công cụ SLEDAI nói chung có những ưu điểm nổi bật là cách thực hiện không phức tạp, khách quan trong việc tính điểm, có thể dễ dàng huấn

luyện cách thực hành tính điểm cho các điều tra viên, áp dụng tiện lợi cả trong thực hành lâm sàng và các nghiên cứu. Tuy nhiên, công cụ này cũng có những hạn chế như không phân biệt được mức độ nặng của các triệu chứng khi cho điểm, đánh giá quá mức vai trò của tổn thương thần kinh trung ương ít gặp trong thực tế nhưng lại bỏ qua các triệu chứng nguy hiểm, đe dọa tính mạng của LBĐHT như xuất huyết phế nang, huyết khối, viêm cơ tim .... [18].

So sánh giữa các chỉ số đánh giá hoạt tính của LBĐHT: mặc dù có mối tương quan khá chặt chẽ với nhau nhưng giữa các chỉ số đánh giá hoạt tính bệnh cũng có những khác biệt không nhỏ, mỗi công cụ chỉ phù hợp cho những tình huống và mục đích riêng (bảng 1.2). Các chỉ số có khoảng thời gian đánh giá ngắn sẽ phù hợp với các nghiên cứu có mật độ thăm khám dày. Các chỉ số tổng thể khá tiện lợi và được tính toán nhanh chóng, nhưng chúng có thể ít nhạy cảm với sự biến đổi hoạt tính của bệnh. Tổng số điểm sẽ không thay đổi khi tổn thương ở một hệ cơ quan có cải thiện nhưng các hệ cơ quan khác lại nặng lên. Điểm tổng thể cũng khó có thể phân biệt được những bệnh nhân có nhiều biểu hiện nhẹ hoặc một vài biểu hiện nặng. Những chỉ số có nhiều mục đánh giá chủ quan sẽ đòi hỏi phải tập huấn kỹ lưỡng cho người đánh giá để đảm bảo sự đồng bộ trong cách đánh giá và giảm thiểu các sai sót.

Xác định đợt cấp LBĐHT: hiện chưa có định nghĩa thống nhất và sự đồng thuận về các yếu tố cấu thành một đợt cấp của LBĐHT. Rất nhiều định nghĩa đã được đề xuất dựa trên sự thay đổi của các chỉ số đánh giá hoạt tính bệnh. Dựa theo sự thay đổi của chỉ số BILAG, đợt cấp nặng của LBĐHT được định nghĩa là sự tiến triển thành BILAG A từ các mức B, C, D hoặc E ở bất kỳ hệ cơ quan nào. Đợt cấp trung bình là sự xuất hiện mới của BILAG B ở bất kỳ hệ cơ quan nào từ các mức C, D hoặc E trước đó [18]. Do thang điểm BILAG có thể đánh giá riêng biệt hoạt tính của từng hệ cơ quan nên đợt cấp cũng có thể được xác định với mỗi hệ cơ quan riêng biệt. Thang điểm

SELENA-SLEDAI cũng đưa ra các định nghĩa khá chi tiết về đợt cấp của LBĐHT dựa vào sự thay đổi điểm SLEDAI hoặc sự xuất hiện của các triệu chứng mới hoặc mức độ thay đổi phác đồ điều trị [19]. Dùng chỉ số Dutch activity index, TerBorg định nghĩa đợt cấp nặng là khi có các biểu hiện tổn thương nội tạng không cải thiện sau 1 tuần điều trị với prednisolone 30 mg/ngày. Đợt cấp nhẹ là khi có tăng chỉ số hoạt tính bệnh ≥ 2 điểm đến tổng số điểm ≥ 3 và cần tăng liều prednisolone ≥ 5 mg/ngày hoặc bổ xung thêm thuốc chống sốt rét hoặc ức chế miễn dịch [18].

1.3. Ý nghĩa lâm sàng của một số tự kháng thể trong LBĐHT

1.3.1. Kháng thể kháng nhân (KTKN)

KTKN là tự kháng thể kháng cấu trúc kháng nguyên chung của nhân tế bào. Kháng thể này dương tính ở 95-98% số bệnh nhân LBĐHT trong giai đoạn mới mắc nhưng cũng có thể xuất hiện trong nhiều bệnh lý khác và cả một số người khỏe mạnh [2]. Theo dõi các cá thể khỏe mạnh có KTKN (+) cho thấy, kháng thể này có thể xuất hiện nhiều năm trước triệu chứng lâm sàng của LBĐHT. KTKN thường được phát hiện và đo lường bằng kỹ thuật ELISA hoặc miễn dịch huỳnh quang gián tiếp (IIF) sử dụng cơ chất là lát cắt gan hoặc thận của các động vật gặm nhấm hoặc các tế bào mô được nuôi cấy (Hep-2 hoặc KB), hiệu giá dương tính tối thiểu có ý nghĩa lâm sàng là 1:40 [20].

1.3.1.1. Giá trị chẩn đoán LBĐHT

KTKN xác định bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang dương tính với hiệu giá ≥ 1:40 là tiêu chuẩn chẩn đoán LBĐHT có tần xuất xuất hiện và độ nhạy cao nhất trong bộ tiêu chuẩn ACR 1997 [9]. Mặc dù có thể âm tính trong giai đoạn đầu mắc bệnh nhưng > 99% bệnh nhân LBĐHT có KTKN dương tính ở ít nhất 1 thời điểm trong quá trình diễn biến bệnh. KTKN không đặc hiệu cho LBĐHT do có thể gặp trong nhiều bệnh nhiễm trùng và tự miễn khác như hội chứng Sjögren's (68%), xơ cứng bì hệ thống (40 – 75%), viêm khớp dạng thấp (25 – 50%)..., tuy nhiên, hiệu giá kháng thể trong các bệnh này thường thấp và kiểu bắt màu huỳnh quang cũng khác trong LBĐHT.

Bảng 1.3. Liên quan lâm sàng của một số tự kháng thể trong LBĐHT [2][20]

Kháng thể	Tỷ lệ %	Đặc hiệu với bệnh	Liên quan hoạt tính bệnh	Liên quan lâm sàng
KTKN	95-100%	Không	Tranh cãi	Test sàng lọc do có độ nhạy cao trong chẩn đoán bệnh
Kháng dsDNA	50-70%	Cao	Có	Liên quan với mức độ hoạt động của bệnh, tổn thương thận, viêm mạch.
Kháng Smith	5-25%	Cao	Có	Không có liên quan lâm sàng rõ rệt; thường gặp ở người da đen, đi kèm với kháng thể kháng RNP.
Kháng RNP	23-40%	Không	Tranh cãi	Biểu hiện Raynaud, viêm cơ, viêm đa khớp, ít gặp trong VCT lupus.
Kháng Ro (SS-A)	24-60%	Không	Tranh cãi	Chủ yếu liên quan với hội chứng Sjögren, lupus da bán cấp, lupus sơ sinh; giảm nguy cơ VCT lupus
Kháng La (SS-B)	6-35%	Không	Không	Thường xuất hiện cùng với kháng Ro; liên quan với hội chứng Sjögren thứ phát, lupus da bán cấp, lupus sơ sinh; giảm nguy cơ VCT lupus
Kháng phospholipid	20-60%	Không	aCL có/ LAC không	Liên quan với HC kháng phospholipid thứ phát trong LBĐHT, mất thai liên tiếp, giảm tiểu cầu, tan máu và tổn thương thần kinh lupus.
Kháng lympho bào (ALA)	38-43%	Có	Có	Giảm bạch cầu lympho, viêm cầu thận và tổn thương tâm thần kinh.
Kháng ribosomal P	8-42%	Cao	Có	Trầm cảm, loạn thần và viêm gan trong LBĐHT.
Kháng nucleosome	50-90%	Cao	Có	Tổn thương thận, loạn thần do LBĐHT
Kháng C1q	30-50%	Không	Có (tổn thương thận)	VCT, mày đay viêm mạch giảm bổ thể, tổn thương thận lupus, tương quan với KT kháng dsDNA
Kháng tế bào nội mạc mạch máu (AEAC)	7-86%	Không	Có	Tổn thương thận, thần kinh trung ương, biểu hiện Raynaud, viêm mạch đầu chi, tăng áp lực động mạch phổi, viêm thanh mạc, a-CL (+)

KTKN còn có thể được phát hiện ở người khỏe mạnh, đặc biệt là ở người già [2]. Một số nghiên cứu cho thấy, khi dùng chuẩn đánh giá dương tính của KTKN là 1:40 trong chẩn đoán LBĐHT có thể dẫn đến tỷ lệ dương tính giả cao, đặc biệt ở những cộng đồng có tần xuất mắc bệnh thấp. KTKN âm tính có giá trị loại trừ LBĐHT với độ nhạy lên tới 98%, tuy nhiên, giá trị dự báo dương tính của KTKN lại khá thấp cho cả LBĐHT và các bệnh tự miễn dịch khác. Như vậy, KTKN chỉ có giá trị chẩn đoán LBĐHT khi đi kèm với các tiêu chuẩn lâm sàng của bệnh và thường không có giá trị bệnh lý khi dương tính đơn độc [9].

1.3.1.2. Liên quan với mức độ hoạt động của bệnh

Các nghiên cứu sử dụng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang có tính chất bán định lượng để xác định KTKN không tìm thấy mối liên quan nào giữa hiệu giá của kháng thể này với mức độ hoạt động của bệnh. Gần đây, một số nghiên cứu sử dụng kỹ thuật ELISA để định lượng nồng độ KTKN đã tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa giữa nồng độ của kháng thể này với chỉ số SLEDAI, nồng độ bổ thể C3, C4 và KT kháng dsDNA [21]. Những kết quả này đã phần nào gợi ý mối liên quan giữa nồng độ KTKN với mức độ hoạt động của LBĐHT.

1.3.2. Kháng thể kháng dsDNA

Kháng thể kháng dsDNA thực chất là một nhóm các tự kháng thể kháng lại các kháng nguyên đích nằm trên chuỗi xoắn kép DNA trong nhân tế bào. Kháng thể này được phát hiện năm 1957 và là tự kháng thể đầu tiên được tìm thấy ở bệnh nhân LBĐHT. Các kỹ thuật xét nghiệm miễn dịch thường được dùng để xác định KT kháng dsDNA trên lâm sàng là ELISA, miễn dịch huỳnh quang trên ký sinh trùng Crithidia luciliae và miễn dịch phóng xạ (test Farr), trong đó, kháng thể được xác định bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp (IIF) trên C. luciliae có độ đặc hiệu cao nhất với LBĐHT vì không có

histone và chuỗi xoắn đơn DNA trong cơ chất này. KT kháng dsDNA được phát hiện bằng kỹ thuật ELISA không hoàn toàn đặc hiệu cho LBĐHT do cũng có thể dương tính trong một số bệnh nhiễm trùng và tự miễn khác. Không chỉ tham gia vào cơ chế bệnh sinh của LBĐHT, KT kháng dsDNA còn có vai trò khá quan trọng trong chẩn đoán và mối liên quan rõ rệt với mức độ hoạt động của bệnh [22].

1.3.2.1. Giá trị chẩn đoán

Kháng thể kháng dsDNA có độ đặc hiệu cao với LBĐHT và là một trong các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh, tuy nhiên, độ nhạy không cao vì nó thường xuất hiện tạm thời và chỉ dương tính ở khoảng 50-60% số bệnh nhân LBĐHT có tổn thương thận trong cả quá trình diễn biến bệnh [22][23]. Ngoài LBĐHT, KT kháng dsDNA cũng có thể xuất hiện trong một số bệnh lý khác hoặc ở người bình thường nhưng thường là loại kháng thể IgM có ái lực thấp với dsDNA. Ngược lại, loại kháng thể gây bệnh được tìm thấy ở bệnh nhân LBĐHT thường là nhóm IgG có ái lực cao với dsDNA. Một số nghiên cứu tiến cứu thuần tập cho thấy, hiệu giá cao của KT kháng dsDNA và nồng độ thấp của C3 bổ thể là những yếu tố rất nhạy, với giá trị dự báo dương tính lên tới > 90% cho chẩn đoán LBĐHT khi người bệnh có các dấu hiệu nghi ngờ trên lâm sàng. Theo hướng dẫn của ACR, KT kháng dsDNA dương tính giúp hỗ trợ chẩn đoán xác định LBĐHT nhưng kết quả âm tính không loại trừ chẩn đoán [22]. Bảng 1.4 tổng hợp một số kết quả nghiên cứu về giá trị của KT kháng dsDNA trong chẩn đoán LBĐHT, theo đó, độ đặc hiệu của kháng thể này phần lớn dao động trong khoảng 95-100% nhưng độ nhạy lại có sự khác biệt rõ rệt giữa các nghiên cứu. Trong cùng một nghiên cứu trên cùng một nhóm đối tượng, độ nhạy trong chẩn đoán cũng không đồng nhất giữa các kỹ thuật xét nghiệm.

Bảng 1.4. Giá trị của KT kháng dsDNA trong chẩn đoán LBĐHT

TT	Tác giả/ năm	n	Kỹ thuật XN	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
1	Ter Borg 1990 [24]	130	ELISA	0,33	0,96
			IIF	0,13	1,0
			Farr	0,57	0,9
2	Launay 2010 [25]	99	ELISA	0,66	0,95
			IIF	0,17	1
			Farr	0,8	0,98
3	Enocsson 2015 [26]	178	IIF	0,24	0,98
			ELISA	0,35	0,95
			Line blot	0,30	0,92
4	Đặng Thu Hương 2013 [27]	77	ELISA	0,86	0,97
5	Cairns 2003 [28]	95	ELISA	0,52	0,98
6	Antico A 2010 [29]	52	IIF	0,56	0,97
			ELISA	0,83	0,97
			Farr	0,79	0,91
7	Živković 2014 [30]	85	Farr	0,68	0,85
			ELISA	0,87	1
8	Saigal 2013 [31]	40	ELISA	0,38	0,98
9	González 2015 [32]	644	RIA	0,69	0,96
10	Su 2007 [33]	233	ELISA	0,46	0,98
11	Simón 2004 [34]	73	ELISA	0,63	0,95
12	Wichainun 2013 [35]	200	IIF	0,37	0,97 - 1
13	Haugbro K 2004 [36]	158	IIF	0,41	0,99
			ELISA	0,79	0,73

1.3.2.2. Liên quan với biểu hiện lâm sàng của LBĐHT

Một số nghiên cứu cho thấy, KT kháng dsDNA thường xuất hiện trong giai đoạn sớm của LBĐHT hoặc thậm chí có trước biểu hiện lâm sàng một vài

năm [20]. Kháng thể này cũng được cho là có liên quan đặc biệt về lâm sàng và bệnh lý học với các tổn thương thận của LBĐHT. Đáng lưu ý là một số bệnh nhân LBĐHT có hiệu giá cao của KT kháng dsDNA nhưng không xuất hiện tổn thương thận, nguyên nhân có thể do tính hỗn tạp của nhóm kháng thể này và chỉ một số loại trong đó có vai trò gây bệnh [22].

1.3.2.3. Liên quan với mức độ hoạt động của LBĐHT

Bảng 1.5. Tương quan giữa nồng độ KT kháng dsDNA với hoạt tính LBĐHT

TT	*Tác giả/ năm*	*n*	*Kỹ thuật XN*	*Tương quan với hoạt tính bệnh*	*Tương quan với hoạt tính thận*
1	Campos 2006 [37]	74	ELISA	p = 0,001	–
2	C.Hernández 2004 [38]	199	Farr	p = 0,02	P = 0,0001
3	Düzgün 2007 [39]	131	ELISA	p < 0,001	p < 0,001
4	Ghirardello 2004 [40]	101	IIF	p > 0,05	p > 0,05
5	Saisoong 2006 [41]	65	ELISA	p = 0,002	p > 0,05
6	Simón 2004 [34]	73	ELISA	p = 0,03	–
7	Wu 2008 [42]	90	ELISA	p = 0,01	–
8	Enocsson 2015 [26]	178	ELISA	p = 0,109	–
			IIF	p = 0,203	
9	Saigal 2013 [31]	40	ELISA	p < 0,001	–
10	Launay 2010 [25]	99	ELISA	p < 0,0001	–
			Farr	p = 0,0001	–
			IIF	p = 0,3	–
11	López-Hoyos 2005 [43]	181	ELISA	p < 0,001	p = 0,001
			IIF	p > 0,05	p = 0,013
12	Mok 2010 [44]	245	ELISA	p < 0,001	p = 0,003
13	Živković 2014 [30]	85	ELISA	p < 0,01	p < 0,05

Mối liên quan giữa kháng thể kháng dsDNA với mức độ hoạt động của LBĐHT đã được nhận biết từ hơn 4 thập kỷ trước. Hiện nay, nhiều thày thuốc

vẫn sử dụng kháng thể này như một công cụ để theo dõi mức độ hoạt động của bệnh trong thực hành lâm sàng.

Các nghiên cứu cắt ngang: mặc dù còn một số tranh cãi nhưng kết quả của khá nhiều nghiên cứu đã cho thấy mối tương quan thuận rất rõ rệt giữa nồng độ KT kháng dsDNA với mức độ hoạt động của LBĐHT được đánh giá bằng các chỉ số khác nhau, tuy nhiên, mức độ liên quan cũng là không đồng nhất khi KT này được định lượng bằng các kỹ thuật khác nhau. Tổng hợp một số kết quả nghiên cứu về mối tương quan giữa nồng độ KT kháng dsDNA với mức độ hoạt động của LBĐHT được tóm tắt trong bảng 1.5.

Về khả năng phân biệt hoạt tính bệnh, khá nhiều nghiên cứu đã cho thấy, nồng độ KT kháng dsDNA được định lượng bằng test Farr và ELISA có độ nhạy khá cao trong chẩn đoán phân biệt giữa LBĐHT ổn định và hoạt động, tỷ lệ dương tính và nồng độ trung bình của KT này ở nhóm bệnh hoạt động đều cao hơn rõ rệt so với ở nhóm bệnh ổn định [25]. Tuy nhiên, khả năng phân biệt mức độ hoạt động bệnh của KT kháng dsDNA vẫn bị đặt dấu hỏi do sự xuất hiện với nồng độ cao của kháng thể này chỉ được phát hiện trong khoảng 50% các đợt hoạt động cấp của LBĐHT và có thể xuất hiện cả trong giai đoạn bệnh ổn định. Theo Kavanaugh (2002), chỉ có khoảng 10% các đợt cấp của LBĐHT có sự xuất hiện mới và 17% đợt cấp có tăng hiệu giá của KT kháng dsDNA trong huyết thanh. Một số bệnh nhân có nồng độ KT kháng dsDNA tăng cao dai dẳng nhưng không có dấu hiệu tiến triển của bệnh, ngược lại, một số trường hợp bệnh hoạt động kéo dài nhưng nồng độ kháng thể này vẫn ở mức bình thường hoặc giảm. Tỷ số khả dĩ dương tính (positeve likelihood ratio) cho mối tương quan giữa KT kháng dsDNA với đợt cấp của LBĐHT là không cao [22], do đó, nồng độ kháng thể này chỉ phản ánh tốt mức độ hoạt động của LBĐHT ở những bệnh nhân có những biểu hiện lâm sàng gợi ý sự thay đổi hoạt tính của bệnh. KT kháng dsDNA dương tính đơn độc, dù kéo dài hoặc với hiệu giá cao, cũng thường không liên quan với các

đợt cấp của bệnh. Bảng 1.6 tóm tắt các kết quả nghiên cứu về độ nhạy và độ đặc hiệu của KT kháng dsDNA trong việc phát hiện hoạt tính của bệnh.

Bảng 1.6. Giá trị phân biệt hoạt tính bệnh của KT kháng dsDNA

TT	Tác giả/ năm	Kỹ thuật XN	Hoạt tính bệnh		Hoạt tính thận	
			Độ nhạy	*Độ đặc hiệu*	*Độ nhạy*	*Độ đặc hiệu*
1	Martin 2012 [45]	Bead-based	1	0,098	–	–
		ELISA	0,94	0,63	–	–
2	Ter Borg 1990 [24]	ELISA	0,32	0,64	–	–
		IIF	0,14	0,91	–	–
		Farr	0,41	0,73	–	–
3	Mok 2010 [44]	ELISA	–	–	0,75	0,49
4	Chi 2015 [46]	ELISA	0,98	0,36	0,97	0,27
5	G-Adrianzén 2006 [47]	ELISA	0,43	1	0,91	0,35
6	Launay 2010 [25]	ELISA	0,93	0,38	–	–
		Farr	1	0,24	–	–
		IIF	0,42	0,87	–	–
7	López-Hoyos 2005 [43]	ELISA	0,49	0,67	0,55	0,65
		IIF	0,46	0,58	0,55	0,58
8	Nagy 2000 [48]	ELISA	0,78	0,75	–	–
9	Julkunen 2012 [49]	Farr	–	–	0,60	0,53
		ELISA	–	–	0,64	0,50

Bên cạnh mối liên quan với hoạt tính chung của bệnh, KT kháng dsDNA còn được chứng minh là có liên quan khá rõ rệt với hoạt tính của tổn thương thận lupus, đặc biệt ở những bệnh nhân có kháng thể này dương tính với hiệu giá cao. Những trường hợp tổn thương thận lupus có hiệu giá KT kháng dsDNA cao trường diễn thường có tiên lượng khá tồi, ít đáp ứng với điều trị. Ngoài giá trị tiên lượng, sự thay đổi nồng độ KT kháng dsDNA cũng dự báo khá tốt sự xuất hiện đợt cấp thận của LBĐHT [22]. Các nghiên cứu đánh giá

mức độ hoạt động của tổn thương thận lupus trên mô bệnh học cho thấy, những bệnh nhân với KT kháng dsDNA dương tính thường có mức độ hoạt động thận cao hơn và tiên lượng thận tồi hơn so với những người không có kháng thể này [50]. Tuy nhiên, tỷ số khả dĩ dương tính cho mối liên quan giữa nồng độ KT kháng dsDNA với đợt cấp thận lupus cũng khá thấp, có nghĩa là xét nghiệm này cũng không có nhiều tác động trên xác xuất trước test cho một đợt cấp tổn thương thận lupus, nó chỉ có ý nghĩa chẩn đoán khi bệnh nhân có những biểu hiện lâm sàng gợi ý sự tăng hoạt động của bệnh.

Các nghiên cứu theo dõi dọc: các nghiên cứu theo dõi định kỳ nồng độ KT kháng dsDNA ở các bệnh nhân LBĐHT cho thấy, sự biến đổi nồng độ của kháng thể này có liên quan rõ rệt với sự xuất hiện các đợt cấp của bệnh sau đó. Nồng độ KT kháng dsDNA được định lượng bằng test Farr hoặc ELISA thường tăng đột biến trong khoảng 10 - 24 tuần trước khi đợt cấp xuất hiện và thường giảm đi rõ rệt trong thời gian diễn ra đợt cấp do đã được sử dụng để hình thành phức hợp miễn dịch [24]. Nồng độ của kháng thể này tăng cao kéo dài và ổn định thường không liên quan với sự xuất hiện các đợt cấp của bệnh. Kết quả tương tự về mối liên quan rõ rệt giữa sự thay đổi nồng độ KT kháng dsDNA với nguy cơ xuất hiện đợt cấp thận lupus cũng đã được ghi nhận trong một số nghiên cứu dọc khác [51],[52],[53]. Như vậy, việc theo dõi sự giao động nồng độ của KT kháng dsDNA ở các bệnh nhân LBĐHT có thể là một phương pháp khá tốt để dự báo nguy cơ xuất hiện đợt cấp của bệnh hoặc của tổn thương thận lupus, đặc biệt khi kháng thể này được định lượng bằng test Farr sử dụng DNA tái tổ hợp làm cơ chất [26].

1.3.3. Kháng thể kháng Smith

Kháng thể kháng Sm kháng đặc hiệu các thành phần của spliceosome, một dạng ARN protein phức tham gia vận chuyển tiền ARN thông tin. Kháng nguyên Sm có liên quan với các thành phần RNAs U2, U4, U6 s và

polypeptide B (28-kDa), B'(29-kDa), D (16-kDa), E, F và G. Trong các phòng xét nghiệm lâm sàng, KT kháng Sm thường được phát hiện bằng các kỹ thuật khuếch tán miễn dịch, điện di miễn dịch ngược dòng (CIE) hoặc ELISA, trong đó, phương pháp ELISA dùng kháng nguyên có độ tinh khiết cao là kỹ thuật nhạy nhất và có thể định lượng được nồng độ kháng thể kháng Sm, nhưng ít đặc hiệu hơn so với kỹ thuật khuếch tán miễn dịch và CIE. Bằng kỹ thuật ELISA, kháng thể này được phát hiện ở khoảng 10 - 20% số bệnh nhân LBĐHT da trắng, 30 - 40% bệnh nhân châu Á và gốc Phi [20].

1.3.3.1. Giá trị chẩn đoán: Kháng thể kháng Sm rất đặc hiệu với LBĐHT, chỉ đôi khi được tìm thấy trong các bệnh tự miễn dịch khác như bệnh mô liên kết hỗn hợp, xơ cứng bì hệ thống và viêm khớp dạng thấp. Độ đặc hiệu của KT kháng Sm trong chẩn đoán LBĐHT lên tới 95-99% nhưng độ nhạy khá thấp, chỉ khoảng 20-24% [2],[20]. Sự xuất hiện của kháng thể này cũng được đưa vào là một trong các tiêu chuẩn chẩn đoán LBĐHT theo ACR 1997 và SLICC 2012 [9]. Theo hướng dẫn của ACR, KT kháng Sm rất có giá trị trong chẩn đoán LBĐHT và không có giá trị chẩn đoán các bệnh tự miễn dịch khác, nó nên được xét nghiệm ở tất cả các bệnh nhân có những dấu hiệu nghi ngờ mắc LBĐHT trên lâm sàng [54].

1.3.3.2. Liên quan với biểu hiện lâm sàng

Mối liên quan giữa sự xuất hiện của KT kháng Sm với các biểu hiện lâm sàng của LBĐHT là không rõ rệt. Một số nghiên cứu tìm thấy tần xuất cao của kháng thể này ở những bệnh nhân LBĐHT có tổn thương thần kinh trung ương, thần kinh ngoại vi và thận, tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại không tìm thấy mối liên quan này. Một số tác giả nhận thấy hiện tượng Raynaud thường gặp hơn ở những bệnh nhân LBĐHT có KT kháng Sm IgG dương tính với hiệu giá cao, trong khi đó, một số tác giả khác lại tìm thấy mối tương quan dương tính giữa viêm thanh mạc và viêm phổi kẽ với sự xuất hiện của

IgG anti-Sm [54]. Sự không đồng nhất giữa các kết quả nghiên cứu trên có thể do sự khác biệt của tần xuất KT kháng Sm giữa các chủng tộc, phương pháp xác định và đo lường KT kháng Sm được sử dụng trong các nghiên cứu, cỡ mẫu và cách thức tiến hành nghiên cứu.

1.3.3.3. Liên quan với mức độ hoạt động của LBĐHT

Một số nghiên cứu theo dõi dọc cho thấy có sự dao động hiệu giá của KT kháng Sm theo mức độ hoạt động của bệnh ở gần 60% bệnh nhân LBĐHT, gần 50% các đợt cấp của bệnh có tăng ít nhất 4 lần hiệu giá của kháng thể này trong vòng 2-12 tuần trước đó [54]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu lại cho thấy sự thay đổi hiệu giá của KT kháng Sm thường chỉ liên quan với sự xuất hiện các đợt cấp nặng có tổn thương thận và thần kinh trung ương mà không liên quan với các đợt cấp nhẹ của bệnh [55]. Các nghiên cứu dọc cũng chỉ tìm thấy mối tương quan khá yếu giữa nồng độ KT kháng Sm với điểm SLEDAI [54]. Theo hướng dẫn của ACR, KT kháng Sm không liên quan với tổn thương thận và không có giá trị dự báo đợt cấp của tổn thương thận trong LBĐHT. Giá trị dự báo đợt cấp LBĐHT của kháng thể này cũng không rõ ràng do thiếu những nghiên cứu đủ độ tin cậy [54].

1.3.4. Kháng thể kháng Ro/SSA và kháng La/SSB

Phức hợp SSA - SSB có chứa 3 protein (52-kDa Ro/ SSA, 60-kDa Ro/SSA và 48-kDa La/SSB) và 4 RNA nhỏ. Kháng thể kháng Ro/SSA và kháng La/SSB được phát hiện lần đầu tiên trong huyết thanh của các bệnh nhân mắc hội chứng Sjogren vào năm 1961 và được đặt tên là Ro và La dựa theo tên của các bệnh nhân này [56]. Các kháng thể này được tìm thấy chủ yếu trong hội chứng Sjögren tiên phát và LBĐHT nhưng cũng xuất hiện trong các bệnh tự miễn dịch hệ thống khác như xơ cứng bì hệ thống, viêm khớp dạng thấp và viêm đa cơ và một số người khỏe mạnh. Với các kỹ thuật xét nghiệm khác nhau như khuếch tán miễn dịch trên thạch, CIE, miễn dịch thấm

(immunoblotting), ELISA hoặc miễn dịch huỳnh quang gián tiếp sử dụng tế bào Hep-2 làm cơ chất, kháng thể kháng Ro/SSA và kháng La/SSB lần lượt được phát hiện ở khoảng 30-40% và 12-20% bệnh nhân LBĐHT [20].

1.3.4.1. Giá trị chẩn đoán và liên quan với biểu hiện lâm sàng của LBĐHT

Kháng thể kháng Ro/SSA có độ đặc hiệu không cao trong chẩn đoán LBĐHT nhưng sự xuất hiện của nó có liên quan rõ rệt với một số thể và biểu hiện lâm sàng đặc biệt của lupus, bao gồm lupus có tổn thương da bán cấp, lupus ở trẻ sơ sinh, thiếu hụt C2 và C4 bổ thể đồng hợp tử với biểu hiện lâm sàng giống lupus, LBĐHT có KTKN âm tính, da nhạy cảm ánh sáng và viêm phổi kẽ trong LBĐHT [56].

Kháng thể kháng Ro/SSA được tìm thấy ở 63% - 90% bệnh nhân lupus da bán cấp, trong đó, chủ yếu là kháng thể kháng trực tiếp protein Ro 60-kD tự nhiên. Hội chứng lupus sơ sinh cũng có liên quan rõ rệt với sự xuất hiện của kháng thể kháng Ro/SSA ở mẹ. Nguy cơ xuất hiện block tim hoàn toàn bẩm sinh, một biểu hiện đặc trưng của lupus sơ sinh, ở con của các bà mẹ có KT kháng Ro dương tính là khoảng 2% và tăng lên khi các KT kháng Ro/SSA và kháng La/SSB cùng dương tính, đặc biệt với hiệu giá cao. Nguy cơ gây block tim bẩm sinh chủ yếu liên quan với KT kháng kháng nguyên Ro-52 kDa [56]. Thiếu hụt C2 bổ thể đồng hợp tử hoặc thiếu hụt C4 và C1q của bổ thể do di truyền với các triệu chứng bệnh giống LBĐHT như da nhạy cảm ánh sáng, đau khớp, tổn thương thận cũng đều được phát hiện có liên quan với KT kháng Ro/SSA. Trong LBĐHT với KTKN âm tính, KT kháng Ro/SSA thường kháng đặc hiệu protein Ro 52-kd. Bằng kỹ thuật ELISA, các KT kháng Ro/SSA và kháng La/SSB được phát hiện ở lần lượt 100% và 46% bệnh nhân LBĐHT với KTKN âm tính [20].

Bên cạnh mối liên quan với các thể đặc biệt của LBĐHT, sự xuất hiện của KT kháng Ro/SSA cũng được ghi nhận là có tương quan thuận với biểu

hiện da nhạy cảm ánh sáng trong LBĐHT ở người da trắng và tương quan nghịch ở người da đen. Mối liên quan thuận giữa KT kháng Ro/SSA với viêm phổi kẽ, giữa KT kháng La/SSB với bệnh khớp có biến dạng và giữa 2 kháng thể này với biểu hiện khô mắt, miệng trong LBĐHT hoặc liên quan nghịch giữa KT kháng La/SSB với tổn thương thận lupus cũng đã được chứng minh trong một số nghiên cứu. Ở các bệnh nhân LBĐHT da trắng chỉ có KT kháng Ro/SSA dương tính không đi kèm với KT kháng La/SSB, bệnh thường khởi phát sớm với tần xuất cao của KT kháng dsDNA, tổn thương thận và có liên quan rõ rệt với HLA DR2, DQw1. Ngược lại, những trường hợp có cả KT kháng Ro/SSA và kháng La/SSB thường khởi bệnh muộn, có biểu hiện khô mắt miệng, ít có tổn thương thận và liên quan với HLA-B8, Dr3, Drw52, DQW2. Nghiên cứu ở các bệnh nhân LBĐHT tại châu Á lại không tìm thấy mối liên quan giữa 2 kháng thể trên với sự xuất hiện của tổn thương thận lupus [56].

1.3.4.2. Liên quan với hoạt tính bệnh

Theo một số nghiên cứu theo dõi dọc, hiệu giá của KT kháng Ro/SSA và kháng La/SSB ở bệnh nhân LBĐHT được xác định bằng kỹ thuật ELISA có sự dao động theo mức độ hoạt động của bệnh và nồng độ của KT kháng dsDNA. Một số đợt cấp của bệnh cũng được phát hiện có tăng hiệu giá của KT kháng Ro/SSA [57]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu theo dõi hiệu giá của các KT kháng Ro/SSA và kháng La/SSB ở bệnh nhân LBĐHT bằng các kỹ thuật khác lại nhận thấy sự dao động hiệu giá của các kháng thể này không liên quan với hoạt tính bệnh và thuốc điều trị [58].

1.3.5. Kháng thể kháng histone

Kháng thể kháng histone bao gồm một nhóm hỗn hợp các kháng thể có phản ứng với nhiều thành phần kháng nguyên khác nhau của histone, được tìm thấy chủ yếu trong lupus do thuốc, LBĐHT và viêm khớp dạng thấp.

Bằng các kỹ thuật khác nhau như ELISA, miễn dịch thấm hoặc miễn dịch huỳnh quang, KT kháng histone được tìm thấy ở 21 - 90% bệnh nhân LBĐHT, trong đó, kháng nguyên chủ yếu là các tiểu phân H1, H2B, H3, phức hợp H2A-H2B và có thể gặp tất các loại isotype khác nhau [20],[59].

1.3.5.1. Giá trị chẩn đoán

Kháng thể kháng histone có độ đặc hiệu khá thấp với LBĐHT, sự xuất hiện của nó không làm tăng thêm khả năng chẩn đoán bệnh [14]. Theo một số nghiên cứu, kháng thể kháng lại phức hợp histone (H2A-H2B) DNA đơn thuần không đi kèm với KT kháng dsDNA được tìm thấy trong bệnh mô liên kết hỗn hợp và xơ cứng bì nhiều hơn so với LBĐHT [59].

1.3.5.2. Liên quan với các đặc điểm lâm sàng của LBĐHT

Một số nghiên cứu nhận thấy những bệnh nhân LBĐHT có KT kháng histone thường biểu hiện bệnh ở mức độ nhẹ, ít có tổn thương thần kinh trung ương, viêm cầu thận, rụng tóc, thiếu máu và giảm bổ thể. Ngược lại, một số nghiên cứu khác lại cho thấy sự xuất hiện của kháng thể này ở bệnh nhân LBĐHT không có liên quan với bất kỳ biểu hiện lâm sàng nào của bệnh hoặc có liên quan với các biểu hiện viêm cầu thận tăng sinh lan tỏa, viêm khớp, sự xuất hiện của KT kháng DNA và phức hợp miễn dịch lưu hành tuần hoàn [20],[38]. Kháng thể kháng lại thành phần kháng nguyên histone H1 ở bệnh nhân LBĐHT được chứng minh là có liên quan đặc biệt với sự xuất hiện của các tế bào Hargraves. Những bệnh nhân có kháng thể này thường đáp ứng miễn dịch mạnh với các kháng nguyên histone khác và cũng thường có các tổn thương nội tạng nặng như ở thận, thần kinh trung ương [20].

1.3.5.3. Liên quan với mức độ hoạt động của bệnh

Các nghiên cứu về mối liên quan giữa KT kháng histone với hoạt tính của LBĐHT hiện có khá ít, cỡ mẫu nhỏ và kết quả không thống nhất. Một số nghiên cứu phát hiện thấy tần xuất và hiệu giá của kháng thể này ở các bệnh nhân LBĐHT đang trong đợt cấp hoặc giai đoạn tiến triển của bệnh đều cao

hơn so với trong giai đoạn lui bệnh và giảm rõ rệt trong vòng một tháng sau điều trị corticoid. Một số nghiên cứu theo dõi định kỳ KT kháng histone ở những nhóm nhỏ bệnh nhân LBĐHT đã tìm thấy mối tương quan giữa hiệu giá của kháng thể này với mức độ hoạt động của bệnh [58]. Kháng thể kháng histone H2B ở những bệnh nhân viêm cầu thận lupus chưa được điều trị cũng có tương quan với tổn thương mô bệnh học của thận và hoạt tính lâm sàng của bệnh [38]. Tuy nhiên, khá nhiều nghiên cứu khác lại không tìm thấy mối liên quan nào giữa KT kháng histone với hoạt tính bệnh hoặc tổn thương thận trên mô bệnh học [55]. Theo hướng dẫn của ACR, việc theo dõi định kỳ kháng thể này không có giá trị rõ rệt trong việc đánh giá mức độ hoạt động của bệnh LBĐHT [20].

1.3.6. Kháng thể kháng C1q

C1q là thành phần bổ thể đầu tiên của quá trình hoạt hóa bổ thể theo con đường cổ điển, có trọng lượng phân tử 460 kDa với cấu trúc phân tử bao gồm 6 tiểu đơn vị. Tự kháng thể kháng C1q có thành phần chủ yếu là IgG, với vị trí gắn ở trên vùng collagen-like của C1q, thường được phát hiện và định lượng bằng kỹ thuật ELISA. Ngoài LBĐHT, kháng C1q cũng được tìm thấy trong nhiều bệnh lý khác như mày đay viêm mạch giảm bổ thể, phù mạch di truyền, viêm khớp dạng thấp, hội chứng Sjögren, viêm mạch tự miễn …[60].

1.3.6.1. Giá trị chẩn đoán và liên quan với đặc điểm lâm sàng của LBĐHT

Kháng thể kháng C1q có độ nhạy và độ đặc hiệu không cao trong chẩn đoán LBĐHT, tuy nhiên, đây là một trong những kháng thể có liên quan rõ rệt nhất với tổn thương thận lupus. Tỷ lệ dương tính của KT kháng C1q ở nhóm bệnh nhân LBĐHT có tổn thương thận là 60-97%, cao hơn nhiều lần so với ở nhóm không có tổn thương thận (khoảng 10-20%). Hiệu giá trung bình của kháng thể này ở các bệnh nhân LBĐHT có tổn thương thận cũng cao hơn so với ở nhóm còn lại [61]. Mặc dù không nằm trong các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh, nhưng sự xuất hiện của KT kháng C1q được cho là có vai trò quan

trọng trong chẩn đoán tổn thương thận lupus khi người bệnh có biểu hiện viêm cầu thận nhưng không thỏa mãn đủ các tiêu chuẩn chẩn đoán LBĐHT. Giá trị dự báo âm tính cao của KT kháng C1q cũng giúp phần nào loại trừ tổn thương thận lupus trong các trường hợp kháng thể này âm tính [60]. Tổng hợp dữ liệu từ 31 nghiên cứu cắt ngang (2769 bệnh nhân LBĐHT), Eggleton (2014) tìm thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của KT kháng C1q với tổn thương thận lupus lần lượt là 71% và 74% [62].

Bảng 1.7. Giá trị của KT kháng C1q trong dự báo tổn thương thận lupus

TT	*Tác giả/ năm nghiên cứu*	*Cỡ mẫu*	*Sinh thiết thận*	*Độ nhạy*	*Độ đặc hiệu*	*Giá trị dự báo (+)*	*Giá trị dự báo (-)*
1	Orbai 2015 [61]	308	0	0,41	0,85	-	-
2	Braun 2007 [63]	78	47/78	0,62	0,68	0,74	0,54
3	Cai 2010 [64]	73	73/73	0,79	0,72	0,84	0,66
4	Fang 2009 [65]	180	150/180	0,56	0,80	0,93	0,27
5	Jaekel 2006 [66]	100	Một số	0,65	0,84	0,71	0,80
6	Jesus 2012 [67]	67	0	0,26	0,92	0,93	0,24
7	Katsumata 2011 [68]	126	20/126	0,71	0,39	0,19	0,87
8	Marto 2005 [69]	151	77/151	0,65	0,68	0,68	0,65
9	Meyer 2009 [70]	70	55/70	1,0	0,64	0,43	1,00
10	Mok 2010 [44]	245	0	0,28	0,89	0,76	0,48
11	Moura 2009 [71]	81	0	0,87	0,74	0,52	0,95
12	Moura 2011 [72]	62	15/62	0,59	0,68	0,41	0,82
13	Oelzner 2003 [73]	79	27/79	0,53	0,56	0,62	0,48
14	Pradhan 2010 [74]	80	80/80	0,89	0,44	0,76	0,67
15	Pradhan 2012 [75]	60	45/60	0,60	0,47	0,77	0,28
16	Sinico 2005 [76]	61	40/61	0,60	0,86	0,89	0,53
17	Tan 2009 [77]	113	113/113	0,55	0,87	0,92	0,41
18	Trendelenbury 2006 [78]	72	40/72	0,70	0,75	0,83	0,59
19	Wu 2011 [79]	90	28/90	1,0	0,78	0,93	1,00
20	Zhang 2011 [80]	90	5/90	0,57	0,59	0,62	0,53
21	Chi 2015 [46]	95	0	0,86	0,67	0,6	0,89

Bảng 1.7 tổng hợp giá trị của KT kháng C1q trong chẩn đoán tổn thương thận lupus từ 29 nghiên cứu được công bố trong khoảng 2 thập kỷ gần đây. Cùng với các kết quả nghiên cứu mô bệnh học ở người và động vật thí nghiệm cho thấy sự lắng đọng của phức hợp miễn dịch có chứa kháng thể kháng C1q ở cầu thận, những bằng chứng lâm sàng trên càng khẳng định rõ hơn vai trò sinh bệnh học của kháng thể này trong sự phát triển của tổn thương thận lupus.

1.3.6.2. Liên quan với mức độ hoạt động của bệnh

Có khá nhiều bằng chứng cho thấy mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ của KT kháng C1q với mức độ hoạt động của LBĐHT, đặc biệt là với tổn thương thận. Trong các nghiên cứu cắt ngang, KT kháng C1q dương tính với hiệu giá cao phần lớn được phát hiện ở những bệnh nhân có tổn thương thận đang hoạt động, những trường hợp tổn thương thận ổn định thường ít có kháng thể này trong huyết thanh [61].

Bảng 1.8. Giá trị dự báo đợt cấp thận lupus của KT kháng C1q

STT	*Tác giả/ năm*	*Độ nhạy*	*Độ đặc hiệu*	*Giá trị dự báo (+)*	*Giá trị dự báo (-)*
1	Marto 2005 [69]	0,47	0,74	0,64	0,59
2	Mok 2010 [44]	0,53	0,84	0,59	0,80
3	Oelzner 2003 [73]	0,74	0,62	0,58	0,76
4	Sinico 2005 [76]	0,89	1,00	0,81	1,00
5	Trendelenburg 2006 [78]	0,95	0,65	0,80	0,89
6	Matrat 2011 [81]	0,85	0,87	0,56	0,70
7	El-Hewala 2011 [82]	0,7	0,55	0,5	0,74
8	Smykal-Jankowiak 2011 [83]	0,76	0,71	0,87	0,56
9	Kozyro 2006 [84]	0,86	0,80	0,86	0,80

Tương quan của KT kháng C1q với mức độ hoạt động của tổn thương thận lupus theo một số nghiên cứu là chặt chẽ hơn so với các KT kháng dsDNA và kháng nucleosome [38]. Kết quả từ một số nghiên cứu được tổng

hợp trong bảng 1.8 cho thấy, KT kháng C1q có giá trị dự báo âm tính và độ đặc hiệu khá cao đối với đợt cấp thận lupus, đặc biệt khi phối hợp với các thông số miễn dịch khác như KT kháng dsDNA, bổ thể C3, C4. Khi tất cả các thông số miễn dịch đều âm tính, rất ít khả năng xảy ra đợt cấp của tổn thương thận lupus. Giá trị dự báo âm tính cao của KT kháng C1q với tổn thương thận lupus rất có ý nghĩa trên lâm sàng, giúp phân biệt được nguyên nhân các đợt cấp thận là do LBĐHT hay do các bệnh lý phối hợp khác trong các trường hợp triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu.

Theo dõi định kỳ KT kháng C1q ở các bệnh nhân LBĐHT có kháng thể này dương tính cho thấy, nồng độ KT kháng C1q thường tăng lên rõ rệt trước mỗi đợt cấp thận. Sự tăng đột biến nồng độ của các KT kháng C1q và kháng dsDNA ở bệnh nhân LBĐHT đều góp phần báo hiệu các đợt cấp thận [85],[86]. Trái với đợt cấp thận, sự thay đổi nồng độ của KT kháng C1q trước các đợt cấp ngoài thận của LBĐHT chỉ xảy ra ở khoảng 50% các trường hợp có kháng thể này dương tính [49].

1.3.7. Kháng thể kháng nucleosome

Mỗi nucleosome (Nucl) là một đơn vị cơ bản của chromatin, bao gồm một dsDNA bao bọc xung quanh một lõi protein (histone octamer). Đây là một tự kháng nguyên có vai trò then chốt trong cơ chế bệnh sinh của LBĐHT, là nguồn gốc sản xuất ra nhiều loại tự kháng thể như KT kháng dsDNA, kháng histone và kháng Nucl. Kháng thể kháng Nucl là tự kháng thể có phản ứng với cấu trúc kháng nguyên chung của Nucl, thường được xác định và đo lường bằng kỹ thuật ELISA sử dụng kháng nguyên là Nucl tinh chế. Kháng thể này được tìm thấy ở khoảng 45 - 100% bệnh nhân LBĐHT [87].

1.3.7.1. Giá trị chẩn đoán

Kháng thể kháng Nucl được tìm thấy trong giai đoạn sớm của bệnh, trước sự xuất hiện của các KT kháng dsDNA và kháng histone. Tần xuất và nồng độ KT kháng Nucl trong huyết thanh của các bệnh nhân LBĐHT thường

cao hơn so với KT kháng dsDNA, khoảng 50-70% bệnh nhân kháng dsDNA âm tính vẫn có KT kháng Nucl dương tính [88]. Ngoài ra, không giống KT IgG kháng dsDNA thường chỉ gặp trong giai đoạn bệnh hoạt động, KT IgG kháng Nucl có thể gặp trong cả giai đoạn bệnh hoạt động và ổn định [87].

Bảng 1.9. Giá trị của KT kháng nucleosome trong chẩn đoán LBĐHT

TT	Tác giả/ năm	OR	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
1	Min 2002 [88]	154,9	0,76	0,98
2	Ravirajan 2001 [90]	110,89	0,73	1
3	Cairns 2003 [91]	151,6	0,64	0,99
4	Cervera 2003 [92]	46,34	0,69	0,95
5	C.Hernández 2004 [38]	32,1	0,32	1
6	Ghirardello 2004 [40]	125,42	0,86	0,95
7	Simón 2004 [34]	3,827,07	1	0,96
8	Quattrocchi 2005 [93]	15,16	0,85	0,73
9	Sallai 2005 [94]	52	0,8	0,93
10	Campos 2006 [36]	70,2	0,53	0,98
11	Saisoong 2006 [46]	395,38	0,52	1
12	Braun 2007 [63]	23,39	0,64	0,93
13	Düzgün 2007 [39]	59,8	0,55	0,98
14	Putová 2007 [95]	26,26	0,73	0,91
15	Su 2007 [33]	66,07	0,62	0,98
16	Tikly 2007 [96]	13,61	0,45	0,94
17	Wu 2008 [42]	291,59	0,67	1
18	Bardin 2009 [97]	119,77	0,7	0,98
19	Shabana 2009 [98]	34	0,89	0,8
20	Suleiman 2009 [99]	48,09	0,52	0,98
21	Navarra 2010 [100]	924,14	0,68	1
22	Pradhan 2010 [74]	715,08	0,88	1
23	Živković 2014 [30]	_	0,82	0,97
24	Saigal 2013 [31]	19	0,48	1

Những đặc điểm về sự lưu hành làm tăng độ nhạy của KT kháng Nucl trong chẩn đoán LBĐHT so với KT kháng dsDNA. Tổng hợp kết quả một số kết quả nghiên cứu về giá trị chẩn đoán LBĐHT của KT kháng Nucl trong bảng 1.9 cho thấy, độ nhạy của kháng thể này thường dao động trong khoảng 50-90% và độ đặc hiệu là 90-99%. Phân tích dữ liệu từ một số nghiên cứu so sánh đối đầu giữa các KT kháng Nucl và kháng dsDNA cho thấy, KT kháng Nucl có độ đặc hiệu tương đương nhưng độ nhạy và tỷ xuất chênh giữa nhóm có bệnh và không bệnh khi kháng thể dương tính đều cao hơn so với KT kháng dsDNA, sự khác biệt rõ nhất ở các bệnh nhân < 15 tuổi [89].

Tuy nhiên, trái với những kết quả trên, một số nghiên cứu khác lại không tìm thấy các ưu điểm của KT kháng Nucl so với KT kháng dsDNA trong chẩn đoán LBĐHT, sự xuất hiện của kháng thể này cũng không giúp phân biệt được LBĐHT với các bệnh tự miễn khác (xơ cứng bì hệ thống, bệnh mô liên kết hỗn hợp) và không có nhiều ý nghĩa trong chẩn đoán LBĐHT ở những bệnh nhân đã có KTKN và kháng dsDNA dương tính hoặc thậm chí có giá trị kém hơn KT kháng dsDNA trong chẩn đoán LBĐHT [87].

Sự mâu thuẫn giữa các kết quả nghiên cứu trên có thể là do những khác biệt trong cách lựa chọn bệnh nhân, chế phẩm nucleosome được dùng làm kháng nguyên và cách thiết kế nghiên cứu.

1.3.7.2. Liên quan với mức độ hoạt động của bệnh

Kết quả của phần lớn các nghiên cứu cắt ngang đánh giá mối liên quan giữa nồng độ KT kháng Nucl với mức độ hoạt động của LBĐHT và tổn thương thận lupus được công bố gần đây đều cho thấy mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ của KT kháng Nucl trong huyết thanh với các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động của bệnh và tổn thương thận (xem bảng 1.10). Các nghiên cứu theo dõi định kỳ nồng độ KT kháng Nucl ở bệnh nhân LBĐHT cũng cho thấy sự dao động nồng độ của kháng thể này có liên quan chặt chẽ

với mức độ hoạt động của bệnh [101]. Nồng độ KT kháng Nucl thường tăng lên cả trong đợt cấp của bệnh và của tổn thương thận.

Bảng 1.10. Tương quan giữa nồng độ KT kháng nucleosome với hoạt tính bệnh

TT	*Tác giả*	*n*	*Tương quan với hoạt tính bệnh*	*Tương quan với hoạt tính thận*
1	Braun 2007 [63]	78	p = 0,0001	p > 0,05
2	Campos 2006 [37]	74	p < 0,001	p > 0,05
3	Cervera 2003 [92]	100	p = 0,01	p < 0,01
4	Cortés-Hernández 2004 [38]	199	p = 0,01	p = 0,04
5	Düzgün 2007 [39]	131	p < 0,001	p < 0,001
6	Ghirardello2004 [40]	101	p > 0,05	p > 0,05
7	Min 2002 [88]	129	p < 0,001	p > 0,05
8	Půtová 2007 [95]	74	–	p < 0,001
9	Quattrocchi 2005 [93]	47	p > 0,05	p > 0,05
10	Ravirajan2001 [90]	33	p = 0,022	p = 0,4
11	Saisoong 2006 [41]	65	p = 0,007	p < 0,05
12	Sallai 2005 [94]	105	p < 0,01	p > 0,05
13	Shabana 2009 [98]	38	p < 0,001	p < 0,01
14	Simón 2004 [34]	73	p < 0,0001	p = 0,01
15	Su 2007 [33]	233	p < 0,001	p = 0,048
16	Tikly 2007 [96]	86	p = 0,024	p > 0,05
17	Wu 2008 [42]	90	p = 0,23	–
18	Navarra 2010 [100]	232	–	p = 0,028
19	Saigal 2013 [31]	40	p < 0,05	–
20	Sardeto 2012 [102]	92	p = 0,044	–
22	Benucci 2003 [103]	48	p < 0,001	p < 0,001

Tương quan giữa nồng độ của KT kháng Nucl trong huyết thanh với mức độ hoạt động của bệnh và của tổn thương thận lupus chặt chẽ hơn so với các KT kháng dsDNA và kháng ssDNA [85]. Giá trị dự báo dương tính đợt cấp tổn thương thận lupus của KT kháng Nucl tốt hơn so với kháng dsDNA và giá trị dự báo âm tính là tương đương với kháng C1q (> 90%) [92]. Nồng độ KT

kháng Nucl trong huyết thanh có tương quan chặt chẽ với số điểm SLEDAI ở cả nhóm bệnh nhân có KT kháng dsDNA âm tính [88]. Trái với những kết quả này, một số nghiên cứu khác lại không tìm được mối liên quan nào giữa sự thay đổi nồng độ của KT kháng Nucl với hoạt tính của bệnh LBĐHT cũng như của tổn thương thận và các nội tạng khác [34],[50],[93].

1.3.8. Kháng thể kháng phospholipid (antiphospholipid)

Kháng thể kháng phospholipid (kháng phospholipid) thực chất là một nhóm hỗn hợp nhiều loại kháng thể, chủ yếu là IgG, IgM, trực tiếp kháng lại các phức hợp phospholipid-protein hoặc các protein gắn phospholipid như P2-glycoprotein I, prothrombin, protein C, protein S, thrombomodulin, annexin V và kininogen [104]. Sự xuất hiện của kháng thể kháng phospholipid được cho là nguyên nhân gây ra hội chứng kháng phospholipid (APS), xảy ra tiên phát hoặc thứ phát trong LBĐHT. Chất chống đông lupus, kháng thể kháng cardiolipin (aCL) và kháng β2-glycoprotein I (aβ2GPI) là những kháng thể thường được sử dụng trên lâm sàng cho mục đích chẩn đoán APS. Trước đây, aCL thường được phát hiện bằng kỹ thuật miễn dịch phóng xạ hoặc test giang mai (+) giả. Hiện nay, hầu hết các phòng xét nghiệm lâm sàng đều sử dụng kỹ thuật ELISA để xác định và đo lường các kháng thể aCL và aβ2GPI. Chất chống đông lupus thường được phát hiện bằng test nọc rắn Russell pha loãng. Tần xuất của các kháng thể antiphospholipid ở bệnh nhân LBĐHT dao động trong khoảng 22 - 69% [105].

1.3.8.1. Giá trị chẩn đoán

Sự xuất hiện của các kháng thể kháng phospholipid là một trong các tiêu chuẩn miễn dịch để chẩn đoán LBĐHT, tuy nhiên, các kháng thể này không đặc hiệu với APS cũng như LBĐHT, vì chúng cũng được tìm thấy trong nhiều bệnh lý nhiễm trùng như viêm gan C, sốt rét, bệnh lyme, giang mai, nhiễm HIV; các bệnh ung thư tạng đặc và bệnh bạch cầu cấp; xơ gan do rượu. Ngoài ra, kháng thể aCL còn thường xuyên dương tính ở người già, với 51% số người già khỏe mạnh trên 81 tuổi có kháng thể này trong huyết thanh.

Những trường hợp aCL dương tính đơn độc không kèm theo các triệu chứng lâm sàng của APS thường không có giá trị chẩn đoán bệnh [104].

1.3.8.2. Liên quan lâm sàng

IgG aCL dương tính với hiệu giá cao có liên quan rõ rệt với các rối loạn tâm thần kinh trong LBĐHT như đau đầu và co giật, trong khi đó, sự xuất hiện của chất chống đông lupus có liên quan với tổn thương chất trắng trên chụp cộng hưởng từ sọ não. Sự xuất hiện và tồn tại dai dẳng của kháng thể aCL ở bệnh nhân LBĐHT cũng là một yếu tố nguy cơ rõ rệt gây ra các biến chứng huyết khối, mất thai và giảm tiểu cầu [106].

1.3.8.3. Liên quan mức độ hoạt động của bệnh

Một số nghiên cứu tiến cứu cho thấy, sự dao động nồng độ của kháng thể IgG aCL có tương quan với mức độ hoạt động của bệnh ở khoảng 23 - 49% bệnh nhân LBĐHT, với IgM aCL, tỷ lệ này là 9 - 30%. Nồng độ của kháng thể này cũng giảm xuống rõ rệt sau một vài tháng điều trị với corticoid liều cao ở bệnh nhân LBĐHT. So sánh với các tự kháng thể khác, mối tương quan của aCL với hoạt tính của LBĐHT là yếu hơn kháng dsDNA và nó cũng không có vai trò rõ rệt trong việc dự báo và xử trí đợt cấp của LBĐHT [106].

1.3.9. Kháng thể kháng tế bào nội mạc mạch máu (AEAC)

AECA được phát hiện lần đầu tiên năm 1971 và có phản ứng với nhiều loại kháng nguyên trên bề mặt tế bào nội mạc mạch máu, bao gồm các protein có trọng lượng phân tử từ 25 - 200 kDa. Các kháng thể này được tìm thấy ở bệnh nhân LBĐHT và các bệnh lý viêm mạch như u hạt Wegener, mày đay viêm mạch giảm bổ thể… Tỷ lệ AECA ở các bệnh nhân LBĐHT được xác định phương pháp ELISA có sự dao động khá lớn trong khoảng 19-84%, với phương pháp miễn dịch thấm có độ nhạy cao hơn, tỷ lệ này là 72-88% [107].

1.3.9.1. Giá trị chẩn đoán

AECA có độ nhạy và độ đặc hiệu không cao trong chẩn đoán LBĐHT, tuy nhiên, kháng thể này có mối liên quan chặt chẽ với tổn thương thận lupus. Nồng độ cao nhất của AECA thường được ghi nhận ở các bệnh nhân LBĐHT

có viêm cầu thận tăng sinh lan tỏa (class IV) và hội chứng thận hư [73]. Ngoài ra, sự tăng đột biến nồng độ của AECA cũng giúp ích rất nhiều cho việc chẩn đoán các trường hợp nghi ngờ tổn thương tâm thần kinh do lupus trên lâm sàng, vì nồng độ của các dấu ấn miễn dịch khác như bổ thể, kháng dsDNA rất ít biến đổi trong những trường hợp này [108].

1.3.9.2. Liên quan với biểu hiện lâm sàng của LBĐHT

AECA thường được phát hiện trong huyết thanh của các bệnh nhân LBĐHT có biểu hiện viêm mạch, hiện tượng Raynaud và viêm cầu thận [107]. Mối liên quan khá rõ rệt giữa AECA với tổn thương thận lupus đã được khẳng định qua một số nghiên cứu, theo đó, tỷ lệ dương tính của kháng thể này ở các bệnh nhân LBĐHT có viêm cầu thận được xác định qua sinh thiết thận cao gấp gần 2 lần so với những bệnh nhân không có tổn thương thận. Nồng độ cao nhất của AECA thường được ghi nhận ở các bệnh nhân LBĐHT có viêm cầu thận tăng sinh lan tỏa (class IV) và hội chứng thận hư [73]. Ngoài tổn thương thận, một số nghiên cứu gần đây còn cho thấy, AECA có mối liên quan khá rõ với biểu hiện tăng áp động mạch phổi trong LBĐHT, đặc biệt khi biểu hiện này xuất hiện đồng thời với viêm mạch đầu chi, mày đay viêm mạch, hiện tượng Raynaud và viêm thanh mạc. Điều này gợi ý vai trò gây tổn thương thành mạch của AECA dẫn đến các biểu hiện lâm sàng trên. Viêm khớp trong LBĐHT được chứng minh là không liên quan với sự xuất hiện của AECA [109].

1.3.9.3. Liên quan với mức độ hoạt động của bệnh

Một số nghiên cứu cho thấy mối tương quan khá chặt chẽ giữa nồng độ IgG AECA với mức độ hoạt động của LBĐHT được đánh giá bằng điểm số SLEDAI, đặc biệt là ở những bệnh nhân có tổn thương thận [73]. Các nghiên cứu đánh giá tổn thương thận lupus trên mô bệnh học cũng cho thấy mối liên quan giữa nồng độ cao của AECA với mức độ hoạt động của tổn thương thận, nồng độ của kháng thể này cũng thường biến đổi song song với mức độ hoạt động của tổn thương thận lupus. Trái với các kháng thể kháng Sm và kháng

dsDNA ít bị ảnh hưởng bởi điều trị, nồng độ của AECA thường giảm dần, thậm chí có thể trở về âm tính, sau điều trị tổn thương thận với các thuốc ức chế miễn dịch. Những kết quả này cho thấy AECA cũng có thể là một yếu tố miễn dịch có giá trị để đánh giá và theo dõi hoạt tính của LBĐHT [107].

1.3.10. Kháng thể kháng ribosomal P

Kháng thể kháng ribosomal P được tìm thấy lần đầu tiên năm 1985, đây là một nhóm hỗn hợp các kháng thể đặc hiệu với một epitope nằm trên chuỗi amino acid chung giữa 3 loại phosphoprotein P0 - 38 kDa, P1 -19 kDa và P2 - 17 kDa, cư trú trong tiểu đơn vị lớn 60S của các ribosome tự do ở trong bào tương của tế bào. P0, P1 và P2 là 3 trong số 80 protein của ribosome được xác định là kháng nguyên đích trong LBĐHT. Kháng thể kháng ribosomal P có thể được phát hiện bằng một số kỹ thuật xét nghiệm như miễn dịch huỳnh quang gián tiếp, miễn dịch phóng xạ, ELISA hoặc miễn dịch thấm, trong đó, ELISA là kỹ thuật được sử dụng nhiều nhất hiện nay. Kháng thể này được tìm thấy ở khoảng 10-20% bệnh nhân LBĐHT, riêng ở người Trung hoa là khoảng 36-38% [110] .

1.3.10.1. Giá trị chẩn đoán

Mặc dù tần xuất gặp tương đối thấp nhưng KT kháng ribosomal P có độ đặc hiệu khá cao với LBĐHT (> 90%) do chúng ít gặp trong các bệnh tự miễn dịch khác như xơ cứng bì hệ thống, hội chứng Sjögren, viêm da cơ, viêm khớp dạng thấp, bệnh mô liên kết hỗn hợp hoặc ở người khỏe mạnh. Hiệu giá cao của KT kháng ribosomal P cũng chỉ được ghi nhận ở các bệnh nhân LBĐHT và chúng có thể được tìm thấy cả ở những bệnh nhân LBĐHT âm tính với KT kháng dsDNA và kháng Sm [111],[112]. Tuy nhiên, KT kháng ribosomal P không được sử dụng rộng rãi trong trong chẩn đoán LBĐHT do chúng có độ nhạy khá thấp trong chẩn đoán LBĐHT, chỉ khoảng 37,3% [111].

Bên cạnh độ đặc hiệu cao với LBĐHT, KT kháng ribosomal P cũng là một trong 20 loại tự kháng thể đặc hiệu cho tổ chức não và có vai trò khá tốt

trong chẩn đoán các tổn thương tâm thần kinh lupus. Báo cáo của Karassa (2006) tổng hợp từ dữ liệu của 14 nghiên cứu bao gồm 1537 bệnh nhân LBĐHT cho thấy, KT kháng ribosomal P có độ đặc hiệu là 80% trong chẩn đoán các tổn thương tổn thương tâm thần kinh của LBĐHT, nhưng độ nhạy chỉ là 24-42% với các tổn thương khác nhau, cao nhất là với các biểu hiện loạn thần và rối loạn cảm xúc. Ngoài ra, do tỷ lệ âm tính giả khá cao (> 60%) nên sự vắng mặt của kháng thể này thường không có giá trị loại trừ các tổn thương tâm thần kinh lupus [113].

1.3.10.2. Liên quan với biểu hiện lâm sàng của LBĐHT

Mối liên quan giữa KT kháng ribosomal P với các rối loạn tâm thần kinh và những biểu hiện lâm sàng khác của LBĐHT là vấn đề còn tranh cãi. Một số nghiên cứu cắt ngang với cỡ mẫu khá lớn cho thấy mối liên quan giữa sự xuất hiện của kháng thể này với các rối loạn tâm thần kinh của LBĐHT, với 1/3 số bệnh nhân LBĐHT có tổn thương tâm thần kinh được phát hiện có KT kháng ribosomal P trong huyết thanh [113]. Ngoài ra, hiệu giá và tần xuất của kháng thể này cũng tăng lên ở những bệnh nhân LBĐHT có ban lupus, nhạy cảm ảnh sáng, viêm khớp, viêm gan và viêm cầu thận. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại không tìm thấy các mối liên quan này. Kháng thể kháng ribosomal P cũng không có tương quan rõ rệt với các tự kháng thể khác, chỉ có một vài báo cáo riêng lẻ về mối tương quan giữa nồng độ của kháng thể này với các KT kháng dsDNA, kháng Ro, kháng Sm, kháng cardiolipin [110].

1.3.11.3. Liên quan với mức độ hoạt động của bệnh

Một số nghiên cứu theo dõi định kỳ KT kháng ribosomal P ở các bệnh nhân LBĐHT cho thấy, hiệu giá của kháng thể này có tương quan khá chặt với mức độ hoạt động của bệnh, tần xuất gặp của nó tăng lên rõ rệt ở các bệnh nhân viêm cầu thận lupus hoạt động và biến mất trong giai đoạn bệnh ổn định. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại cho thấy, mối liên quan của KT kháng ribosomal P với hoạt tính của tổn thương thận lupus chỉ thực sự rõ rệt khi nó xuất hiện đồng thời với KT kháng dsDNA [110].

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Nhóm bệnh nhân LBĐHT

– Bao gồm 128 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống được chẩn đoán, theo dõi và điều trị tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch Lâm sàng và Phòng Quản lý bệnh lupus ban đỏ hệ thống Khoa Khám bệnh - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 03/2014 đến tháng 02/2016.

– Các bệnh nhân được chẩn đoán LBĐHT khi có ≥ 4 tiêu chuẩn phân loại bệnh của SLICC 2012, trong đó có ít nhất 1 tiêu chuẩn lâm sàng và 1 tiêu chuẩn miễn dịch (xem phụ lục 1). Các tiêu chuẩn được tính tích lũy, không đòi hỏi phải xuất hiện đồng thời.

– Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Phụ nữ có thai
+ Bệnh nhân có mắc kèm các bệnh nội khoa nặng như tiểu đường, suy tim, suy chức năng gan
+ Bệnh nhân bị mắc giang mai hoặc HIV/AIDS.
+ Bệnh nhân có mắc kèm các bệnh tự miễn khác
+ Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Nhóm chứng

Nhóm chứng được lựa chọn cho mục tiêu đánh giá giá trị chẩn đoán LBĐHT của các tự kháng thể, bao gồm 2 nhóm:

– Nhóm chứng bệnh tự miễn: bao gồm 39 người

+ Là tất cả những bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc các bệnh tự miễn dịch khác LBĐHT *(hội chứng kháng phospholipid - 2 BN; bệnh Still người lớn - 1 BN; viêm da cơ/ viêm đa cơ - 4 BN; viêm mạch hệ thống - 11 BN và xơ cứng bì hệ thống - 21 BN)* và điều trị tại Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch Lâm sàng BV Bạch Mai và phòng khám chuyên khoa Dị ứng - Miễn dịch Lâm sàng khoa Khám Bệnh BV Bạch Mai từ 2/2016 đến 4 /2016.

+ Không phân biệt tuổi, giới, nghề nghiệp, trình độ học vấn, nơi cư trú.

+ Không bị suy tế bào gan hoặc hoặc nhiễm HIV/AIDS.

+ Chấp nhận tham gia nghiên cứu

– Nhóm chứng khỏe mạnh: Gồm 30 người khỏe mạnh

+ Là các nhân viên y tế hoặc người nhà bệnh nhân có độ tuổi và phân bố giới tính tương đồng với nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

+ Không có tiền sử mắc các bệnh lý tự miễn.

+ Không có người thân thuộc thế hệ thứ nhất và thứ hai mắc các bệnh lý tự miễn dịch.

+ Không phân biệt nghề nghiệp, trình độ học vấn, nơi cư trú.

+ Chấp nhận tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp

Mô tả cắt ngang kết hợp với theo dõi dọc.

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu

Mẫu nghiên cứu được lấy theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Các đối tượng được chọn vào nghiên cứu theo trình tự thời gian, không phân biệt tuổi tác, giới tính, mức độ hoạt động và hủy hoại vĩnh viễn do bệnh.

2.2.3. Cỡ mẫu

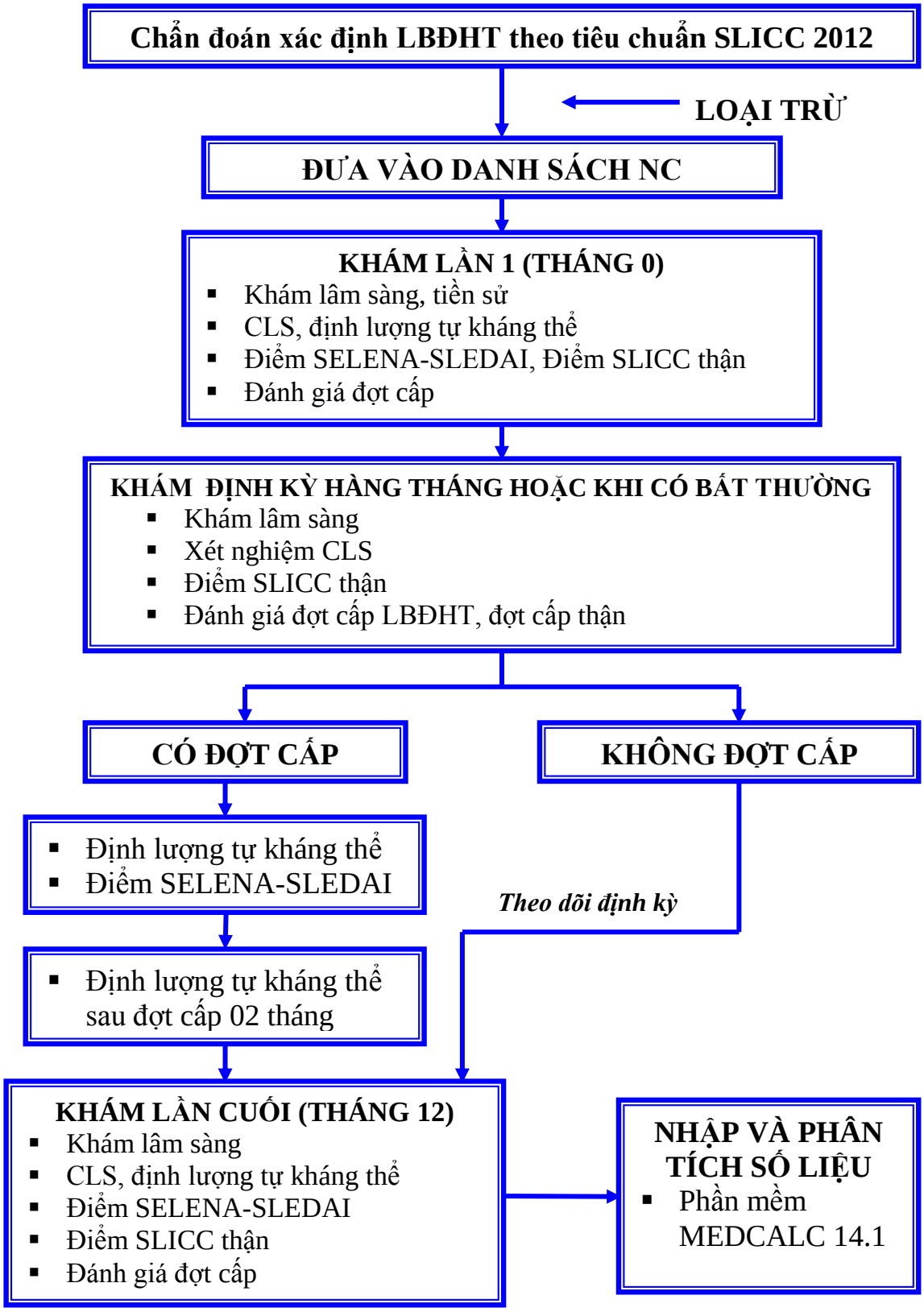
Cỡ mẫu nghiên cứu mô tả cắt ngang được tính dựa theo công thức dùng để ước tính một tỷ lệ của tổ chức y tế thế giới:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2}\frac{pq}{d^2}$$

trong đó:

- n là cỡ mẫu nghiên cứu;
- α là mức ý nghĩa thống kê tương ứng với khoảng tin cậy 95%, $\alpha = 0,05$;
- $Z_{1-\alpha/2}$ là Z score tương ứng với mức ý nghĩa thống kê mong muốn, với $\alpha = 0,05$ thì $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$.
- p là tỷ lệ dương tính của kháng thể kháng nucleosome ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống (p = 0,909 theo nghiên cứu của Đặng Thu Hương - *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh* 2013, tập 17, phụ bản 1, tr. 294-300).
- q = 1-p = 0,091
- d là độ chính xác tuyệt đối mong muốn, chọn d = 0,05.
- Từ đó, tính được n = 127,1. Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu là 128 bệnh nhân.
- Nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu là 128 bệnh nhân.

2.2.4. Thiết kế nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.5.1. Nhóm bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống

Các bước tiến hành nghiên cứu được trình bày trong sơ đồ 2.1.

a. Lựa chọn BN vào danh sách nghiên cứu: thu thập các thông số hành chính:

- Họ tên
- Tuổi
- Giới
- Địa chỉ
- Số điện thoại
- Người liên lạc (nếu có)
- Nghề nghiệp
- Gắn mã bệnh án nghiên cứu

b. Khám lần 01

Bước 1: Khám lâm sàng

- Khai thác tiền sử:

+ Thời gian mắc bệnh (năm)
+ Tuổi khởi phát bệnh
+ Tiền sử mắc LBĐHT của các thành viên trong gia đình
+ Diễn biến bệnh trong 1 tháng gần đây
+ Các thuốc điều trị trong 1 tháng gần đây

- Thăm khám lâm sàng toàn diện để tìm kiếm và phát hiện các triệu chứng lâm sàng của LBĐHT, các bệnh lý mắc kèm và các biến chứng do thuốc điều trị (nếu có).

Bước 2: xét nghiệm cận lâm sàng thông thường

- Công thức máu

– Sinh hóa máu: định lượng urê, creatinin, glucose, AST, ALT, albumin, cholesterol, triglyceride, C3 và C4 bổ thể trong huyết thanh.

– Tế bào niệu, trụ niệu

– Định lượng protein niệu 24 giờ.

– XQ tim phổi.

– Các xét nghiệm khác: được chỉ định tùy theo tình trạng lâm sàng của người bệnh: siêu âm tim, điện tâm đồ nếu có các biểu hiện nghi ngờ tràn dịch màng tim, viêm cơ tim…

Bước 3: Xét nghiệm định lượng tự kháng thể bằng kỹ thuật ELISA

– Kháng thể kháng nhân (KTKN)

– Kháng thể kháng dsDNA

– Kháng thể kháng nucleosome

– Kháng thể kháng C1q.

Bước 4: Phân tích các nhóm triệu chứng lâm sàng của bệnh

– Dựa theo 11 tiêu chuẩn phân loại bệnh về lâm sàng của SLICC 2012.

Bước 5: Đánh giá điểm SELENA-SLEDAI (phụ lục 2).

Bước 6: Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh dựa vào số điểm SLEDAI:

– Ổn định

– Hoạt động nhẹ

– Hoạt động trung bình

– Hoạt động mạnh.

Bước 7: Đánh giá sự xuất hiện đợt cấp của bệnh theo tiêu chuẩn được áp dụng trong nghiên cứu SELENA.

Bước 8: Đánh giá mức độ hoạt động của tổn thương thận lupus dựa vào Chỉ số đánh giá Hoạt tính Thận của SLICC 2008 (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Renal Activity Index 2008).

Bước 9: Đánh giá đợt cấp của tổn thương thận lupus dựa theo tiêu chuẩn của Liên đoàn Phòng chống bệnh Khớp Châu Âu (EULAR) 2009.

Bước 10: Điền các thông tin vào bệnh án nghiên cứu (theo mẫu trong phụ lục 1).

Bước 11: Hẹn lịch khám lại.

c. Theo dõi định kỳ: các bệnh nhân được thăm khám định kỳ hàng tháng hoặc ngay khi có các dấu hiệu bất thường của bệnh như sốt, đau khớp, nổi ban đỏ… Quá trình nghiên cứu kết thúc khi bệnh nhân được theo dõi đủ 12 tháng hoặc khi được phát hiện có thai hoặc bị mất theo dõi. 128 bệnh nhân LBĐHT đã được theo dõi trong thời gian trung bình là 11,59 ± 1,97 tháng, với tổng số 1300 lượt thăm khám (trung bình 10,16 ± 2,26 lượt khám/ bệnh nhân). Các bước mỗi lần thăm khám như sau:

Bước 1: Khám lâm sàng

Bước 2: Xét nghiệm cận lâm sàng thông thường: tương tự lần khám 01

Bước 3: Phân tích các nhóm triệu chứng của bệnh theo SLICC 2012

Bước 4: Đánh giá đợt cấp của LBĐHT dựa và sự xuất hiện của các triệu chứng mới theo định nghĩa dùng trong nghiên cứu SELENA.

Bước 5: Đánh giá điểm hoạt động thận của SLICC 2008.

Bước 6: Đánh giá sự xuất hiện của đợt cấp tổn thương thận lupus.

Bước 7: Định lượng các kháng thể kháng nhân, kháng dsDNA, kháng nucleosome và kháng C1q trong các lần khám như sau:

- Các lần khám có ghi nhận đợt cấp mới xuất hiện của bệnh.
- Các lần khám được thực hiện trong vòng 2 tháng sau khi người bệnh ra đã khỏi đợt cấp.
- Lần khám cuối cùng ở những bệnh nhân được theo dõi đủ 12 tháng.

Bước 8: Đánh giá điểm SLEDAI ở các lần khám có XN tự kháng thể.

Bước 9: Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh dựa vào số điểm SLEDAI ở các lần khám có xét nghiệm tự kháng thể.

Bước 10: Nhập số liệu vào mẫu bệnh án nghiên cứu (phụ lục 1).

Bước 11: Hẹn lịch khám lại.

2.2.5.2. Nhóm chứng

Các đối tượng trong 2 nhóm chứng được tiến hành xét nghiệm 4 loại tự kháng thể tương tự nhóm bệnh nhân LBĐHT ở lần khám 01.

2.2.6. Địa điểm và phương pháp tiến hành các xét nghiệm CLS

2.2.6.1. Các xét nghiệm cận lâm sàng thông thường bao gồm sinh hóa, huyết học, Xquang, siêu âm… được thực hiện tại các khoa phòng tương ứng của Bệnh viện Bạch Mai.

2.2.6.2. Xét nghiệm phát hiện và định lượng các tự kháng thể

a. Kháng thể kháng nhân (KTKN) và kháng dsDNA

– Được phát hiện và định lượng bằng phương pháp hấp thụ miễn dịch gắn men (ELISA) trên máy bán tự động Imark® của Hãng BIO-RAD, sử dụng kit của Hãng DRG.

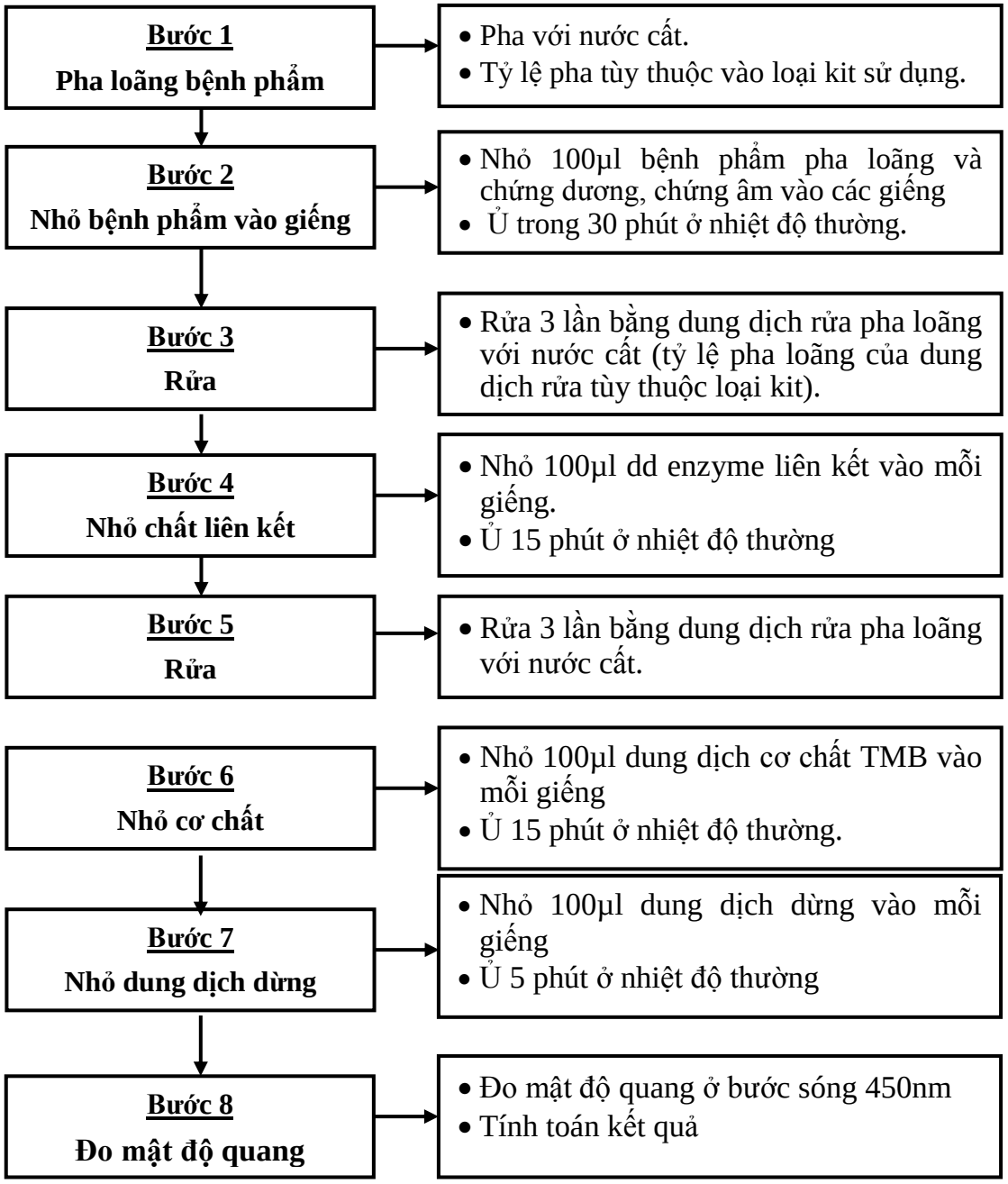
– Địa điểm thực hiện tại phòng xét nghiệm miễn dịch của Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch Lâm sàng BV Bạch Mai.

– Nguyên lý chung: được thực hiện theo kỹ thuật ELISA Sandwich. Kháng nguyên tinh khiết được gắn vào các giếng trên bản nhựa. Quá trình gắn giữa kháng nguyên – kháng thể và phản ứng tạo màu enzyme gồm 3 pha:

+ Pha 1: Mẫu chứng và mẫu bệnh phẩm pha loãng được nhỏ vào các giếng của phiến nhựa. Các kháng thể có mặt bất kỳ sẽ kết hợp với các kháng nguyên cố định. Sau 1 thời gian ủ nhất định phiến nhựa được rửa sạch với dung dịch đệm để loại bỏ các thành phần không phản ứng của huyết thanh.

+ Pha 2: Hỗn hợp của kháng kháng thể người IgG-IgG, kháng kháng thể người IgG-IgM và kháng kháng thể người IgA-IgG kết hợp với chất liên kết (Horseradish peroxidase - HRP) được nhỏ vào các giếng để phát hiện các tự kháng thể gắn kết với các kháng nguyên cố định. Sau 1 thời gian ủ nhất định, enzyme liên kết thừa sẽ được rửa bằng dung dịch đệm.

+ Pha 3: Một dung dịch cơ chất màu chứa TMB (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine) sẽ được đưa vào các giếng. Trong quá trình ủ màu sắc của dung dịch sẽ thay đổi. Bổ sung chất dừng phản ứng (thường là acid) để kết thúc phản ứng sẽ làm thay đổi màu sắc các giếng. Mức độ của màu sắc sau khi cho chất dừng phản ứng được đo mật độ quang tại bước sóng 450 nm.



Sơ đồ 2.2. Các bước tiến hành chạy mẫu trên máy Imark® (BIO-RAD)

– Chuẩn bị bệnh phẩm: lấy 2ml máu tĩnh mạch vô trùng không chống đông, bảo quản ở nhiệt độ 8^0 C, chuyển đến phòng xét nghiệm trong vòng 2 giờ.

– Các bước tiến hành: theo sơ đồ 2.2

– Đánh giá kết quả: theo chuẩn đánh giá của hãng DRG.

+ Với KTKN: đơn vị tính là mật độ quang (OD)

Âm tính: < 1,2

Dương tính: ≥ 1,2

+ Với kháng dsDNA: đơn vị tính là IU/ml

Âm tính: < 60 IU/ml

Dương tính: ≥ 60 IU/ml

b. Kháng thể kháng C1q và kháng nucleosome

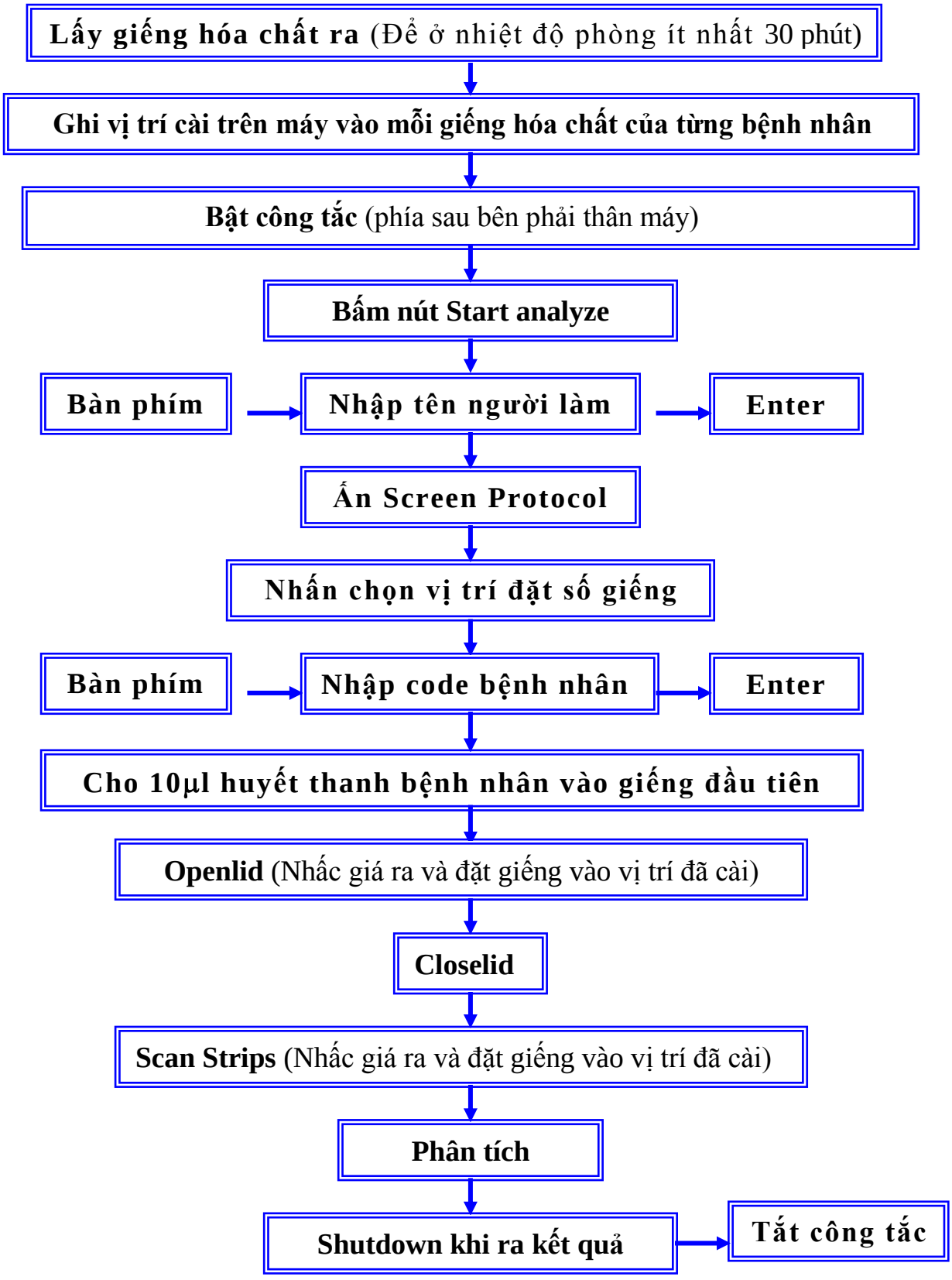
– Được phát hiện và định lượng bằng phương pháp ELISA trên máy tự động Alegria® của Hãng Orgentec (Đức), sử dụng kit của Hãng Orgentec.

– Địa điểm thực hiện: tại Khoa Xét nghiệm BV Đại học Y Hà Nội.

– Lấy mẫu và lưu trữ bệnh phẩm: trong các lần thăm khám có định lượng tự kháng thể, tiến hành lấy 2ml máu tĩnh mạch vô trùng, để đông tự nhiên ở nhiệt độ phòng, tách 1ml huyết thanh bằng phương pháp ly tâm trong vòng 2 giờ sau khi lấy máu. Huyết thanh được bảo quản trong điều kiện -70^{o}C.

– Chuẩn bị bệnh phẩm: mẫu huyết thanh trước khi chạy máy được rã đông ở nhiệt độ phòng trong khoảng 30 phút. Các mẫu bệnh phẩm cho kết quả vượt ngưỡng sẽ được xét nghiệm lại với độ pha loãng 5-10 lần.

– Qui trình chạy mẫu trên máy Alegria®: thực hiện theo các bước được trình bày trong sơ đồ 2.3.



Sơ đồ 2.3. Qui trình chạy mẫu ELISA trên máy Alegria

– Đánh giá kết quả: theo chuẩn đánh giá của hãng Orgentec, đơn vị tính là IU/ml:

+ Kháng nucleosome:

Âm tính: < 20 IU/ml

Dương tính: ≥ 20 IU/ml

+ Kháng C1q: 10 IU/ml

Âm tính: < 10 IU/ml

Dương tính: ≥ 10 IU/ml

2.2.7. Các tiêu chuẩn đánh giá được sử dụng trong nghiên cứu

2.2.7.1. Đánh giá các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng

– Các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của LBĐHT được đánh giá dựa theo các tiêu chuẩn phân loại bệnh của SLICC 2012.

2.2.7.2. Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh

– Mức độ hoạt động của LBĐHT được đánh giá dựa vào chỉ số SELENA-SLEDAI (phụ lục 3). Các dấu hiệu đánh giá trong bảng câu hỏi này được ghi nhận tại thời điểm khám bệnh hoặc trong vòng 10 ngày trước đó.

– Độ hoạt động của bệnh được chia thành 4 mức:

+ Ổn định SLEDAI = 0

+ Hoạt động nhẹ SLEDAI ≤ 5

+ Hoạt động trung bình SLEDAI = 6 - 12

+ Hoạt động mạnh SLEDAI > 12

2.2.7.3. Đánh giá đợt cấp của LBĐHT

Dựa vào định nghĩa về đợt cấp LBĐHT được đề xuất và sử dụng trong nghiên cứu SELENA:

– *Bệnh ổn định (không có đợt cấp) khi:* chỉ số SELENA-SLEDAI thay đổi < 3 điểm.

– *Đợt cấp nhẹ / trung bình khi*:

+ Điểm SELENA-SLEDAI tăng ≥ 3 nhưng tổng điểm ≤ 12 hoặc

+ Một số đặc điểm mới xuất hiện hoặc bị nặng lên:

  - Ban dạng đĩa
  - Da nhạy cảm ánh sáng
  - Các ban lupus khác: viêm mạch da hoặc bọng nước do lupus
  - Loét niêm mạc miệng, mũi, họng
  - Viêm màng phổi
  - Viêm màng ngoài tim
  - Viêm khớp
  - Sốt không do nhiễm trùng hoặc

+ Phải tăng liều điều trị corticoid tương đương prednisolon ≤ 0,5 mg/kg/ngày hoặc

+ Phải phối hợp thêm thuốc chống viêm giảm đau không steroid hoặc hydroxycloroquine nhưng không tăng liều corticoid.

– *Đợt cấp mức độ nặng khi:*

+ Tổng điểm SLEDAI > 12 hoặc

+ Một số tổn thương cơ quan mới xuất hiện hoặc bị nặng lên:

  - Tổn thương thần kinh trung ương
  - Viêm mạch
  - Viêm cầu thận
  - Viêm cơ
  - Giảm tiểu cầu (số lượng tiểu cầu < 60 G/l)
  - Thiếu máu tan máu: nồng độ Hb < 70g/l hoặc giảm > 30g/l trong vòng 2 tuần hoặc

+ Phải tăng liều điều trị corticoid tương đương prednisolon > 0,5 mg/kg/ngày hoặc phối hợp thêm thuốc ức chế miễn dịch cyclophosphamide, azathioprine… hoặc

+ Phải nhập viện điều trị do đợt cấp của LBĐHT.

2.2.7.4. Đánh giá mức độ hoạt động của tổn thương thận lupus

Mức độ hoạt động của tổn thương thận lupus được đánh giá dựa vào chỉ số hoạt động thận của SLICC đưa ra năm 2008 [17]. Chỉ số này được tính bằng tổng điểm cho từng dấu hiệu tương ứng của người bệnh:

Protein niệu 24 giờ 0.5–1 gam/24 giờ: 3 điểm

Protein niệu 24 giờ > 1–3 gam/24 giờ: 5 điểm

Protein niệu 24 giờ > 3 gam/24 giờ: 11 điểm

Hồng cầu niệu >10 tế bào/ vi trường: 3 điểm

Bạch cầu niệu >10 tế bào/ vi trường: 1 điểm

2.2.7.5. Đánh giá đợt cấp tổn thương thận lupus

Đợt cấp của tổn thương thận lupus được đánh giá dựa theo tiêu chuẩn của Liên đoàn Phòng chống bệnh Khớp Châu Âu (European League Against Rheumatism – EULAR) đưa ra năm 2009 [114]. Có 2 dạng đợt cấp của tổn thương thận được xác định như sau:

– *Đợt cấp protein niệu*: khi có 1 trong 2 tiêu chuẩn sau:

+ Protein niệu tăng đến > 1g/24 giờ từ mức ≤ 0,2 g/24 giờ và creatinin máu bình thường hoặc ổn định.

+ Protein niệu tăng gấp đôi đến > 1 g/24 giờ từ mức ≤ 0,5 g/24 giờ và creatinin máu bình thường hoặc ổn định.

– *Đợt cấp viêm thận:* khi có tăng hồng cầu niệu >10 tế bào/ vi trường, có thể có hoặc không kèm theo trụ niệu và protein niệu.

+ Đợt cấp viêm thận mức độ nặng được xác định khi có tăng nồng độ creatinin máu ≥ 25% so với mức bình thường.

2.2.8. Sai số và cách khắc phục sai số

– Có thể gặp sai số trong quá trình thu thập số liệu, sai số phép đo, sai số trong quá trình nhập số liệu và sai số nhớ lại của bệnh nhân.

– Cách khắc phục sai số: thăm khám lâm sàng, khai thác kỹ tiền sử, bệnh sử, kiểm tra và đánh giá lại tình trạng lâm sàng dựa trên các công cụ SELENA-SLEDAI, SLICC 2012 và chỉ số hoạt động thận của SLICC 2008, làm sạch số liệu trước khi xử lý.

2.2.9. Xử lý số liệu

– Các số liệu nghiên cứu được nhập trên phần mềm EXCEL 2007 và xử lý bằng phần mềm toán thống kê MEDCALC 14.0.

– Tính trung bình, phương sai, độ lệch chuẩn để mô tả các biến định lượng. Tính tỷ lệ % để mô tả các biến định tính.

– Sử dụng test $\chi 2$ để so sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ phần trăm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

– Tính tỷ suất chênh OR (Odds Ratio) để đánh giá mối liên quan giữa hai biến nhị phân và định tính; mối liên quan giữa yếu tố nguy cơ và bệnh. OR chỉ có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ và không phụ thuộc vào giá trị tuyệt đối. OR được tính theo công thức: $OR = ad/bc$. Trong đó:

a = số ca có yếu tố nguy cơ, có bệnh

b = số ca có yếu tố nguy cơ, không có bệnh

c = số ca không có yếu tố nguy cơ, không có bệnh

d = số ca không có yếu tố nguy cơ, có bệnh

– Sử dụng test ANOVA để so sánh trung bình của các biến định lượng có phân bố chuẩn và cùng phương sai.

– Sử dụng test Kruskal-Wallis để so sánh trung bình của các biến định lượng có phân phối chuẩn không cùng phương sai.

– Tương quan giữa hai biến định lượng: được đánh giá dựa vào hệ số tương quan Spearman (r). Trong đó: $r > 0$ là tương quan thuận và $r < 0$ là tương quan nghịch. Mức độ tương quan được đánh giá như sau:

$\lvert r \rvert > 0,7$	tương quan chặt chẽ.
$0,5 \leq \lvert r \rvert \leq 0,7$	tương quan khá chặt chẽ.
$0,3 \leq \lvert r \rvert < 0,5$	tương quan trung bình.
$\lvert r \rvert < 0,3$	tương quan yếu.

– Tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo âm tính, giá trị dự báo dương tính, phân tích đường cong ROC, tính diện tích dưới đường cong (AUC) để đánh giá giá trị chẩn đoán của các xét nghiệm. Dựa vào AUC, giá trị chẩn đoán của xét nghiệm được chia thành các mức độ sau:

$0,90 < AUC \leq 1$	rất tốt
$0,80 < AUC \leq 0,90$	tốt
$0,70 < AUC \leq 0,80$	khá tốt
$0,60 < AUC \leq 0,70$	ít giá trị
$0,50 \leq AUC \leq 0,60$	không giá trị

– Sử dụng test t ghép cặp để so sánh trung bình 2 biến ghép cặp

2.2.10. Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu

– Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Dị ứng - MDLS, Bệnh viện Bạch Mai và Khoa Xét Nghiệm Bệnh viện Đại học Y Hà Nội với sự đồng ý của lãnh đạo các Trung tâm, Khoa và Bệnh viện. Tất cả các hoạt động tiến hành trong nghiên cứu này đều tuân thủ đầy đủ những qui định và nguyên tắc chuẩn mực chung về đạo đức nghiên cứu y sinh học ở Việt Nam.

– Đây là nghiên cứu mô tả, không có can thiệp, các hoạt động nghiên cứu hầu như không làm tổn hại đến sức khỏe, kinh tế, cuộc sống, nhân thân hoặc gây ra các nguy cơ khác cho đối tượng nghiên cứu, không ảnh hưởng

đến phác đồ điều trị bệnh. Tất cả các đối tượng nghiên cứu đều tự nguyện tham gia vào nghiên cứu sau khi được tư vấn đầy đủ.

– Các số liệu thu được chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu và chăm sóc sức khỏe người bệnh, không phục vụ cho các mục đích khác. Các số liệu y học mang tính cá nhân trong nghiên cứu được đảm bảo nguyên tắc bí mật, không công bố trong các báo cáo mang tính phổ biến công cộng trên báo chí, kể cả báo khoa học.

Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi và giới của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	*Chung*		*Nam*		*Nữ*		Nữ/ nam
	n	Tuổi	n	Tuổi	n	Tuổi	
Nhóm LBĐHT	128	15 - 65 *(31,1± 9,46)*	9	17 - 56 *(30,11± 12,6)*	119	15 - 65 *(31,17± 9,25)*	13,22
Nhóm chứng bệnh	39	15 - 74 *(43,05 ± 17)*	9	15 - 74 *(39,67± 20,8)*	30	17 - 74 *(43,27± 16,6)*	3,33
Nhóm chứng khỏe	30	19 - 60 *(31,63± 13,57)*	2	24 - 34 *(29)*	28	19 - 60 *(31,82 ± 14)*	14
p	0,00036** 0,4*						0,011** 0,74*

* *Nhóm bệnh so với nhóm chứng khỏe* ** *Nhóm bệnh so với nhóm chứng bệnh*

Nhận xét: tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân LBĐHT là 31,1± 9,46, thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng bệnh (p = 0,00036) nhưng không khác biệt so với nhóm chứng khỏe mạnh (p = 0,4). Tỷ lệ nữ / nam ở nhóm LBĐHT là 13,22, tương đương với nhóm chứng khỏe mạnh (p = 0,74) nhưng cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng bệnh (p = 0,011).

Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân LBĐHT theo nhóm tuổi và giới tính

Nhóm tuổi	Chung		Nam		Nữ	
	n	%	n	%	n	%
≤ 15	1	0,8%	0	0%	1	0,84%
16 - 30	67	52,3%	5	55,56%	62	52,1%
31 - 45	52	40,6%	2	22,22%	50	42,02%
46 - 60	7	5,5%	2	22,22%	5	4,2%
> 60	1	0,8%	0	0%	1	0,84%
Tổng số	128	100%	9	100%	119	100%

Nhận xét: các bệnh nhân phần lớn gặp trong nhóm tuổi 20 - 30 (43,7%) và 31 - 40 (33,6%), thấp nhất là ở nhóm > 50 tuổi (4,7%). Phân bố các nhóm tuổi không có sự khác biệt giữa 2 giới với p = 0,51.

3.1.2. Thời gian mắc bệnh

Bảng 3.3. Phân bố bệnh nhân LBĐHT theo thời gian mắc bệnh

Khoảng thời gian (năm)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Thời gian trung bình
≤ 1	16	12,5%	1
2 - 5	66	51,6%	3,33 ± 1,09
6 - 10	32	25,0%	7,63 ± 1,43
> 10	14	10,9%	13 ± 1,8
TỔNG SỐ	128	100%	5,17 ± 3,7

Nhận xét: thời gian mắc bệnh của các bệnh nhân LBĐHT gặp nhiều nhất trong khoảng 2 - 5 năm (51,6%) và 6 - 10 năm (25%). Thời gian mắc bệnh trung bình là 5,17 ± 3,7 (năm).

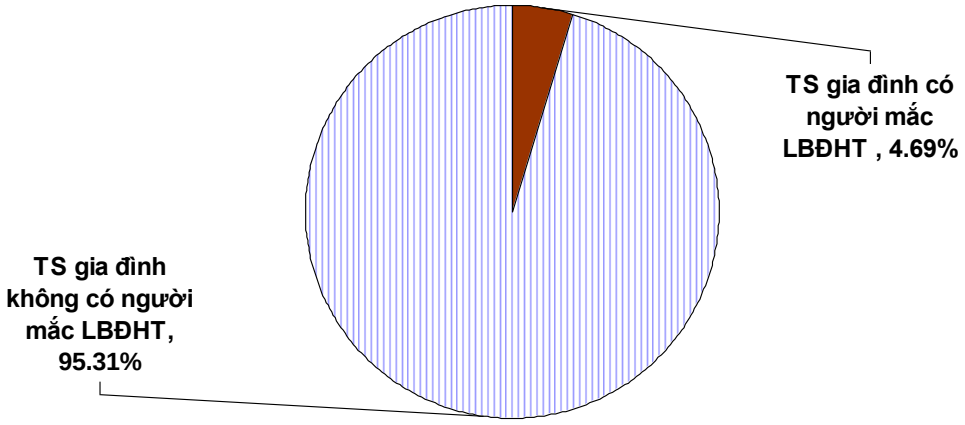
3.1.3. Tuổi khởi phát bệnh

Bảng 3.4. Phân bố bệnh nhân LBĐHT theo tuổi khởi phát bệnh

Nhóm tuổi	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Tuổi trung bình
≤ 15	14	10,9%	12,71 ± 2,3
16 - 25	55	43,0%	20,35 ± 2,76
26 - 35	36	28,1%	29,94 ± 2,78
36 - 45	18	14,1%	37,72 ± 4,4
> 45	5	3,9%	53 ± 3,67
TỔNG SỐ	128	100%	25,93 ± 9,74

Nhận xét: phần lớn bệnh nhân khởi phát bệnh ở độ tuổi 16 - 25 (43%) và 26 - 35 (28,1%). Chỉ có 5 / 128 bệnh nhân (3,9%) khởi phát bệnh sau 45 tuổi. Tuổi phát bệnh trung bình của các bệnh nhân là 25,93 ± 9,74.

3.1.4. Tiền sử gia đình có người mắc LBĐHT



Biểu đồ 3.1. Tiền sử gia đình có người mắc LBĐHT

Nhận xét: 6/128 bệnh nhân LBĐHT có người thân trong gia đình (cha, mẹ, anh, chị, em ruột) cùng mắc LBĐHT, chiếm tỷ lệ 4,69%.

3.1.5. Một số đặc điểm lâm sàng và CLS ở thời điểm đầu nghiên cứu

Bảng 3.5. Một số biểu hiện lâm sàng và CLS ở thời điểm đầu nghiên cứu

TT	Biểu hiện	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	Các tổn thương da lupus cấp tính / bán cấp	49	38,3%
2	Các tổn thương da lupus mạn tính	21	16,4%
3	Loét niêm mạc	9	7%
4	Rụng tóc	68	53,1%
5	Biểu hiện khớp	45	35,2%
6	Viêm thanh mạc	3	2,3%
7	Tổn thương thận	58	45,3%
8	Tổn thương thần kinh	4	3,1%
9	Thiếu máu tan máu	3	2,3%
10	Giảm bạch cầu	42	32,8%
11	Giảm tiểu cầu	5	3,9%
12	Giảm bổ thể	79	62,2%

Nhận xét: trong số các biểu hiện của bệnh được đánh giá theo các tiêu chuẩn SLICC 2012 ở thời điểm đầu nghiên cứu, tỷ lệ gặp cao nhất là các biểu hiện giảm bổ thể (62,2%), rụng tóc (53,1%) và tổn thương thận (45,3%). Ít gặp nhất là các biểu hiện viêm thanh mạc, tan máu (2,3%), tổn thương thần kinh (3,1%) và giảm tiểu cầu (3,9%). Các tổn thương da lupus cấp/ bán cấp hoặc mạn tính lần lượt được ghi nhận ở 38,3% và 16,4% số bệnh nhân.

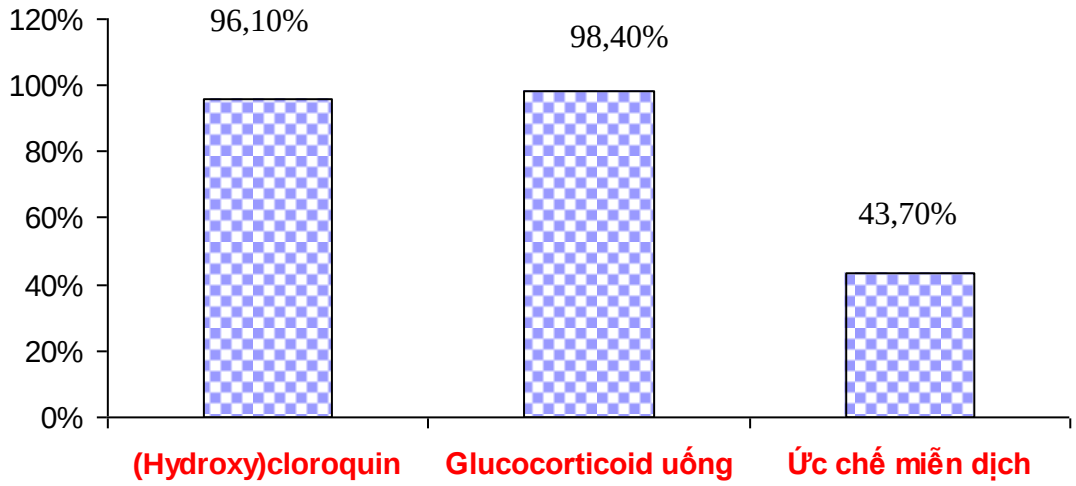
3.1.6. Mức độ hoạt động của LBĐHT

Bảng 3.6. Mức độ hoạt động của LBĐHT

TT	Mức độ hoạt động	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	Ổn định	15	11,7%
2	Hoạt động nhẹ	57	44,5%
3	Hoạt động trung bình	37	28,9%
4	Hoạt động mạnh	19	14,8%
5	Đợt cấp LBĐHT	51	39,8%
6	Điểm SLEDAI (X ± δ)	6,61 ± 6,2 (0 - 41)	
7	Điểm SLICC thận (X ± δ)	3,12 ± 4,2 (0 - 15)	

Nhận xét: ở thời điểm khởi đầu nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân có bệnh hoạt động ở mức độ nhẹ, trung bình và mạnh lần lượt là 44,5%; 28,9% và 14,8%. 15 trường hợp còn lại có bệnh ổn định (chiếm 11,7%). Điểm SLEDAI của các bệnh nhân LBĐHT ở điểm khởi đầu nghiên cứu có sự dao động khá lớn trong khoảng 0 – 41 (trung bình là 6,61 ± 6,2). Số bệnh nhân được ghi nhận có đợt cấp LBĐHT là 51, chiếm 39,8%. Điểm SLICC đánh giá hoạt tính thận lupus trung bình là 3,12 ± 4,2.

3.1.7. Các thuốc điều trị trong vòng 30 ngày trước



Biểu đồ 3.2. Các thuốc điều trị trong vòng 30 ngày trước

Nhận xét: phần lớn bệnh nhân được điều trị bằng glucocorticoid liều thấp đường uống (98,4%) và hydroxycloroquin / cloroquin (96,1%). 56 bệnh nhân (43,7%) có sử dụng ít nhất một thuốc ức chế miễn dịch (cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, cyclosporin A, tacrolimus, azathioprin hoặc methotrexate).

3.2. Tỷ lệ dương tính, nồng độ và giá trị chẩn đoán LBĐHT của các tự kháng thể

3.2.1. Tỷ lệ dương tính và nồng độ của tự kháng thể ở các nhóm nghiên cứu

3.2.1.1. Tỷ lệ dương tính của các tự kháng thể

Bảng 3.7. Tỷ lệ dương tính của tự kháng thể ở các nhóm nghiên cứu

Kháng thể	**Nhóm LBĐHT** (n = 128)		**Nhóm chứng bệnh** (n = 39)		**Nhóm chứng khỏe** (n = 30)		**Nhóm chứng chung** (n = 69)	
	Lần 1	*≥ 1 lần (+) / theo dõi*	Tỷ lệ (%)	p	Tỷ lệ (%)	p	Tỷ lệ (%)	p
KTKN	85,9%	87,5%	53,85%	0,0001	6,7%	< 0,0001	33,33%	< 0,0001
Kháng dsDNA	64,1%	68,75%	2,56%	< 0,0001	6,7%	< 0,0001	4,35%	< 0,0001
Kháng Nucl	81,3%	85,94%	2,56%	< 0,0001	0%	< 0,0001	1,45%	< 0,0001
Kháng C1q	25%	38,28%	0%	0,0012	0%	0,0049	0%	< 0,0001

Nhận xét: tỷ lệ dương tính của các kháng thể ở nhóm bệnh nhân LBĐHT trong lần khám 1 theo thứ tự KTKN (85,9%) > kháng Nucl (81,3%) > kháng dsDNA (64,1%) > kháng C1q (25%). Tỷ lệ dương tính của cả 4 kháng thể ở nhóm bệnh nhân LBĐHT đều cao hơn rõ rệt so với các nhóm chứng với p < 0,005. Tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất 1 lần dương tính trong quá trình theo dõi của các kháng thể cũng theo thứ tự KTKN (87,5%) > kháng Nucl (85,94%) > kháng dsDNA (68,75%) > kháng C1q (38,28%).

3.2.1.2. Nồng độ trung bình của tự kháng thể

Bảng 3.8. Nồng độ trung bình của các tự kháng thể ở các nhóm nghiên cứu

Kháng thể	**Nhóm LBĐHT** (n = 128)	**Chứng bệnh** (n = 39)	**Chứng khỏe** (n = 30)	**Nhóm chứng** (n = 69)	**p**
KTKN (OD)	2,18 ± 0,98	1,92 ± 1,39	0,48 ± 0,36	1,29 ± 1,28	0,00001
Kháng dsDNA (IU/ml)	179,4 ± 481,7	25,1 ± 24,4	17,7 ± 35,8	21,9 ± 29,9	<0,00001
Kháng Nucl (IU/ml)	322,1 ± 603,4	9,93 ± 6,2	7,79 ± 4,39	9 ± 5,58	<0,00001
Kháng C1q (IU/ml)	9,45 ± 13,85	3,91 ± 2,2	2,52 ± 0,92	3,3 ± 1,89	0,000027

Nhận xét: nồng độ trung bình của KTKN, kháng dsDNA, kháng C1q và kháng Nucl ở nhóm bệnh nhân LBĐHT lần lượt là 2,18 ± 0,98 (OD); 179,4 ± 481,7 (IU/ml); 9,45 ± 13,85 (IU/ml) và 322,1 ± 603,4 (IU/ml), đều cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng với p < 0,0001.

3.2.1.3. Liên quan giữa KT kháng dsDNA và kháng Nucl ở nhóm LBĐHT

Bảng 3.9. Liên quan giữa KT kháng dsDNA và kháng Nucl ở nhóm LBĐHT

Kháng thể		***Kháng dsDNA***		
		Âm tính	Dương tính	Tổng số
Kháng Nucl	Âm tính	19	5	24
	Dương tính	27	77	104
	Tổng số	46	82	128

Nhận xét: 27/46 (58,7%) bệnh nhân LBĐHT có KT kháng dsDNA âm tính vẫn được phát hiện có KT kháng Nucl dương tính. Trong khi đó, chỉ 5/24 trường hợp (20,83%) KT kháng Nucl âm tính được phát hiện có KT kháng dsDNA dương tính. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,0001.

3.2.2. Giá trị chẩn đoán LBĐHT của các tự kháng thể

3.2.2.1. Giá trị chẩn đoán LBĐHT của các tự kháng thể với nhóm chứng chung

Bảng 3.10. Giá trị chẩn đoán LBĐHT của các tự kháng thể

Kháng thể	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự báo (+)	Giá trị dự báo (-)	Tỷ số khả dĩ (+)	Tỷ số khả dĩ (-)
KTKN	85,94%	66,67%	82,71%	71,87%	2,58	0,21
Kháng dsDNA	64,06%	95,65%	96,47%	58,63%	14,73	0,38
Kháng Nucl	81,25%	98,55%	99,05%	73,91%	56,06	0,19
Kháng C1q	25%	100%	100%	41,82%		0,75

Nhận xét: so sánh với KT kháng dsDNA, KT kháng Nucl có độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính với LBĐHT là tương đương, tuy nhiên, độ nhạy và giá trị dự báo âm tính đều cao hơn rõ rệt (81,25% và 73,91% so với 64,06% và 58,63%). So sánh giữa 4 kháng thể, KT kháng C1q có độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính cao nhất (100%), nhưng độ nhạy và giá trị dự báo âm tính thấp nhất (25% và 41,82%). Ngược lại, KTKN có độ nhạy cao nhất (85,94%) nhưng độ đặc hiệu với LBĐHT là thấp nhất (66,67%). Kháng thể kháng Nucl có tỷ số khả dĩ dương tính cao nhất trong chẩn đoán LBĐHT (56,06).

3.2.2.2. Giá trị chẩn đoán LBĐHT của các tự kháng thể với nhóm chứng khỏe mạnh

Bảng 3.11. Giá trị chẩn đoán LBĐHT của các kháng thể với nhóm chứng khỏe mạnh

Kháng thể	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự báo (+)	Giá trị dự báo (-)	Tỷ số khả dĩ (+)	Tỷ số khả dĩ (-)
KTKN	85,94%	93,33%	98,21%	60,87%	12,89	0,15
Kháng dsDNA	64,06%	93,33%	97,62%	37,84%	9,61	0,39
Kháng Nucl	81,25%	100%	100%	55,56%		0,19
Kháng C1q	25%	100%	100%	23,81%		0,75

Nhận xét: KT kháng Nucl có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính và giá trị dự báo âm tính trong chẩn đoán LBĐHT với nhóm chứng khỏe mạnh lần lượt là 81,25%, 100%, 100% và 55,56%, đều cao hơn so với KT kháng dsDNA với 4 chỉ số lần lượt là 64,06%, 93,33%, 97,62% và 37,84%. So sánh giữa 4 kháng thể, KT kháng C1q có độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính cao nhất (tương đương kháng Nucl), nhưng độ nhạy và giá trị dự báo âm tính thấp nhất (25% và 23,81%). Ngược lại, KTKN có độ nhạy (85,94%) và giá trị dự báo âm tính (60,87%) cao nhất trong chẩn đoán LBĐHT với nhóm chứng khỏe mạnh.

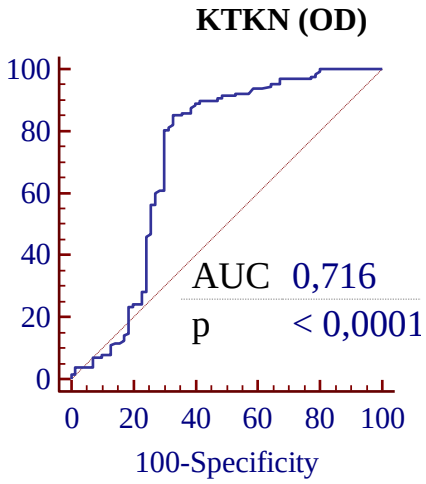
3.2.2.3. Giá trị chẩn đoán LBĐHT của các tự kháng thể với nhóm chứng mắc các bệnh tự miễn khác

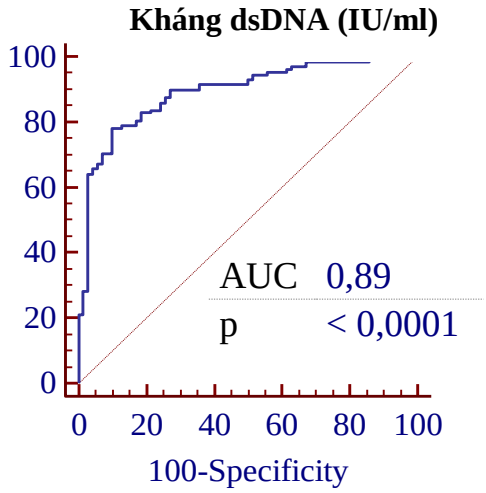
Bảng 3.12. Giá trị phân biệt LBĐHT với bệnh tự miễn khác của các tự kháng thể

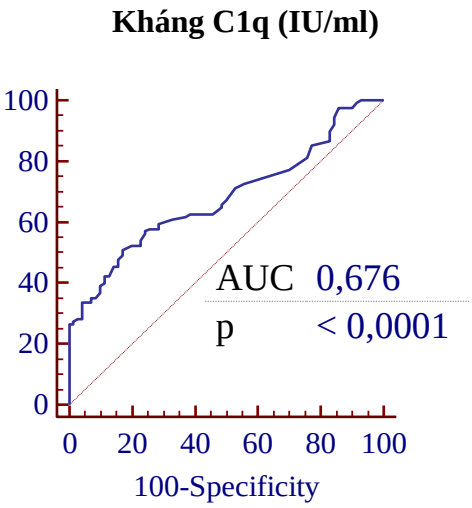
Kháng thể	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự báo (+)	Giá trị dự báo (-)	Tỷ số khả dĩ (+)	Tỷ số khả dĩ (-)
KTKN	85,94%	46,15%	83,97%	50%	1,60	0,3
Kháng dsDNA	64,06%	97,44%	98,8%	45,24%	24,98	0,37
Kháng Nucl	81,25%	97,44%	99,05%	61,29%	31,69	0,19
Kháng C1q	25%	100%	100%	28,89%		0,75

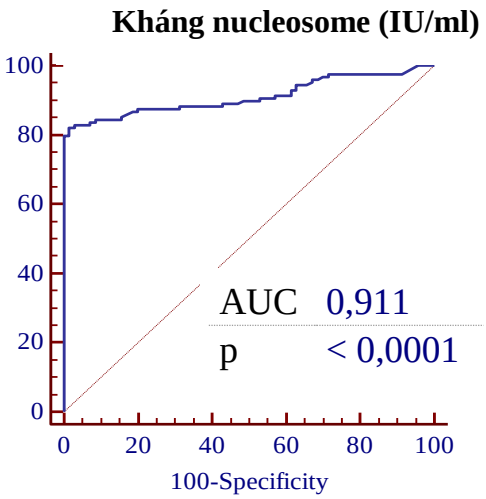
Nhận xét: các KT kháng dsDNA và kháng Nucl đều có độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính rất cao (97,44%) trong chẩn đoán phân biệt giữa LBĐHT với các bệnh tự miễn khác, tuy nhiên, KT kháng Nucl có độ nhạy cao hơn rõ rệt (81,25% so với 64,06%). So sánh với các kháng thể còn lại, KTKN có độ nhạy cao nhất (85,94%) nhưng độ đặc hiệu lại là thấp nhất (46,15%). Ngược lại, KT kháng C1q có độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính đều là 100% nhưng độ nhạy lại chỉ đạt 25% trong chẩn đoán phân biệt giữa LBĐHT với các bệnh tự miễn khác.

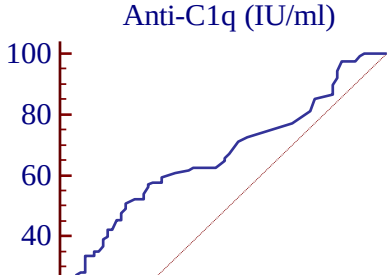
3.2.2.4. Giá trị chẩn đoán LBĐHT của các kháng thể với nhóm chứng chung qua phân tích đường cong ROC











LBĐHT của các kháng thể

Nhận xét: các KT kháng Nucl, kháng dsDNA, KTKN và kháng C1q lần lượt có giá trị ở mức rất tốt, tốt, khá tốt và ít giá trị trong chẩn đoán LBĐHT khi sử dụng nhóm chứng chung, với diện tích dưới đường cong (AUC) lần lượt là 0,911 (0,86 – 0,95); 0,89 (0,84 – 0,93); 0,716 (0,65 – 0,78) và 0,676 (0,61 – 0,74). Điểm cắt đánh giá dương tính tốt nhất với 4 kháng thể là: KT kháng Nucl: 18,9 IU/ml (độ nhạy 82% và độ đặc hiệu 98,6%); kháng dsDNA: 36,74 IU/ml (độ nhạy 78,1% và độ đặc hiệu 90%); KTKN: 1,16 OD (độ nhạy 85,2% và độ đặc hiệu 67,1%) và kháng C1q: 4,3 IU/ml (độ nhạy 50,8% và độ đặc hiệu 82,9%).

3.2.2.5. So sánh diện tích dưới đường cong ROC của các tự kháng thể

Bảng 3.13. So sánh diện tích dưới đường cong giữa các tự kháng thể

Cặp kháng thể	Mức khác biệt	95%CI	Z test	p
KTKN và kháng C1q	0,04	-0,062 đến 0,14	0,76	0,44
Kháng dsDNA và KTKN	0,174	0,088 đến 0,257	3,98	0,0001
Kháng Nucl và KTKN	0,195	0,103 đến 0,282	4,23	< 0,001
Kháng dsDNA và kháng C1q	0,214	0,133 đến 0,29	5,29	< 0,001
Kháng Nucl và kháng C1q	0,235	0,159 đến 0,304	6,29	< 0,001
Kháng Nucl và kháng dsDNA	0,02	-0,032 đến 0,073	0,756	0,44

Nhận xét: Sự khác biệt của diện tích dưới đường cong ROC (AUC) giữa KT kháng Nucl với KTKN và kháng C1q đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. AUC của kháng dsDNA cũng cao hơn so với KTKN và kháng C1q lần lượt với $p = 0,0001$ và $p < 0,001$. Sự khác biệt của AUC giữa KTKN và kháng C1q cũng như giữa KT kháng Nucl và kháng dsDNA đều không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,44$).

3.2.2.6. Phân tích đường cong ROC đánh giá trị chẩn đoán của các tự kháng thể với nhóm chứng mắc bệnh tự miễn và nhóm chứng khỏe mạnh

Bảng 3.14. Đường cong ROC của các tự kháng thể với 2 nhóm chứng riêng biệt

Kháng thể	**Nhóm chứng bệnh**		**Nhóm chứng khỏe**	
	AUC	**Điểm cắt tốt nhất**	**AUC**	**Điểm cắt tốt nhất**
KTKN	0,54 (0,46 – 0,62)	1,16	0,95 (0,9 – 0,98)	1,4
Kháng dsDNA	0,86 (0,8 – 0,91)	36,7	0,93 (0,88 – 0,97)	14,7
Kháng C1q	0,61 (0,53 – 0,69)	9,7	0,76 (0,69 – 0,83)	3,5
Kháng Nucl	0,9 (0,85 – 0,94)	22,7	0,92 (0,87 – 0,96)	15,9

Nhận xét: KTKN có giá trị rất tốt phân biệt giữa LBĐHT và người khỏe mạnh (AUC = 0,95) nhưng không có giá trị phân biệt LBĐHT với các bệnh tự miễn khác (AUC = 0,54). KT kháng Nucl có giá trị rất tốt phân biệt LBĐHT với cả 2 nhóm chứng với AUC lần lượt là 0,92 và 0,9. Kháng thể kháng dsDNA cũng có giá trị rất tốt phân biệt LBĐHT với nhóm chứng khỏe mạnh (AUC = 0,93).

3.3. Liên quan giữa các tự kháng thể với biểu hiện lâm sàng và mức độ hoạt động của LBĐHT

3.3.1. Liên quan giữa tự kháng thể với các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của LBĐHT

3.3.1.1. Liên quan giữa KTKN với các biểu hiện lâm sàng và CLS của LBĐHT

Bảng 3.15. Liên quan giữa KTKN với các biểu hiện của LBĐHT

Nhóm triệu chứng	KTKN		OR	95%CI	p
	Âm tính (n = 37)	Dương tính (n = 251)			
Các tổn thương da lupus cấp tính / bán cấp	8,11%	21,51%	3,11	0.92 – 10,5	0,07
Các tổn thương da lupus mạn tính	8,11%	22,31%	3,25	0,96 – 10,99	0,057
Loét niêm mạc	8,11%	4,58%	0,57	0,15 – 2,12	0,4
Rụng tóc	32,43%	54,18%	2,46	1,19 – 5,12	*0,016*
Biểu hiện khớp	18,92%	27,89%	1,66	0,7 – 3,95	0,25
Viêm thanh mạc	0%	1,19%	1,06	0,053 – 20,86	0,97
Tổn thương thận	43,24%	49%	1,26	0,63 – 2,53	0,51
Tổn thương thần kinh	2,7%	2,39%	0,88	0,1 – 7,54	0,91
Tan máu	2,7%	1,19%	0,44	0,044 – 4,3	0,48
Giảm bạch cầu	5,4%	30,68%	7,74	1,82 – 33,02	*0,0057*
Giảm tiểu cầu	2,7%	3,98%	1,49	0,19 – 12,02	0,71
Giảm bổ thể	18,92%	70,12%	10,06	4,23 – 23,91	*<0,0001*

Nhận xét: KTKN dương tính ở bệnh nhân LBĐHT có liên quan với các biểu hiện rụng tóc (OR = 2,46; p =0,016); giảm bạch cầu (OR = 7,74; p =0,0057) và giảm bổ thể (OR = 10,06; p < 0,0001).

3.3.1.2. Liên quan giữa kháng thể kháng dsDNA với các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của LBĐHT

Bảng 3.16. Liên quan giữa KT kháng dsDNA với các biểu hiện của LBĐHT

Nhóm triệu chứng	KT kháng dsDNA		OR	95%CI	p
	Âm tính (n = 113)	Dương tính (n = 175)			
Các tổn thương da lupus cấp tính / bán cấp	11,5%	25,14%	2,58	1,32 – 5,06	*0,0056*
Các tổn thương da lupus mạn tính	12,38%	25,71%	2,45	1,27 – 4,71	*0,0073*
Loét niêm mạc	7,08%	4%	0,55	0,19 – 1,55	0,26
Rụng tóc	51,33%	51,43%	1,004	0,63 – 1,61	0,99
Biểu hiện khớp	24,78%	28%	1,18	0,69 – 2,03	0,55
Viêm thanh mạc	0,88%	1,14%	1,29	0,12 – 14,45	0,83
Tổn thương thận	46,02%	49,71%	1,16	0,72 – 1,86	0,54
Tổn thương thần kinh	4,42%	1,14%	0,25	0,05 – 1,31	0,1
Tan máu	1,77%	1,14%	0,64	0,009 – 4,62	0,66
Giảm bạch cầu	13,27%	36,57%	3,77	2,02 – 7,03	*<0,0001*
Giảm tiểu cầu	1,77%	5,14%	3	0,64 – 14,19	0,16
Giảm bổ thể	46,9%	74,29%	3,27	1,98 – 5,4	*<0,0001*

Nhận xét: KT kháng dsDNA dương tính ở bệnh nhân LBĐHT có liên quan với các biểu hiện tổn thương da lupus cấp/ bán cấp (OR = 2,58; p = 0,0056); tổn thương da lupus mạn tính (OR = 2,45; p = 0,0073); giảm BC (OR = 3,77; p < 0,0001) và giảm bổ thể (OR = 3,27; p < 0,0001).

3.3.1.3. Liên quan giữa kháng thể kháng C1q với các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của LBĐHT

Bảng 3.17. Liên quan giữa KT kháng C1q với các biểu hiện của LBĐHT

Nhóm triệu chứng	KT kháng C1q		OR	95%CI	p
	Âm tính (n = 203)	Dương tính (n = 85)			
Các tổn thương da lupus cấp tính / bán cấp	20,96%	17,65%	0,82	0,43 – 1,58	0,55
Các tổn thương da lupus mạn tính	17,73%	27,06%	1,72	0,95 – 3,13	0,076
Loét niêm mạc	4,93%	5,88%	1,21	0,4 – 3,64	0,74
Rụng tóc	45,32%	65,88%	2,33	1,38 – 3,95	*0,0016*
Biểu hiện khớp	24,63%	31,76%	1,42	0,82 – 2,49	0,21
Viêm thanh mạc	0,99%	1,17%	1,2	0,11 – 13,37	0,88
Tổn thương thận	37,93%	72,94%	4,41	2,53 – 7,69	*<0,0001*
Tổn thương thần kinh	2,96%	1,17%	0,39	0,05 – 3,3	0,39
Tan máu	1,97%	0%	0,26	0,014 – 4,87	0,37
Giảm bạch cầu	23,15%	37,65%	2	1,16 – 3,46	*0,012*
Giảm tiểu cầu	1,97%	8,24%	4,46	1,27 – 15,67	*0,02*
Giảm bổ thể	55,67%	82,35%	3,72	1,99 – 6,93	*<0,0001*

Nhận xét: KT kháng C1q dương tính ở bệnh nhân LBĐHT có liên quan với các biểu hiện rụng tóc (OR = 2,33; p =0,0016); tổn thương thận (OR = 4,41; p < 0,0001); giảm bạch cầu (OR = 2; p =0,012); giảm tiểu cầu (OR = 4,46; p =0,02) và giảm bổ thể (OR = 3,72; p < 0,0001).

3.3.1.4. Liên quan giữa kháng thể kháng nucleosome với các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của LBĐHT

Bảng 3.18. Liên quan giữa KT kháng nucleosome với các biểu hiện của LBĐHT

Nhóm triệu chứng	KT kháng Nucl		OR	95%CI	p
	Âm tính (n = 48)	Dương tính (n = 240)			
Các tổn thương da lupus cấp tính / bán cấp	10,42%	21,67%	2,38	0.9 – 6,31	0,08
Các tổn thương da lupus mạn tính	6,25%	23,33%	4,57	1,37 – 15,25	*0,0137*
Loét niêm mạc	2,08%	5,83%	2,91	0,37 – 22,68	0,31
Rụng tóc	41,67%	53,33%	1,6	0,85 – 3	0,14
Biểu hiện khớp	18,75%	28,33%	1,79	0,71 – 3,73	0,17
Viêm thanh mạc	0%	1,25%	1,43	0,07 – 28,12	0,81
Tổn thương thận	20,83%	53,75%	4,42	2,1 – 9,27	*0,0001*
Tổn thương thần kinh	6,25%	1,67%	0,25	0,06 – 1,17	0,08
Tan máu	2,08%	1,25%	1,68	0,17 – 16,51	0,66
Giảm bạch cầu	6,25%	31,67%	6,64	2 – 22,09	*0,002*
Giảm tiểu cầu	2,08%	4,17%	2,04	0,26– 16,35	0,5
Giảm bổ thể	14,58%	73,33%	16,11	6,88 – 37,73	*<0,0001*

Nhận xét: KT kháng Nucl dương tính ở bệnh nhân LBĐHT có liên quan với một số biểu hiện bệnh gồm tổn thương da lupus mạn tính (OR = 4,57; p = 0,0137); tổn thương thận (OR = 4,42; p = 0,0001), giảm bạch cầu (OR = 6,64; p = 0,002) và giảm bổ thể (OR = 16,11; p < 0,0001).

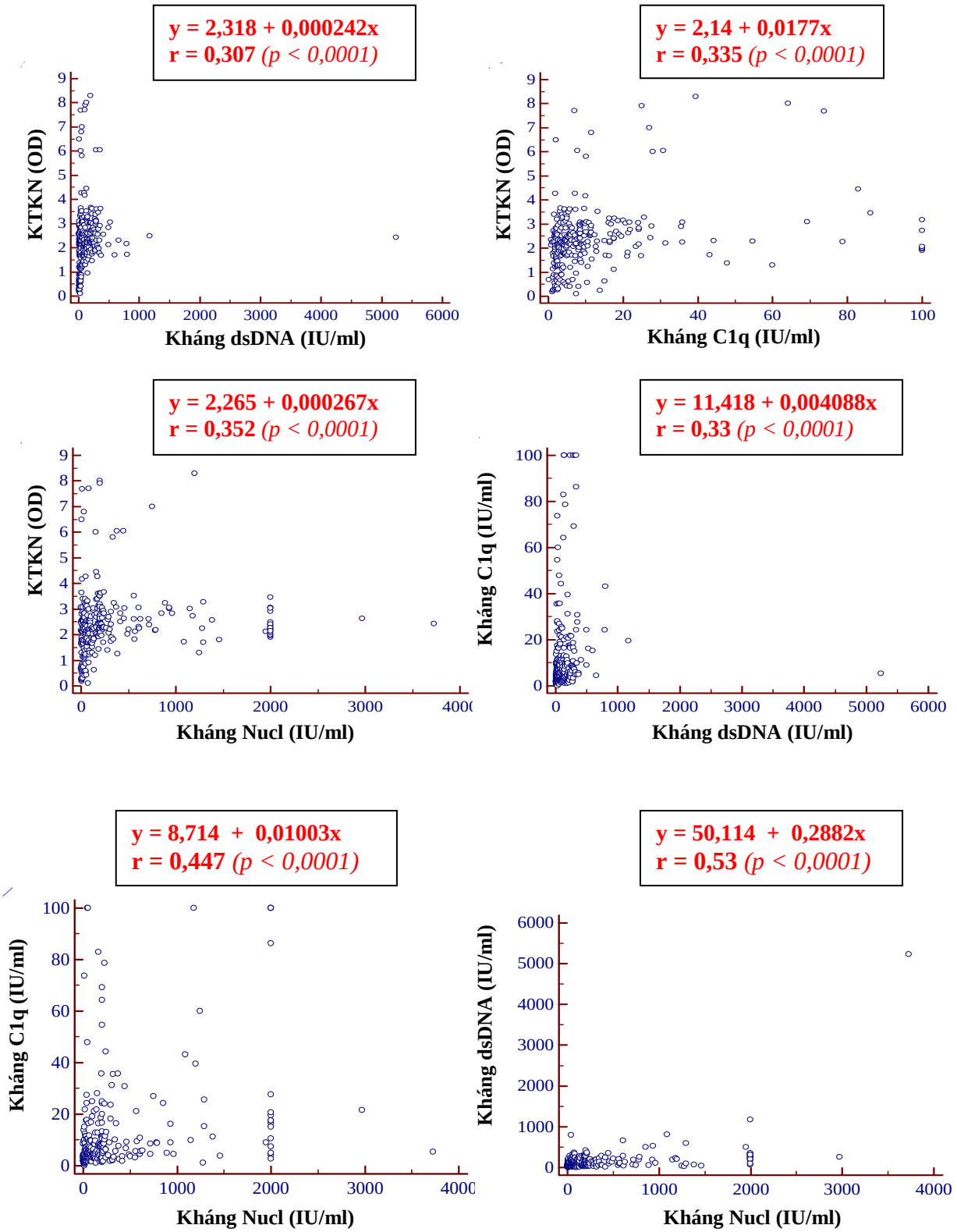
3.3.1.5. Liên quan giữa các tự kháng thể trong LBĐHT

Bảng 3.19. Liên quan giữa các tự kháng thể trong LBĐHT

Kháng thể		Tỷ lệ (+)	OR	95% CI	p
KTKN (+)	Kháng dsDNA	69,32%	81,35	10,95 – 604,2	*<0,0001*
	Kháng C1q	32,27%	3,93	1,35 – 11,47	*0,012*
	Kháng Nucl	89,24%	10,89	5,08 – 23,36	*<0,0001*
Kháng dsDNA (+)	KTKN	99,43%	81,35	10,95 – 604,2	*<0,0001*
	Kháng C1q	37,14%	2,74	1,55 – 4,87	*0,0005*
	Kháng Nucl	95,43%	11,44	5,1 – 25,65	*<0,0001*
Kháng C1q (+)	Kháng dsDNA	76,47%	2,74	1,55 – 4,87	*0,0005*
	KTKN	95,29%	3,93	1,35 – 11,47	*0,012*
	Kháng Nucl	94,12%	4,3	1,64 – 11,28	*0,003*
Kháng Nucl (+)	KTKN	93,33%	10,89	5,08 – 23,36	*<0,0001*
	Kháng C1q	33,33%	4,3	1,64 – 11,28	*0,003*
	Kháng dsDNA	69,58%	11,44	5,1 – 25,65	*<0,0001*

Nhận xét: sự dương tính của mỗi tự kháng thể nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân LBĐHT đều liên quan thuận có ý nghĩa thống kê với các kháng thể còn lại ($p < 0,05$), trong đó, mối liên quan rõ rệt nhất là giữa 3 kháng thể kháng dsDNA, kháng Nucl và KTKN.

3.3.1.6. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ của các tự kháng thể



Biểu đồ 3.4. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ của các tự kháng thể

Nhận xét: nồng độ các KT kháng dsDNA và kháng Nucl có mối tương quan thuận khá chặt chẽ với hệ số tương quan Spearman r = 0,53 (p < 0,0001). Tương quan giữa các cặp kháng thể còn lại đều là tương quan thuận ở mức độ trung bình với hệ số tương quan Spearman r dao động trong khoảng 0,307 – 0,447.

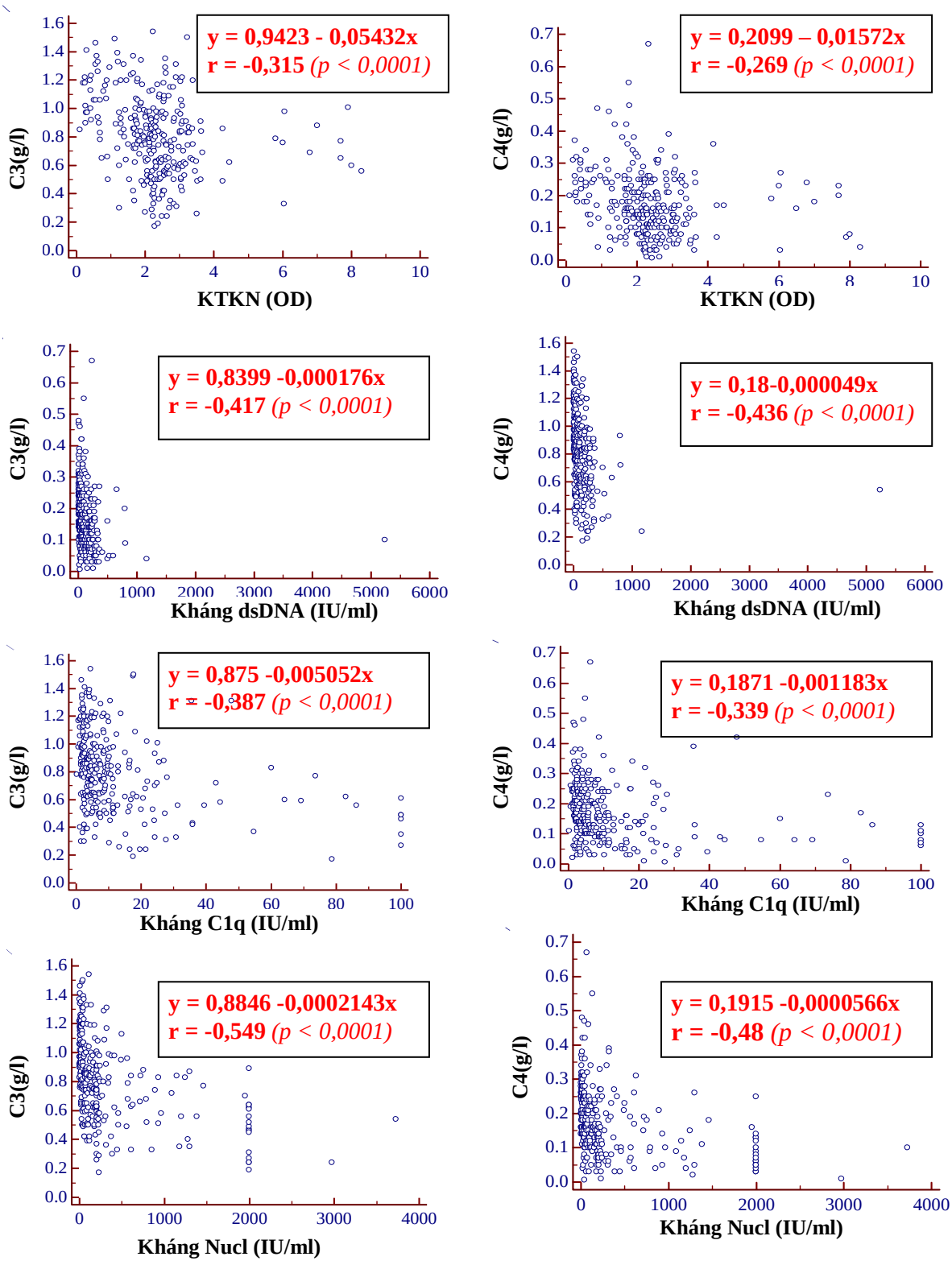
3.3.1.7. Giá trị dự báo tổn thương thận lupus của các tự kháng thể

Bảng 3.20. Giá trị dự báo tổn thương thận lupus của các tự kháng thể

Kháng thể	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự báo (+)	Giá trị dự báo (-)	Tỷ số khả dĩ (+)	AUC
KTKN	88,49%	14,09%	49%	56,76%	1,03	0,583
Kháng dsDNA	62,59%	40,94%	49,71%	53,98%	1,06	0,601
Kháng Nucl	92,81%	25,5%	53,75%	79,17%	1,25	0,676
Kháng C1q	44,6%	84,56%	72,94%	62,07%	2,89	0,685

Nhận xét: kháng thể kháng C1q có độ đặc hiệu và tỷ số khả dĩ dương tính cao nhất trong dự báo tổn thương thận lupus (84,56% và 2,89), trong khi đó, KT kháng Nucl có độ nhạy và giá trị dự báo âm tính cao nhất (92,81% và 79,17%) nhưng độ đặc hiệu khá thấp với tổn thương thận lupus (25,5%). Diện tích dưới đường cong ROC trong dự báo tổn thương thận lupus của các kháng thể theo thứ tự kháng C1q > kháng Nucl > kháng dsDNA > KTKN, trong đó, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê giữa các cặp KT kháng C1q và kháng dsDNA (p = 0,029); kháng C1q và KTKN (p = 0,007); kháng Nucl và KTKN (p = 0,014); kháng Nucl và kháng dsDNA (p = 0,023).

3.3.1.8. Tương quan giữa nồng độ các tự kháng thể và bổ thể C3, C4



Biểu đồ 3.5. Tương quan giữa nồng độ của các kháng thể và bổ thể C3, C4

Nhận xét: nồng độ các kháng thể đều có tương quan nghịch với nồng độ bổ thể C3, C4, mức độ tương quan KT kháng Nucl > kháng dsDNA > kháng C1q > KTKN. Ngoại trừ KT kháng Nucl có tương quan khá chặt chẽ với nồng độ C3 (hệ số tương quan Spearman r = -0,549; p < 0,0001) và KTKN có mối tương quan yếu với nồng độ C4 (r = -0,269 p < 0,0001); các mối tương quan còn lại đều ở mức độ trung bình với r dao động trong khoảng -0,315 đến -0,48.

3.3.2. Liên quan giữa các tự kháng thể với độ hoạt động của LBĐHT

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

Bảng 3.21. Liên quan giữa tự kháng thể với các mức độ hoạt động của bệnh

Kháng thể		**Mức độ hoạt động của LBĐHT**			**p**
		Mạnh (n = 36)	*Trung bình (n = 67)*	*Nhẹ/ổn định (n = 185)*	
KTKN	Tỷ lệ (%)	97,22%	97,01%	81,62%	0,58* 0,004**
	Nồng độ (OD)	2,78 ± 1,53	2,74 ± 1,22	2,13 ± 1,21	0,78* <0,001**
Kháng dsDNA	Tỷ lệ (%)	86,11%	70,15%	52,43%	0,119* 0,018**
	Nồng độ (IU/ml)	402,3 ±143,1	154,3 ±145,8	90,93±85,67	0,0012* 0,00008**
Kháng C1q	Tỷ lệ (%)	72,22%	38,81%	17,84%	0,0025* 0,001**
	Nồng độ (IU/ml)	27,08 ± 28,28	16,14± 22,51	7,57 ± 11,34	0,034* 0,00017**
Kháng Nucl	Tỷ lệ (%)	100%	100%	74,05%	<0,001**
	Nồng độ (IU/ml)	1014 ± 910,8	535,7±657,4	118,9±180,2	0,0019* <0,0001**

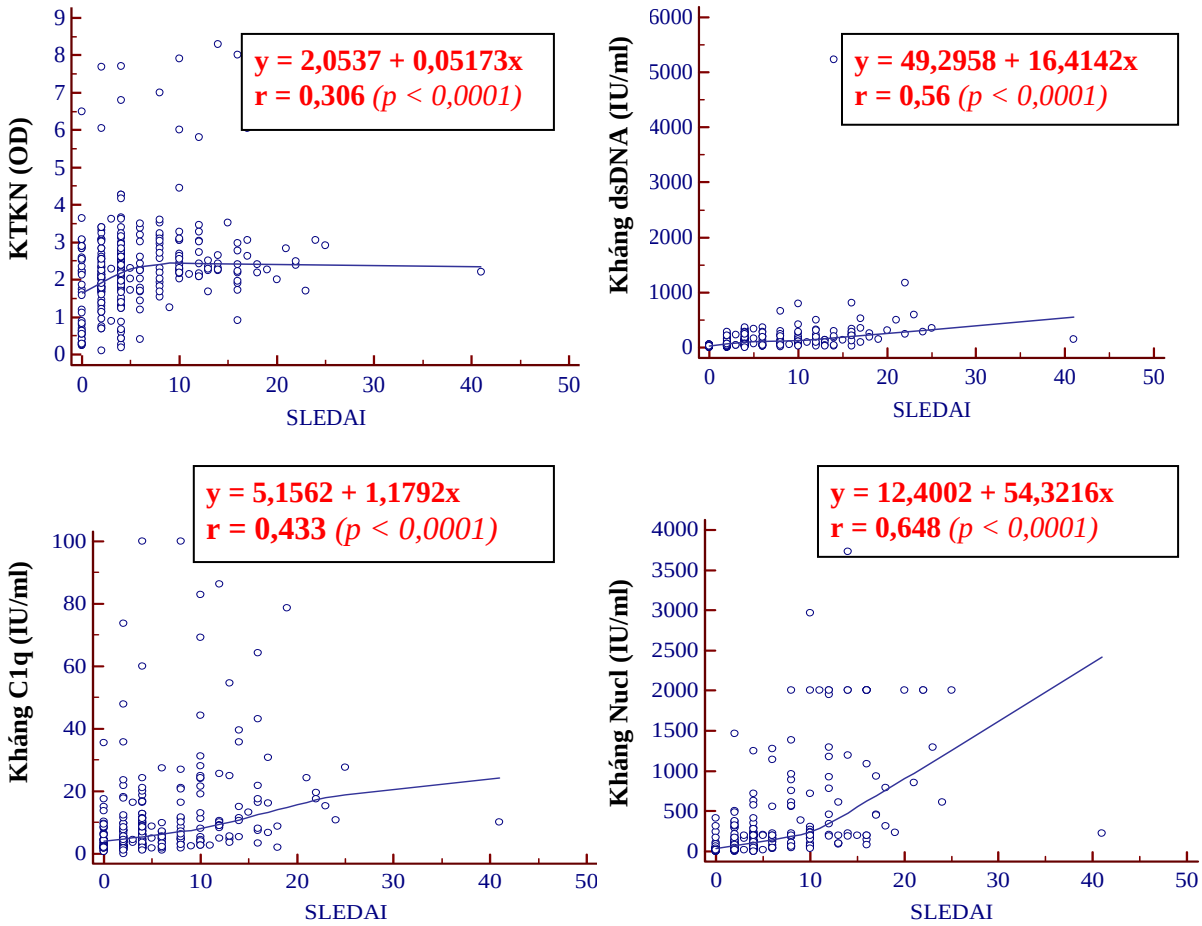
** So sánh giữa nhóm bệnh hoạt động mạnh và trung bình*

*** So sánh giữa nhóm bệnh hoạt động trung bình và hoạt động nhẹ/ổn định*

Nhận xét: so với nhóm bệnh hoạt động trung bình, tỷ lệ dương tính của KTKN, kháng dsDNA và kháng Nucl ở nhóm bệnh hoạt động mạnh là không

có sự khác biệt, riêng KT kháng C1q có tỷ lệ cao dương tính hơn rõ rệt với p = 0,0025. Nồng độ trung bình của KT kháng dsDNA, kháng C1q và kháng Nucl ở nhóm bệnh hoạt động mạnh đều cao hơn rõ rệt với lần lượt p = 0,0012; p = 0,034 và p = 0,0019. So với nhóm bệnh hoạt động nhẹ/ ổn định, tỷ lệ dương tính của KTKN, kháng dsDNA, kháng C1q và kháng Nucl ở nhóm bệnh hoạt động trung bình đều cao hơn rõ rệt với lần lượt p = 0,004; p = 0,018; p = 0,001 và p < 0,001. Tương tự, nồng độ trung bình của 4 kháng thể trên ở nhóm bệnh hoạt động trung bình cũng đều cao hơn với lần lượt p < 0,001; p = 0,00008; p = 0,00017 và p < 0,0001.

3.3.2.2. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ của các tự kháng thể với điểm SLEDAI



Biểu đồ 3.6. Tương quan giữa nồng độ các tự kháng thể với điểm SLEDAI

Nhận xét: mức độ tương quan giữa nồng độ của các kháng thể với điểm SLEDAI theo thứ tự KT kháng Nucl > kháng dsDNA > kháng C1q > KTKN, trong đó, KT kháng dsDNA và kháng Nucl đều có mối tương quan thuận khá chặt chẽ với điểm SLEDAI với hệ số tương quan Spearman lần lượt là r = 0,648 và r = 0,56 (p < 0,001)**.** KTKN và kháng C1q đều có mối tương quan thuận ở mức độ trung bình với điểm SLEDAI với lần lượt r = 0,306 và r = 0,433 (p < 0,001).

3.3.2.3. Liên quan giữa các tự kháng thể với sự xuất hiện đợt cấp LBĐHT

Bảng 3.22. Liên quan giữa các kháng thể với sự xuất hiện đợt cấp LBĐHT

	Kháng thể	**Đợt cấp LBĐHT**		OR	**p**
		Có (n = 83)	Không (n =205)		
Tỷ lệ (%)	KTKN	97,59%	82,93%	8,34	0,004
	Kháng dsDNA	75,9%	54,63%	2,62	0,001
	Kháng C1q	57,83%	18,05%	6,23	<0,0001
	Kháng Nucl	97,59%	77,56%	2,93	0,0082
Nồng độ (X ± δ)	KTKN (OD)	2,8 ± 1,44	2,17 ± 1,18		< 0,001
	Kháng dsDNA (IU/ml)	254,2 ± 64,42	100,2 ± 95,27		< 0,00001
	Kháng C1q (IU/ml)	20,84 ± 24,75	8,42 ± 13,77		< 0,00001
	Kháng Nucl (IU/ml)	744,6 ± 804,7	158,98 ± 297,8		< 0,00001

Nhận xét: cả 4 loại kháng thể đều có mối liên quan rõ rệt với sự xuất hiện các đợt cấp của LBĐHT. Tỷ lệ dương tính của KTKN, KT kháng dsDNA, kháng C1q và kháng Nucl ở nhóm bệnh nhân đang trong đợt cấp của bệnh lần lượt là 97,59%; 75,9%; 57,83% và 97,59%, đều cao hơn rõ rệt so với ở nhóm bệnh nhân ngoài đợt cấp. Tỷ suất chênh cho sự xuất hiện đợt cấp của bệnh khi các kháng thể trên dương tính lần lượt là OR = 8,34 (p = 0,004);

OR = 2,32 (p = 0,001); OR = 6,23 (p < 0,0001) và OR = 6,23 (p = 0,0082). Tương tự, nồng độ trung bình cả 4 kháng thể trên ở nhóm bệnh nhân trong đợt cấp cũng đều cao hơn rõ rệt so với nhóm bệnh nhân ngoài đợt cấp với p < 0,001.

3.3.2.4. Liên quan giữa các tự kháng thể với mức độ đợt cấp LBĐHT

Bảng 3.23. Liên quan giữa các kháng thể với mức độ đợt cấp LBĐHT

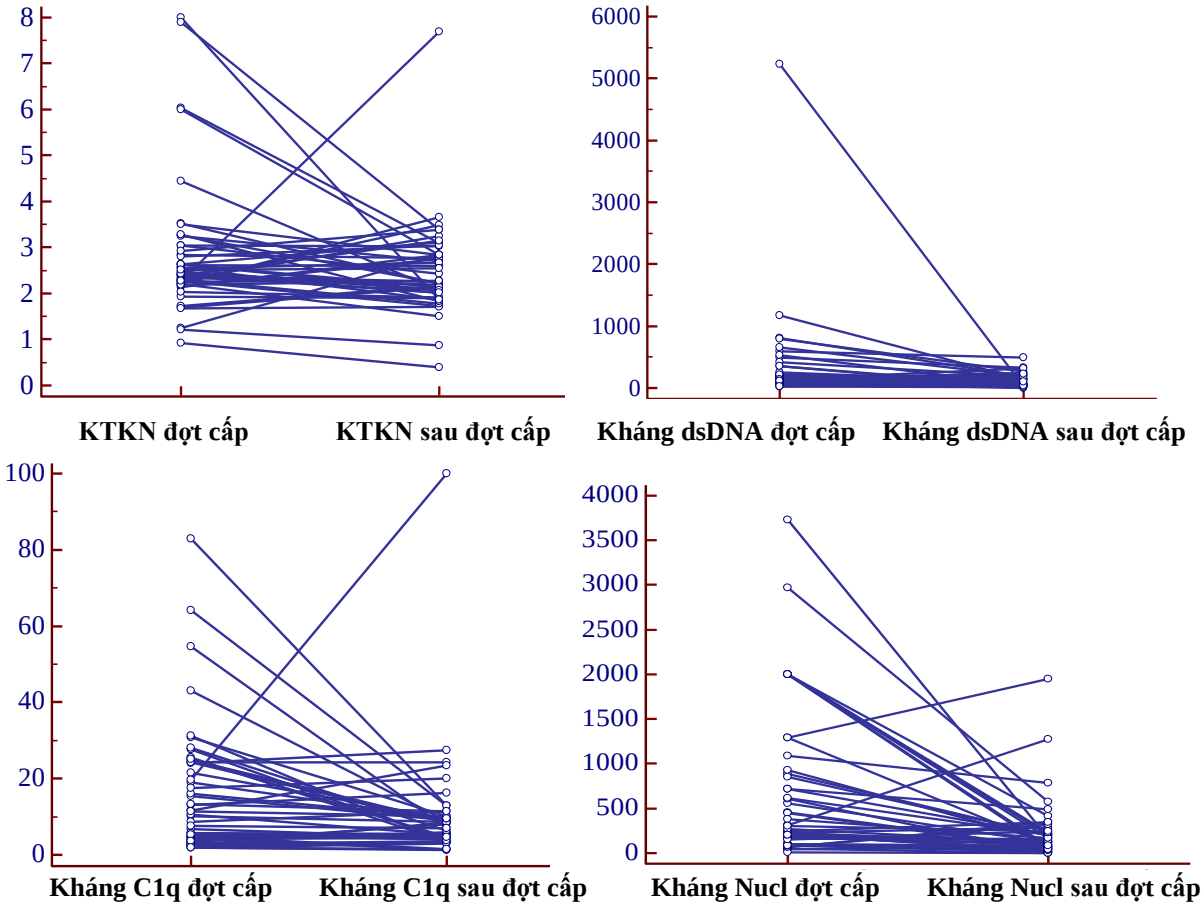
Kháng thể		**Đợt cấp LBĐHT**		**p**
		Nặng (n = 43)	Trung bình / nhẹ (n =40)	
KTKN	Tỷ lệ (%)	95,34%	100%	0,51
	Nồng độ (OD)	2,84 ± 1,64	2,75 ± 1,21	0,77
Kháng dsDNA	Tỷ lệ (%)	81,4%	70%	0,34
	Nồng độ (IU/ml)	353,1 ± 120,9	147,95 ± 25,1	0,112
Kháng C1q	Tỷ lệ (%)	65,12%	50%	0,24
	Nồng độ (IU/ml)	26,15 ± 29,19	15,13 ± 17,3	0,048
Kháng Nucl	Tỷ lệ (%)	95,35%	100%	0,51
	Nồng độ (IU/ml)	949,6 ± 869	524,3 ± 672,3	0,016

Nhận xét: So với ở nhóm bệnh nhân có đợt cấp mức độ trung bình hoặc nhẹ, tỷ lệ dương tính của cả 4 kháng thể ở nhóm có đợt cấp nặng đều không có sự khác biệt. Tuy nhiên, nồng độ trung bình của KT kháng C1q và kháng Nucl ở nhóm đợt cấp nặng lại đều cao hơn rõ rệt so với nhóm có đợt cấp trung bình hoặc nhẹ với lần lượt p = 0,048 và p = 0,016.

3.3.2.5. Sự biến thiên nồng độ của các tự kháng thể sau đợt cấp LBĐHT

Bảng 3.24. So sánh nồng độ các kháng thể trong và sau đợt cấp (n = 48)

Kháng thể	Tỷ lệ giảm	Khác biệt trung bình	95%CI	Test t ghép cặp	p
KTKN (OD)	62,5%	-0,34	-0,81 đến 0,13	-1,43	0,16
Kháng dsDNA (IU/ml)	64,58%	-199,49	423,25 đến 24.28	-1,793	0,08
Kháng C1q (IU/ml)	62,5%	-6,35	-12,32 đến 0,39	-2,14	0,037
Kháng Nucl (IU/ml)	83,33%	-475,09	-720,4 đến -229,8	-3,9	0,0003



Biểu đồ 3.7. Sự biến thiên nồng độ của các kháng thể sau đợt cấp

Nhận xét: với 48 đợt cấp được theo dõi, nồng độ trung bình của cả 4 kháng thể sau đợt cấp đều giảm ≥ 62,5% so với trong đợt cấp, tuy nhiên, mức

giảm chỉ có ý nghĩa thống kê với các KT kháng C1q (p = 0,037) và kháng Nucl (p = 0,0003).

3.3.2.7. Giá trị dự báo đợt cấp LBĐHT của các tự kháng thể

Bảng 3.25. Giá trị dự báo đợt cấp LBĐHT của các tự kháng thể

Kháng thể	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự báo (+)	Giá trị dự báo (-)	Tỷ số khả dĩ (+)
KTKN	97,59%	67,14%	32,27%	94,59%	1,18
Kháng dsDNA	75,9%	45,37%	36%	82,3%	1,39
Kháng C1q	57,83%	81,95%	56,47%	82,76%	3,2
Kháng Nucl	97,59%	22,44%	33,75%	95,83%	1,26
Kháng dsDNA + Kháng C1q	48,19%	87,8%	61,54%	80,72%	3,95
Kháng dsDNA + Kháng Nucl	75,9%	49,27%	37,72%	83,47%	1,5
Kháng Nucl + Kháng C1q	57,83%	84,39%	60%	83,17%	3,7
Kháng dsDNA + Kháng C1q + Kháng Nucl	48,19%	88,78%	63,49%	80,89%	4,3

Nhận xét: KTKN và KT kháng Nucl đều có độ nhạy cao 97,59% và giá trị dự báo âm tính lần lượt là 94,59% và 95,83% đối với đợt cấp LBĐHT, tuy nhiên, độ đặc hiệu của 2 kháng thể là khá thấp (67,14% và 22,44%). So sánh giữa các kháng thể, KT kháng C1q có độ đặc hiệu cao nhất (81,95%) nhưng độ nhạy là thấp nhất (57,83%). Kháng thể kháng dsDNA và kháng C1q cùng dương tính giúp độ đặc hiệu tăng lên 87,8% và khi 2 kháng thể này cùng dương tính đồng thời với KT kháng Nucl, độ đặc hiệu với đợt cấp bệnh tăng lên 88,78%.

3.3.2.8. So sánh giá trị dự báo đợt cấp LBĐHT của các tự kháng thể qua phân tích đường cong ROC

Bảng 3.26. So sánh AUC dự báo đợt cấp LBĐHT của các kháng thể

Kháng thể (AUC)	KTKN (0,633)	Kháng dsDNA (0,692)	Kháng C1q (0,726)	Kháng Nucl (0,828)
KTKN (0,633)		p = 0,17	p = 0,025	p <0,0001
Kháng dsDNA (0,692)	p = 0,17		p = 0,41	p <0,0001
Kháng C1q (0,726)	p = 0,025	p = 0,41		p = 0,005
Kháng Nucl (0,828)	p <0,0001	p <0,0001	p = 0,005	

Nhận xét: diện tích dưới đường cong ROC dự báo đợt cấp LBĐHT của các kháng thể có sự khác biệt: kháng Nucl > kháng C1q > kháng dsDNA > KTKN. Đánh giá mức độ giá trị dự báo, KT kháng Nucl có giá trị dự báo tốt (AUC = 0,892) và kháng C1q có giá trị khá tốt (AUC = 0,726), trong khi cả KT kháng dsDNA và KTKN đều có giá trị dự báo kém, với lần lượt AUC = 0,682 và AUC = 0,633. AUC khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa KT kháng Nucl với KTKN (p < 0,0001), kháng dsDNA (p < 0,0001), kháng C1q (p = 0,005) và giữa KT kháng C1q với KTKN (p = 0,025).

3.3.2.9. Liên quan giữa các tự kháng thể với đợt cấp thận và ngoài thận của LBĐHT

Bảng 3.27. Liên quan giữa kháng thể với đợt cấp thận và ngoài thận của LBĐHT

Kháng thể	**Đợt cấp thận**				**Đợt cấp ngoài thận**			
	Có (n = 57)	Không (n = 205)	OR	**p**	Có (n = 26)	Không (n = 205)	OR	**p**
KTKN	98,25%	82,93%	11,53	0,017	96,15%	82,93%	5,14	0,11
Kháng dsDNA	80%	56,22%	3,47	0,0006	65,38%	56,22%	1,57	0,3
Kháng C1q	71,93%	18,05%	11,64	< 0,0001	26,92%	18,05%	1,67	0,28
Kháng Nucl	98,25%	77,56%	16,2	0,007	96,15%	77,56%	7,23	0,056

Nhận xét: tỷ lệ xuất hiện của cả 4 kháng thể kháng nhân, kháng dsDNA, kháng C1q và kháng Nucl ở nhóm bệnh nhân LBĐHT có đợt cấp thận đều cao hơn rõ rệt so với ở nhóm không có đợt cấp, lần lượt với OR = 11,53 (p = 0,017); OR = 3,47 (p = 0,0006); OR =11,64 (p < 0,0001) và OR = 16,2 (p = 0,007). Ngược lại, tỷ lệ dương tính của các kháng thể trên đều không có sự khác biệt giữa nhóm có đợt cấp lupus ngoài thận và nhóm không có đợt cấp, lần lượt với p = 0,11; p = 0,3; p = 0,28 và p = 0,056.

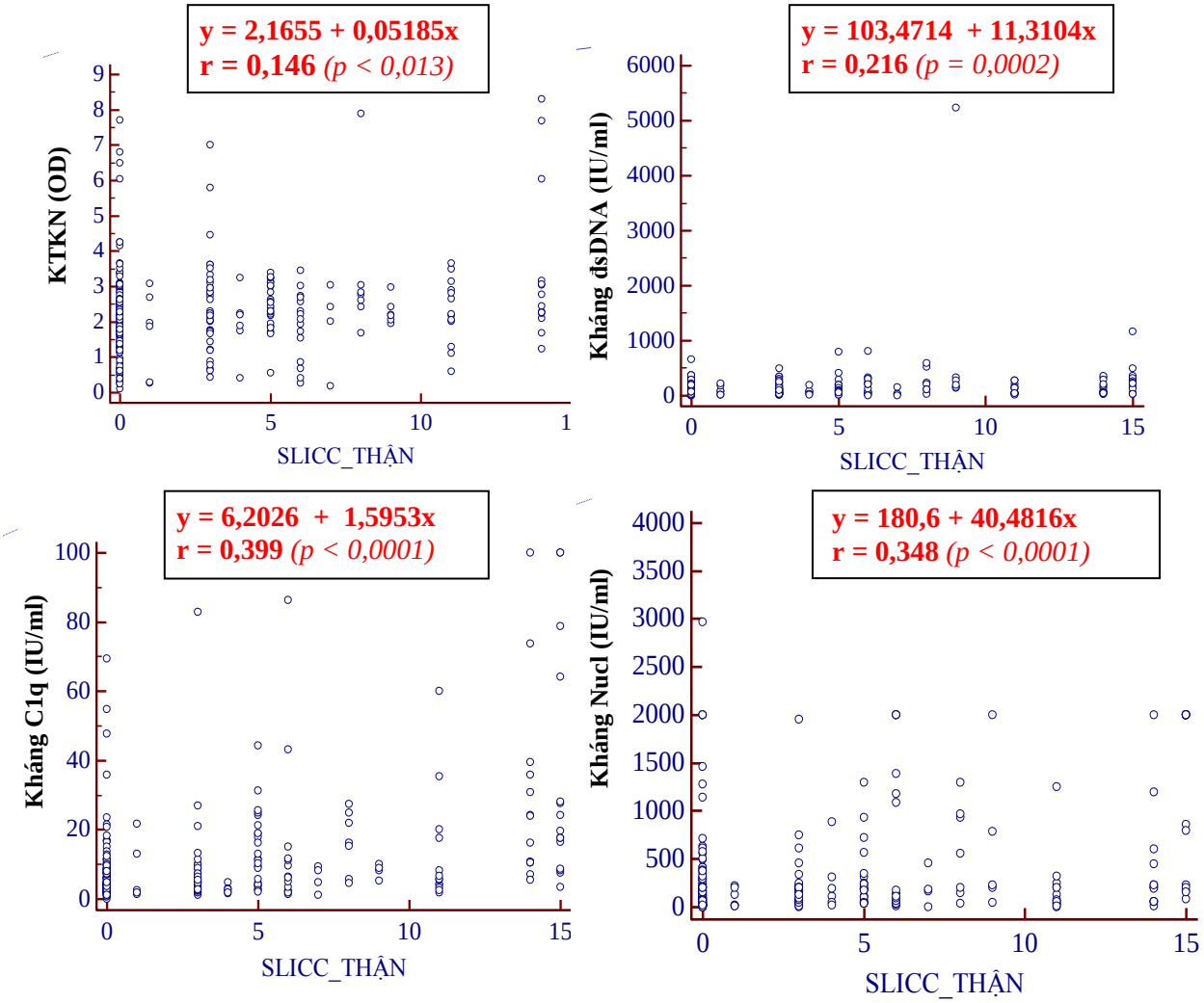
3.3.2.10. So sánh tần xuất và nồng độ của các tự kháng thể trong đợt cấp thận và ngoài thận của LBĐHT

Bảng 3.28. So sánh các tự kháng thể trong đợt cấp thận và ngoài thận

Kháng thể		**Đợt cấp LBĐHT**		**p**
		Thận (n =57)	Ngoài thận (n =26)	
KTKN	Tỷ lệ (%)	98,25%	96,15%	0,85
	Nồng độ (OD)	2,89 ± 1,62	2,6 ± 0,93	0,4
Kháng dsDNA	Tỷ lệ (%)	80,7%	65,38%	0,22
	Nồng độ (IU/ml)	306,4 ± 92,4	139,7 ± 27,72	0,23
Kháng C1q	Tỷ lệ (%)	71,93%	26,92%	0,0003
	Nồng độ (IU/ml)	25,34 ± 26,77	10,98 ± 16,04	0,00025
Kháng Nucl	Tỷ lệ (%)	98,25%	96,15%	0,85
	Nồng độ (IU/ml)	787,2 ± 824	651,4 ± 768,1	0,48

Nhận xét: tỷ lệ xuất hiện và nồng độ trung bình của KT kháng C1q ở nhóm bệnh nhân LBĐHT có đợt cấp thận đều cao hơn rõ rệt so với ở nhóm có đợt cấp ngoài thận, lần lượt với p = 0,0003 và p = 0,00025. Tỷ lệ dương tính và nồng độ trung bình của 3 kháng thể còn lại ở nhóm có đợt cấp thận cũng đều cao hơn so với nhóm có đợt cấp ngoài thận, tuy nhiên, những khác biệt này đều thấp và không có ý nghĩa thống kê.

3.3.2.11. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ của các tự kháng thể với điểm SLICC thận



Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa nồng độ các tự kháng thể với điểm SLICC thận

Nhận xét: mức độ tương quan giữa nồng độ của các kháng thể với điểm SLICC thận theo thứ tự kháng C1q > kháng Nucl > kháng dsDNA > KTKN, trong đó, KT kháng C1q và kháng Nucl đều có mối tương quan thuận ở mức độ trung bình với hệ số tương quan Spearman lần lượt là r = 0,399 và r = 0,348**.** KTKN và kháng dsDNA đều có mối tương quan yếu với điểm SLICC thận với lần lượt r = 0,216 và r = 0,146.

3.3.2.12. Giá trị dự báo đợt cấp thận lupus của các tự kháng thể

Bảng 3.29. Giá trị dự báo đợt cấp thận lupus của các tự kháng thể

Kháng thể	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự báo (+)	Giá trị dự báo (-)	Tỷ số khả dĩ (+)
KTKN	98,18%	15,45%	21,51%	97,3%	1,16
Kháng dsDNA	80%	43,78%	25,14%	90,27%	1,42
Kháng C1q	72,73%	80,69%	47,06%	92,61%	3,77
Kháng Nucl	98,18%	20,17%	22,5%	97,92%	1,23
Kháng dsDNA + kháng C1q	61,82%	86,7%	52,31%	90,58%	4,65
Kháng dsDNA + kháng Nucl	80%	47,21%	26,35%	90,91%	1,52
Kháng Nucl + kháng C1q	72,73%	82,83%	50%	92,79%	4,24
Kháng dsDNA + kháng C1q + kháng Nucl	61,82%	87,55%	53,97%	90,67%	4,97

Nhận xét: Kháng thể kháng Nucl có độ nhạy (98,18%) và giá trị dự báo âm tính (97,92%) đối với đợt cấp thận lupus cao nhất trong số 4 kháng thể, tuy nhiên, độ đặc hiệu chỉ là 20,17%. Ngược lại, KT kháng C1q có độ đặc hiệu (80,69%) và tỷ số khả dĩ dương tính (3,77) cao nhất nhưng độ nhạy là thấp nhất (72,73%). Độ đặc hiệu và tỷ số khả dĩ dương tính với đợt cấp thận lupus tăng lên 86,7% và 4,65 khi có sự xuất hiện đồng thời của KT kháng dsDNA và kháng C1q và là cao nhất (87,55% và 4,97) khi KT kháng dsDNA, kháng C1q và kháng Nucl cùng đồng thời dương tính.

3.3.2.13. So sánh giá trị dự báo đợt cấp thận lupus của các tự kháng thể qua phân tích đường cong ROC

Bảng 3.30. So sánh AUC dự báo đợt cấp thận lupus của các kháng thể

Kháng thể (AUC)	KTKN (0,602)	Kháng dsDNA (0,721)	Kháng C1q (0,81)	Kháng Nucl (0,792)
KTKN (0,602)		p = 0,021	p < 0,0001	p < 0,0001
Kháng dsDNA (0,721)	p = 0,021		p = 0,087	p = 0,046
Kháng C1q (0,81)	p <0,0001	p = 0,087		p = 0,82
Kháng Nucl (0,792)	p <0,0001	p = 0,046	p = 0,82	

Nhận xét: diện tích dưới đường cong ROC dự báo đợt cấp thận lupus của các kháng thể theo thứ tự kháng C1q > kháng Nucl > kháng dsDNA > KTKN. Về mức độ dự báo, KT kháng C1q có giá trị dự báo tốt với AUC = 0,81, KT kháng Nucl và kháng dsDNA đều có giá trị khá tốt, lần lượt với AUC = 0,792 và AUC = 0,721, trong khi KTKN có giá trị dự báo kém với AUC = 0,602. Sự khác biệt AUC là có ý nghĩa thống kê giữa KTKN với KT kháng dsDNA (p = 0,021), kháng C1q (p < 0,0001), kháng Nucl (p < 0,0001) và giữa KT kháng Nucl với kháng dsDNA (p = 0,046).

Chương 4
BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân LBĐHT

4.1.1. Phân bố về tuổi và giới

Các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra một đặc điểm dịch tễ học cơ bản của LBĐHT là bệnh có xu hướng xảy ra chủ yếu ở nữ giới trong độ tuổi sinh đẻ [1],[115]. Nguyên nhân chính của hiện tượng này được cho là do vai trò quan trọng của các nội tiết tố nữ trong cơ chế bệnh sinh của LBĐHT. Ngoài ra, trong thời gian gần đây, người ta còn phát hiện được một số gen di truyền liên kết giới tính trên NST giới tính X được cho là có vai trò quan trọng gây ra bệnh LBĐHT ở nữ giới. Theo kết quả của một nghiên cứu về đặc điểm dịch tễ học của LBĐHT trên phạm vi toàn cầu do Danchenko N và cộng sự công bố năm 2006, tần xuất và độ lưu hành của bệnh có sự khác biệt không nhỏ giữa các nhóm tuổi cũng như giữa các quốc gia và vùng lãnh thổ. Tính chung các nhóm tuổi, bệnh nhân nữ thường chiếm 80 - 90% tổng số ca mắc bệnh, tần xuất mắc bệnh cao nhất là ở nhóm tuổi 15 - 44. Riêng trong độ tuổi sinh đẻ, tỷ lệ bệnh nhân nữ thường cao hơn gấp khoảng 9 - 12 lần so với các bệnh nhân nam [116]. Trong một nghiên cứu khác của Mok được tiến hành trên 245 bệnh nhân LBĐHT tại Hongkong (2010), tỷ lệ bệnh nhân nữ cũng chiếm tới 95% với tuổi trung bình là 40,6 ± 12,2 [44]. Các nghiên cứu của nhiều tác giả trong nước cũng cho thấy một xu hướng tương tự về phân bố theo tuổi và giới tính của các bệnh nhân LBĐHT. Nghiên cứu của Phạm Công Chính (2012) thực hiện trên 35 bệnh nhân LBĐHT tại khoa Da Liễu bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên cho thấy, tỷ lệ nữ giới chiếm 91,42% và có tới 82,86% số bệnh nhân nằm trong nhóm tuổi 15 - 45 [117]. Trong một nghiên cứu khác được thực hiện trên 235 bệnh nhân LBĐHT tại bệnh viện Bạch Mai của Nguyễn Văn Toàn (2011), tỷ lệ bệnh nhân nữ cũng lên tới 91,9%, tuổi

trung bình là 30,54 ± 10,9 với 87,2% số bệnh nhân nằm trong nhóm tuổi 15 - 45 [118]. Nghiên cứu của tác giả Đặng Thu Hương (2013) trên 77 bệnh nhân LBĐHT tại bệnh viện Da Liễu Thành phố Hồ Chí Minh cũng phát hiện 89,6% số bệnh nhân là nữ với tuổi trung bình là 31,30±10,34 [27]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các kết quả trình bày trong bảng 3.1 và 3.2 cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm tới 92,97%, tức là cao gấp 13,22 lần so với các bệnh nhân nam. Tuổi trung bình của các bệnh nhân là 31,1± 9,46, trong đó, phần lớn thuộc nhóm tuổi từ 16 – 45 (chiếm tới 92,9%). Tính riêng trong nhóm tuổi này, tỷ lệ bệnh nhân nữ cao gấp 17 lần so với các bệnh nhân nam. Những kết quả thu được của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu trước đây của các tác giả trong và ngoài nước, tất cả đều phản ánh một đặc điểm dịch tễ học cơ bản của LBĐHT là thường xảy ra ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ.

4.1.2. Về tuổi khởi phát bệnh

LBĐHT có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi, tuy nhiên, bệnh thường có xu hướng khởi phát ở nữ giới trong nhóm tuổi từ 15 - 45, giai đoạn có sự hoạt động mạnh mẽ nhất của các tuyến nội tiết hướng sinh dục nữ. Nguyên nhân giải thích cho hiện tượng này một phần có thể do vai trò tương đối quan trọng của các các nội tiết tố nữ như estrogen, prolactin… trong sự hình thành và tiến triển của bệnh. Khá nhiều nghiên cứu dịch tễ học trên qui mô lớn được công bố trong những năm gần đây đã khẳng định đặc điểm dịch tễ học này của LBĐHT. Nghiên cứu của Ohta (2013) tiến hành phân tích các thông tin dịch tễ học của 21.405 bệnh nhân LBĐHT điều trị tại các trung tâm khác nhau của Nhật Bản trong giai đoạn 2003 - 2012, kết quả cho thấy, tuổi khởi phát bệnh trung bình của các bệnh nhân LBĐHT là 33,7, trong đó, phần lớn có bệnh khởi phát trong độ tuổi 20 - 39 ở nữ giới và 15 - 44 ở nam giới [119]. Trong một nghiên cứu khác cũng được thực hiện tại châu Á, Feng X (2014) đã phân tích các dữ liệu về dịch tễ học và đặc điểm lâm sàng của 1898 bệnh

nhân LBĐHT từ 15 trung tâm khác nhau của Trung Quốc. Kết quả cho thấy, có tới 76,1% số bệnh nhân có bệnh khởi phát trong nhóm tuổi 15 - 45 [120]. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong nghiên cứu Euro-lupus tại châu Âu. Đây là một nghiên cứu tiến cứu với sự tham gia của 1000 bệnh nhân LBĐHT được theo dõi trong ≥ 10 năm tại 12 trung tâm khác nhau thuộc 7 quốc gia châu Âu là Tây Ban Nha, Anh, Italy, Ba Lan, Thổ Nhĩ Kỳ, Nauy và Bỉ. Phân tích các dữ liệu về dịch tễ học cho thấy, có tới 83,4% số bệnh nhân khởi bệnh trong độ tuổi 15 - 45 [121]. Cũng tại châu Âu, theo một nghiên cứu mới đây của Inês (2015) được thực hiện trên 2055 bệnh nhân LBĐHT thực tế từ trung tâm y tế khác nhau, 91,4% số bệnh nhân là nữ với tuổi khởi phát bệnh trung bình là 33,16 ± 14,4 [122].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, theo các kết quả được trình bày trong bảng 3.4, tuổi khởi phát bệnh trung bình của các bệnh nhân LBĐHT là 25,93 ± 9,74, trong đó, phần lớn có bệnh khởi phát trong giai đoạn 15 - 45 tuổi, chiếm tới 85,2%. Như vậy, các kết quả thu được của chúng tôi không có nhiều khác biệt so với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước về độ tuổi có nhiều nguy cơ xuất hiện LBĐHT.

4.1.3. Tiền sử gia đình có người mắc LBĐHT

Các nghiên cứu về bản đồ gen và sự trình diện các gen ở bệnh nhân LBĐHT đã cho thấy một số đột biến gen và các thay đổi cytokine có thể liên quan với nhiều đặc điểm của bệnh cũng như tính nhạy cảm về di truyền với quá trình phát sinh bệnh. Các nghiên cứu về di truyền sử dụng các trình tự lặp lại ngẫu nhiên của nuccleotide (microsatellite) và tính đa hình của các nucleotide đơn (SNP) đã xác định được ít nhất 7 locus có liên quan rõ rệt với LBĐHT, bao gồm 1q23 (Fc-g RIIA, Fc-g RIIB, Fc-g RIIIA), 1q25-31, 1q41-42, 2q35-37, 4p16-15.2, 6p 11-21 (các haplotype MHC) và 16q12 [123]. Cùng với những kết quả này, các nghiên cứu dịch tễ học lâm sàng cũng cho

thấy, tỷ lệ cùng mắc LBĐHT ở các cặp sinh đôi cùng trứng lên tới 24% so với chỉ 2% ở các cặp sinh đôi khác trứng [124]. Sự xuất hiện các tự kháng thể bệnh lý cũng thường gặp ở người thân của các bệnh nhân LBĐHT. Nghiên cứu của van der Linden (2001) cho thấy, 32% người thân thế hệ thứ nhất của các bệnh nhân LBĐHT có ít nhất 1 tự kháng thể trong huyết thanh so với chỉ 1,5% ở nhóm chứng [125]. Song song với các kết quả này, tỷ lệ mắc LBĐHT ở những người thân của các bệnh nhân LBĐHT cũng thường cao gấp khoảng 10 - 20 lần so với tỷ lệ mắc chung trong cộng đồng và dao động trong khoảng 4 - 12%. Nghiên cứu GRADEL khảo sát tiền sử cùng mắc LBĐHT hoặc các bệnh tự miễn khác ở các thành viên trong gia đình của 1177 bệnh nhân LBĐHT tại 9 quốc gia châu Mỹ, kết quả cho thấy, 14,1% số bệnh nhân có người thân mắc ít nhất một bệnh lý tự miễn, riêng với LBĐHT là 8,24% [126]. Trong một nghiên cứu tương tự của Priori (2003) được thực hiện tại Italia trên 154 bệnh nhân LBĐHT, 35 người (22,7%) có ít nhất 1 người thân thuộc thế hệ thứ nhất mắc các bệnh tự miễn và 7 người (4,5%) có người thân mắc LBĐHT. Tỷ lệ mắc bệnh tự miễn ở người thân của các bệnh nhân LBĐHT cũng cao hơn 4,6 lần so với ở nhóm chứng khỏe mạnh [127]. Cùng với các nghiên cứu phỏng vấn cắt ngang đơn thuần, Giles (2001) đã có những đánh giá sâu hơn bằng các thăm khám lâm sàng và xét nghiệm tự kháng thể đối với những người thân thuộc thế hệ thứ nhất nghi ngờ mắc LBĐHT của các bệnh nhân LBĐHT được theo dõi tại bệnh viện Đại học Y khoa London (Anh) trong giai đoạn 1978 – 1999. Các tác giả đã phát hiện được 24 trường hợp (8%) có ít nhất 1 người thân thuộc thế hệ thứ nhất cùng mắc bệnh [128]. Tương đồng với các kết quả trên, nghiên cứu của chúng tôi cũng phát hiện được 7 bệnh nhân LBĐHT (4,69%) có ít nhất một người thân trong gia đình

cùng mắc bệnh (biểu đồ 3.1). Các kết quả nghiên cứu này đã phần nào cho thấy tầm quan trọng của yếu tố di truyền trong cơ chế sinh bệnh học của LBĐHT.

4.1.4. Các biểu hiện của LBĐHT ở thời điểm khởi đầu nghiên cứu

Trong các nghiên cứu trước đây, biểu hiện lâm sàng và CLS của LBĐHT thường được đánh giá dựa theo các tiêu chuẩn phân loại bệnh của ACR 1982 sửa đổi năm 1997. Sau khi bộ công cụ SLICC 2012 được xây dựng và chuẩn hóa với sự mở rộng đáng kể số tiêu chuẩn so với công cụ cũ, một số nghiên cứu gần đây đã bắt đầu sử dụng các tiêu chuẩn của bộ công cụ này để đánh giá biểu hiện của bệnh. Kết quả của một số nghiên cứu được tổng hợp trong bảng 4.1 dưới đây cho thấy, tỷ lệ xuất hiện của hầu hết các tiêu chuẩn lâm sàng đều có sự dao động khá lớn giữa các nghiên cứu, bao gồm tổn thương da lupus mạn tính (2% - 15,2%), loét niêm mạc (11,2% – 43,2%), rụng tóc (12% – 64,3%), viêm thanh mạc (15% – 37,9%), tổn thương thận (23,9% – 50,8%), thiếu máu tan máu (3% – 14,9%), giảm bạch cầu (36% – 72,7%) và giảm tiểu cầu (11,5% – 33%). Theo bảng 3.5, tỷ lệ xuất hiện của các biểu hiện lâm sàng trên trong nghiên cứu chúng tôi lần lượt là tổn thương da lupus mạn tính – 16,4%; loét niêm mạc – 7%; rụng tóc – 53,1%; viêm thanh mạc – 2,3%; tổn thương thận – 45,3%; thiếu máu tan máu – 2,3%; giảm bạch cầu – 38,2% và giảm tiểu cầu – 3,9%. Như vậy, ngoại trừ các tiêu chuẩn viêm thanh mạc và giảm tiểu cầu có tỷ lệ gặp khá thấp, tỷ lệ xuất hiện của các tiêu chuẩn còn lại trong nghiên cứu của chúng tôi đều không có sự khác biệt so với kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài. Trong các kết quả được tổng hợp ở bảng 4.1, một số tiêu chuẩn lâm sàng có tỷ lệ gặp khá đồng đều giữa các nghiên cứu như biểu hiện khớp (57% – 81,6%), tổn thương da lupus cấp/ bán

cấp tính (52% – 76,3%) và tổn thương thần kinh (9% – 20,2%), các tỷ lệ này đều cao hơn đáng kể so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Bảng 4.1. Tần xuất các tiêu chuẩn SLICC 2012 trong một số nghiên cứu

Tiêu chuẩn	**Tác giả/năm (tỷ lệ %)**				
	Ighe 2015 [11] n = 243	Amezcua-Guerra 2015 [129] n = 100	Pons-Estel 2014 [12] n = 733	Ungprasert 2016 [130] n = 58	NC của chúng tôi n = 128
Tổn thương da lupus cấp / bán cấp	65,8	73	76,3	52	38,3%
Tổn thương da lupus mạn tính	15,2	2	13,6	9	16,4%
Loét niêm mạc	11,1	33	43,2	21	7%
Rụng tóc	21,4	33	64,3	12	53,1%
Biểu hiện khớp	75,7	61	81,6	57	35,2%
Viêm thanh mạc	37,9	15	31,7	22	2,3%
Tổn thương thận	23,9	46	50,8	29	45,3%
Tổn thương thần kinh	10,7	14	20,2	9	3,1%
Thiếu máu tan máu	4,9	3	14,9	9	2,3%
Giảm bạch cầu	58,4	66	72,7	36	32,8%
Giảm tiểu cầu	11,5	14	32,1	33	3,9%
KTKN	98,8	99	99,7	100	85,9%
Kháng dsDNA	45,3	63	75	61	64,1%
Kháng Sm	8,2	38	51,6	18	
Chất chống đông lupus	36,3	11	55,3		
Kháng cardiolipin	28,5	21		30	
Kháng β2-glycoprotein-1	29,1	17			
Test coombs trực tiếp	51,3		55,3	100	
Giảm bổ thể	47,3	60	70,4	65	62,2%

So sánh với kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong nước như Phan Quang Đoàn (2002) [131], Nguyễn Văn Đoàn (2012) [132], Phạm Huy Thông (2013) [133] và Nguyễn Văn Toàn (2011) [118], tỷ lệ xuất hiện của viêm thanh mạc và tổn thương thần kinh trong nghiên cứu của chúng tôi cũng thấp hơn đáng kể. Nguyên nhân của những khác biệt này có thể được giải thích là do sự khác nhau trong cách lựa chọn đối tượng, phương pháp nghiên cứu và sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng của LBĐHT giữa các chủng tộc. Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được lựa chọn khởi đầu tại các đơn vị khám ngoại trú, với 56,2% các trường hợp bệnh ổn định hoặc hoạt động nhẹ (theo bảng 3.6), do đó, các triệu chứng lâm sàng có thể nghèo nàn hơn so với các đối tượng bệnh nhân nặng, đang điều trị nội trú trong các nghiên cứu trên. Bên cạnh đó, một số nghiên cứu được tổng hợp trong bảng 4.1 là những nghiên cứu tiến cứu, các triệu chứng được tính tích lũy theo thời gian nên tỷ lệ gặp có thể sẽ cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện cắt ngang tại thời điểm khởi đầu nghiên cứu. Một số triệu chứng trong tiêu chuẩn tổn thương thần kinh có biểu hiện khá kín đáo, để phát hiện và chẩn đoán đòi hỏi nhiều thăm dò chuyên sâu và sự phối hợp của các chuyên khoa, do đó, việc chẩn đoán các tổn thương này tại các lần khám ngoại trú như trong nghiên cứu của chúng tôi có thể gặp nhiều khó khăn. Sự khác biệt về biểu hiện lâm sàng của LBĐHT giữa các chủng tộc cũng đã được khẳng định qua một số nghiên cứu trước đây. Nghiên cứu của Rabbani (2006) tại Pakistan đã cho thấy, các bệnh nhân LBĐHT tại quốc gia này có tỷ lệ tổn thương da, thận, viêm khớp, viêm loét miệng và rối loạn huyết học đều thấp hơn đáng kể so với các chủng người châu Á khác [134]. Tương tự, nghiên cứu của Joo (2015) cũng cho thấy, tần xuất xuất hiện các bất thường về huyết học như tan máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu lympho ở các bệnh nhân LBĐHT người Hàn Quốc cũng cao hơn so với các chủng người châu Á và ngoài châu Á khác [135].

Trong số các tiêu chuẩn miễn dịch của SLICC 2012 được chúng tôi khảo sát ở thời điểm đầu nghiên cứu, bên cạnh KTKN và kháng dsDNA có tỷ lệ gặp cao nhất, sự xuất hiện của giảm bổ thể cũng được ghi nhận ở 62,2% số bệnh nhân. Điều này hoàn toàn phù hợp với các kết quả nghiên cứu được tóm tắt trong bảng 4.1, theo đó, tỷ lệ giảm bổ thể trong các nghiên cứu trên đều khá cao và dao động trong khoảng 43,7% - 70,4%. Trong các yếu tố bổ thể, C3 là yếu tố thường gặp trong cả 2 con đường hoạt hóa bổ thể, trong khi C4 chỉ tham gia vào quá trình hoạt hóa bổ thể theo con đường cổ điển. Các nghiên cứu trên người và động vật thí nghiệm cho thấy, sự hoạt hóa bổ thể có tham gia vào cơ chế phá hủy mô và tổ chức ở bệnh nhân LBĐHT, sự thiếu hụt đồng hợp tử của các thành phần bổ thể trong con đường cổ điển (C1q, C1r, C1s, C2 và C4) cũng dẫn đến sự xuất hiện của bệnh LBĐHT. Tỷ lệ mắc LBĐHT ở các bệnh nhân có thiếu hụt C4 và C1q bổ thể tương ứng là 75% và 90%, điều này cho thấy hệ thống bổ thể có thể có chức năng bảo vệ cơ thể chống lại sự xuất hiện của LBĐHT [136]. Kháng thể kháng C1q lúc đầu được cho là không nhạy và cũng không đặc hiệu cho LBĐHT, nhưng các thử nghiệm *in vitro* sau đó đã chỉ ra rằng các kháng thể này có vai trò gây bệnh đối với viêm cầu thận lupus khi gắn với các kháng thể cố định bổ thể và phức hợp miễn dịch. Các nghiên cứu trên lâm sàng cũng cho thấy, kháng thể kháng C1q có liên quan rõ rệt với tổn thương thận của LBĐHT và có lắng đọng nhiều tại các cầu thận cùng với C1q. Trong các nghiên cứu mô bệnh học ở các con chuột thí nghiệm bị LBĐHT, KT kháng C1q cũng được tìm thấy ở các tiểu cầu thận và gây ra bệnh lý thận do phức hợp miễn dịch [61]. Sự xuất hiện khá thường xuyên của giảm bổ thể ở các bệnh nhân LBĐHT có thể là lý do chủ yếu để tiêu chuẩn này đã được bổ xung vào bộ tiêu chuẩn phân loại bệnh của SLICC 2012, một sự đổi mới quan trọng của bộ tiêu chuẩn này so với bộ tiêu chuẩn của ACR 1982. Nghiên cứu của Inês (2015) cho thấy, tiêu chuẩn giảm bổ

thể có độ nhạy 71% trong chẩn đoán LBĐHT và là một trong 4 tiêu chuẩn có độ nhạy cao nhất trong bộ tiêu chuẩn SLICC 2012 [122]. Một nghiên cứu khác của Amezcua-Guerra (2015) lại cho thấy, tiêu chuẩn này có độ đặc hiệu 99% và giá trị dự báo dương tính 98,4% trong chẩn đoán LBĐHT [129].

4.2. Về tỷ lệ dương tính và giá trị chẩn đoán LBĐHT của các tự kháng thể

4.2.1. Kháng thể kháng nhân (KTKN)

Về tỷ lệ dương tính ở bệnh nhân LBĐHT: theo bảng 3.7, 85,9% số bệnh nhân LBĐHT trong nghiên cứu của chúng tôi có KTKN dương tính ở lần khám 1 và 87,5% bệnh nhân có ít nhất 1 lần KTKN dương tính trong quá trình theo dõi. Trong các nghiên cứu đã công bố trước đây, tỷ lệ xuất hiện của KTKN ở bệnh nhân LBĐHT có sự dao động khá lớn trong khoảng 60 – 100%, trong đó, phần lớn nghiên cứu đã ghi nhận tỷ lệ dương tính khá cao của KTKN, như các nghiên cứu của Ighe (98,5% – 100%) [11]; Amezcua-Guerra (99%) [129]; Ungprasert (100%) [130]; Pons-Estel (97,9% – 99,7%) [12]; Ghosh (95,3%) [137]; Nguyễn Văn Toàn (92,3% – 98%) [118]… Trái với những kết quả này, một số nghiên cứu của các tác giả trong nước lại đưa ra những kết quả khá thấp, như nghiên cứu của Bùi Thị Hà - 60,6% [138]; Huỳnh Phan Trúc Linh - 65%) [15]; Đặng Thu Hương - 74% [27]… Nguyên nhân của sự chênh lệch giữa các kết quả trên có thể là do sự khác biệt trong cách lựa chọn đối tượng nghiên cứu, thiết kế nghiên cứu, kỹ thuật xét nghiệm kháng thể cũng như điểm cắt đánh giá dương tính của kháng thể được sử dụng. Một số nghiên cứu trên số lượng lớn bệnh nhân LBĐHT cho thấy, chỉ khoảng 55-75% số bệnh nhân đã mắc bệnh trong thời gian dài có KTKN dương tính, trong khi ở giai đoạn mới mắc bệnh, tỷ lệ này là 95 - 98% [15]. Khoảng thời gian xảy ra sự đảo chiều huyết thanh hiện cũng chưa được xác định rõ. Trong một nghiên cứu được công bố mới đây của Acosta-Mérida, các tác giả đã theo

dõi hiệu giá KTKN ở 97 bệnh nhân LBĐHT trong thời gian 10 năm và phát hiện 17,57% số bệnh nhân đã đảo chiều huyết thanh của KTKN từ dương tính sang âm tính [139]. Nguyên nhân gây ra sự đảo chiều này hiện chưa được biết chính xác, mặc dù đã có những bằng chứng từ một vài nghiên cứu nhỏ cho thấy một phần vai trò của các tác nhân điều trị [140]. Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có thời gian mắc bệnh trung bình khá cao (5,17 ± 3,7 năm) với 35,9% mắc bệnh ≥ 6 năm, trong đó, 43,7% số bệnh nhân có sử dụng ít nhất một thuốc ức chế miễn dịch kéo dài trước đó. Điều này có thể dẫn đến sự giảm sút nồng độ của KTKN so với giai đoạn đầu mắc bệnh ở một số bệnh nhân, khiến tỷ lệ KTKN dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi là khá thấp so với kết quả của một số nghiên cứu. Bên cạnh các yếu tố thời gian mắc bệnh và thuốc điều trị, tỷ lệ dương tính của KTKN trong các nghiên cữu cũng có thể bị ảnh hưởng bởi sự lựa chọn kỹ thuật miễn dịch cũng như điểm cắt đánh giá dương tính của kháng thể. Theo nghiên cứu của tác giả Lê Hữu Doanh (2014) được thực hiện trên 166 bệnh nhân LBĐHT tại bệnh viện Da Liễu Trung ương, tỷ lệ dương tính của KTKN được phát hiện bằng kỹ thuật ELISA là 76,9%, thấp hơn rõ rệt so với khi sử dụng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp (IIF) trên tế bào HEp - 2 là 95,3% hoặc khi phối hợp cả 2 phương pháp là 96,5% [141]. Tương tự, trong nghiên cứu của Wichainun (2013), tỷ lệ bệnh nhân LBĐHT có KTKN được phát hiện bằng kỹ thuật IIF dương tính với hiệu giá ≥ 1:80 là 98%, nhưng với hiệu giá ≥ 1:160, tỷ lệ này chỉ là 90% [35]. Cuối cùng là sự khác biệt về phương pháp nghiên cứu, theo đó, một số nghiên cứu tiến cứu đã ghi nhận sự xuất hiện của KTKN tích lũy theo thời gian, do đó, kết quả thu được có thể sẽ cao hơn so với các kết quả nghiên cứu được tiến hành cắt ngang tại một thời điểm.

Về giá trị chẩn đoán LBĐHT: với tần xuất xuất hiện rất cao ở các bệnh nhân LBĐHT, KTKN đã được đưa vào các bộ tiêu chuẩn phân loại bệnh của

ACR 1997 và SLICC 2012. Sự xuất hiện của KTKN luôn là tiêu chuẩn có độ nhạy và giá trị dự báo âm tính cao nhất đối với LBĐHT.

Bảng 4.2. Giá trị chẩn đoán LBĐHT của KTKN

Tác giả/ năm	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự báo (+)	Giá trị dự báo (-)
Wichainun R (2013) [35]	98%	88 - 92%	-	-
Sridaran S (2015) [142]	100%	74,5%	10,7%	100%
Ghosh P (2007) [137]	95,3%	86,2%	-	-
Hayashi N (2001) [143]	97%	79%	-	-
Amezcua-Guerra (2015) [129]	99%	44%	63,9%	97,8%
Đặng Thu Hương (2013) [27]	98,7%	100%	100%	98,7%
Nghiên cứu của chúng tôi	85,94%	66,67%	82,71%	72,31%

Theo kết quả của một số nghiên cứu được tóm tắt trong bảng 4.2, độ nhạy của KTKN với LBĐHT thường dao động trong khoảng 97-100% và giá trị loại trừ bệnh khi KTKN âm tính là 97,8% - 100%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ nhạy và giá trị dự báo âm tính của KTKN lần lượt là 85,94% và 72,31%, tức là khá thấp so với các kết quả nghiên cứu trên. Nguyên nhân của sự khác biệt này có thể do nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ KTKN âm tính khá cao (14,1%) cùng với sự khác biệt về cách thức lựa chọn và đặc điểm của nhóm chứng.

Như đã được đề cập trong phần tổng quan tài liệu, KTKN có độ nhạy cao nhưng không đặc hiệu cho LBĐHT do có thể xuất hiện trong nhiều bệnh lý nhiễm trùng hoặc tự miễn dịch khác. Điều này được thể hiện trong kết quả của khá nhiều nghiên cứu đã được công bố trước đây, theo đó, KTKN được phát hiện có tỷ lệ dương tính khá cao trong các bệnh tự miễn dịch khác LBĐHT như trong nghiên cứu của Braun là 60% [63], Quattrocchi là 60 – 86,3% [93]… Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng phát hiện tỷ lệ dương

tính của KTKN ở nhóm chứng bệnh tự miễn lên tới 53,85% và ở nhóm chứng khỏe mạnh là 6,7% (theo bảng 3.7). Tổng hợp một số kết quả nghiên cứu đã công bố trong bảng 4.2 cho thấy, độ đặc hiệu của KTKN trong chẩn đoán LBĐHT phụ thuộc khá nhiều vào điểm cắt đánh giá dương tính của kháng thể cũng như cách lựa chọn nhóm chứng. Trong nghiên cứu của Hayashi (2001) sử dụng một hệ thống ELISA tự động, độ đặc hiệu của KTKN với LBĐHT là 79% khi sử dụng điểm cắt 0,6 và tăng lên tới 95% với điểm cắt 0,9 [143]. Việc lựa chọn một điểm cắt quá cao có thể giúp tăng độ đặc hiệu nhưng làm độ nhạy của xét nghiệm. Bên cạnh điểm cắt đánh giá dương tính, các nghiên cứu sử dụng nhóm chứng gồm những người mắc các bệnh tự miễn khác LBĐHT như nghiên cứu của Sridaran S (2015) [142], Amezcua-Guerra (2015) [129] và Ghosh P (2007) [137] đều cho thấy độ đặc hiệu khá thấp của KTKN với LBĐHT (dao động trong khoảng 44 – 86,2%). Trong khi đó, các nghiên cứu sử dụng nhóm chứng khỏe mạnh như nghiên cứu của Hayashi N (2001) [143], Wichainun R (2013) [35] và Đặng Thu Hương (2013) [27] lại cho thấy độ đặc hiệu khá cao của KTKN so với các kết quả nghiên cứu trên (dao động trong khoảng 79 – 100%). Diện tích dưới đường cong ROC đánh giá giá trị chẩn đoán LBĐHT của KTKN trong các nghiên cứu này cũng đều rất cao, trong khoảng 0,93 – 0,972. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ đặc hiệu của KTKN với LBĐHT là 93,33% khi sử dụng nhóm chứng khỏe mạnh (bảng 3.11), cao hơn rõ rệt so với độ đặc hiệu 46,15% khi sử dụng nhóm chứng mắc các bệnh tự miễn khác (bảng 3.12). Tương tự, bảng 3.14 cũng cho thấy, diện tích dưới đường cong ROC của KTKN khi dùng nhóm chứng khỏe mạnh (AUC = 0,95) cao hơn rõ rệt so với khi dùng nhóm chứng bệnh tự miễn (AUC = 0,54). Như vậy, kết quả thu được của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với các kết quả nghiên cứu đã công bố trước đây và cho thấy, sự xuất hiện của KTKN có giá trị phân biệt khá tốt giữa người bệnh LBĐHT với người khỏe

mạnh nhưng ít có khả năng phân biệt LBĐHT với các bệnh tự miễn dịch khác. Sự xuất hiện của kháng thể này không có giá trị chẩn đoán LBĐHT nếu không đi kèm với các dấu hiệu lâm sàng gợi ý bệnh.

4.2.2. Kháng thể kháng dsDNA

Về tỷ lệ dương tính ở bệnh nhân LBĐHT: không giống KTKN có xu hướng ổn định trong nhiều năm, KT kháng dsDNA thường chỉ dương tính tạm thời ở các bệnh nhân LBĐHT trong giai đoạn bệnh hoạt động mạnh, đặc biệt là những bệnh nhân có tổn thương thận.

Bảng 4.3. Tỷ lệ dương tính của KT kháng dsDNA ở bệnh nhân LBĐHT

Tác giả/ năm	n	Tỷ lệ (%)	Kỹ thuật XN
Wichainun R (2013) [35]	100	37%	IIF
Bùi Thị Hà (2011) [138]	39	76,9%	ELISA
Antico A (2010) [29]	52	82,7% 55,7% 78,8%	ELISA IIF Farr
Ighe A (2015) [11]	243	45,3%	IIF
Ungprasert P (2016) [130]	57	61%	IIF
Pons-Estel GJ (2015) [12]	733	75%	IIF
Huỳnh Phan Trúc Linh (2014) [15]	120	84,17%	ELISA
Nguyễn Văn Toàn (2011) [118]	117	82,9%	ELISA
Lê Hữu Doanh (2014) [141]	102	58,82%	ELISA
Amezcua-Guerra (2015) [129]	100	63%	IIF
Đặng Thu Hương (2013) [27]	77	84,4%	ELISA
Nghiên cứu của chúng tôi	128	64,1%	ELISA

Tổng hợp một số kết quả nghiên cứu trong bảng 4.3 cho thấy, tỷ lệ dương tính của KT kháng dsDNA ở bệnh nhân LBĐHT có sự dao động khá

lớn trong khoảng từ 37% đến 85%. Kết quả thu được của chúng tôi là 64,1% (bảng 3.7), tức là không có sự khác biệt so với các kết quả trên. Một số yếu tố đã được chứng minh có ảnh hưởng rõ rệt nhất đến tỷ lệ dương tính của KT kháng dsDNA ở bệnh nhân LBĐHT là mức độ hoạt động và tổn thương nội tạng của các đối tượng nghiên cứu, kỹ thuật xét nghiệm và điểm cắt đánh giá dương tính của kháng thể. Trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Toàn (2011), tỷ lệ dương tính của KT kháng dsDNA ở nhóm bệnh nhân LBĐHT có đợt cấp là 91,8%, trong khi ở nhóm ngoài đợt cấp tỷ lệ này chỉ là 76,5% [118]. Như vậy, tần xuất xuất hiện của KT kháng dsDNA ở bệnh nhân LBĐHT trong các nghiên cứu có xu hướng tỷ lệ thuận với mức độ hoạt động của bệnh. Một số nghiên cứu sử dụng đồng thời nhiều kỹ thuật xét nghiệm miễn dịch khác nhau để xác định KT kháng dsDNA trên cùng một nhóm bệnh nhân LBĐHT, kết quả cho thấy có sự khác biệt khá rõ rệt về độ nhạy giữa các kỹ thuật. Trong nghiên cứu của Antico (2010) trên một nhóm 52 bệnh nhân LBĐHT, tỷ lệ dương tính của KT kháng dsDNA được phát hiện bằng các kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp trên Crithidia luciliae là 55,7%, thấp hơn rõ rệt so với các kỹ thuật ELISA (82,7%) và test Farr (78,8%) [29]. Trái với những kết quả này, nghiên cứu của El-Chennawi (2009) lại cho thấy, tỷ lệ KT kháng dsDNA được phát hiện ở các bệnh nhân LBĐHT bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp là cao hơn so với bằng kỹ thuật ELISA (93,3% so với 89,3%) [144]. So sánh với một số kết quả nghiên cứu cùng sử dụng kỹ thuật ELISA như các nghiên cứu của Đặng Thu Hương [27], Nguyễn Văn Toàn [118], Huỳnh Phan Trúc Linh [15] và Antico A [29], tỷ lệ KT kháng dsDNA dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi là tương đối thấp. Nguyên nhân có thể là do số bệnh nhân có mức độ bệnh ổn định và hoạt động nhẹ trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ cao (56,2%).

Về giá trị chẩn đoán LBĐHT: kháng thể kháng dsDNA được cho là một trong những kháng thể đặc hiệu nhất với LBĐHT, sự xuất hiện của kháng thể

này đã được đưa vào cả 2 bộ tiêu chuẩn tiêu chuẩn phân loại bệnh của ACR 1997 và SLICC 2012. Độ đặc hiệu của KT kháng dsDNA trong chẩn đoán LBĐHT khá cao và thường dao động trong khoảng 95 – 100% theo kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả trong và ngoài nước như Launay (95 – 100%) [25], Ter Borg (96 – 100%) [24], Enocsson (92 – 98%) [26], Đặng Thu Hương (97%) [27], Cairns (98%) [28], González (96%) [32], Su (96 – 99%) [33], Amezcua-Guerra (97%) [129]… Cũng theo các nghiên cứu này, độ đặc hiệu của KT kháng dsDNA với LBĐHT cũng ít nhiều bị ảnh hưởng bởi kỹ thuật xét nghiệm và điểm cắt đánh giá dương tính của kháng thể. Kỹ thuật ELISA hiện được sử dụng khá rộng rãi trong các phòng xét nghiệm lâm sàng để phát hiện và đo lường nhiều loại kháng thể, trong đó có kháng dsDNA. Tuy nhiên, có khá nhiều bằng chứng cho thấy độ đặc hiệu của KT kháng dsDNA với LBĐHT có thể bị giảm sút khi được định lượng bằng kỹ thuật ELISA do kỹ thuật này có thể phát hiện nhầm cả KT kháng ssDNA đồng thời với kháng dsDNA nếu dsDNA được sử dụng làm cơ chất bị biến tính một phần, dẫn đến kết quả KT kháng dsDNA bị dương tính giả và giảm độ đặc hiệu. Trong nghiên cứu của Haugbro (2004), trên cùng một nhóm đối tượng, độ đặc hiệu của KT kháng dsDNA được định lượng bằng kỹ thuật ELISA trong chẩn đoán LBĐHT chỉ là 73%, thấp hơn rõ rệt so với độ đặc hiệu 99% khi được định lượng bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang trên Crithidia luciliae [36]. Để hạn chế những sai sót trong chẩn đoán và phân loại bệnh khi sử dụng kỹ thuật ELISA để phát hiện các tự kháng thể, bộ tiêu chuẩn phân loại bệnh của SLICC 2012 đòi hỏi nồng độ của KT kháng dsDNA nếu được định lượng bằng kỹ thuật này phải cao hơn ít nhất 2 lần so với điểm cắt đánh giá dương tính mới được coi là một tiêu chuẩn phân loại bệnh [10]. Kháng thể kháng dsDNA cũng có thể dương tính giả với kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang trên Crithidia luciliae trong một số ít trường hợp do phức hợp

lipoprotein tỷ trọng thấp và IgG gắn không đặc hiệu với thể nền của trùng roi [26]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ đặc hiệu của KT kháng dsDNA trong chẩn đoán LBĐHT là 95,65% khi sử dụng nhóm chứng chung (bảng 3.10); 93,33% khi sử dụng nhóm chứng khỏe mạnh (bảng 3.11) và 97,44% khi sử dụng nhóm chứng mắc các bệnh tự miễn khác (bảng 3.12), tức là hoàn toàn tương đồng với các kết quả nghiên cứu đã được công bố. Điều này cho thấy giá trị rất tốt của KT kháng dsDNA trong việc phân biệt giữa LBĐHT với các bệnh tự miễn dịch khác. Độ đặc hiệu tương đối thấp khi sử dụng nhóm chứng khỏe mạnh có thể là do nhóm chứng này có cỡ mẫu tương đối nhỏ và một số đối tượng trong đó có KT kháng dsDNA dương tính đơn độc. Kết quả này một lần nữa cho thấy KT kháng dsDNA có thể bị dương tính giả khi được định lượng bằng kỹ thuật ELISA.

Trái ngược với độ đặc hiệu, độ nhạy của KT kháng dsDNA trong chẩn đoán LBĐHT thường không cao và có khoảng dao động rất rộng, từ 13% theo nghiên cứu của Ter Borg (1990) [24] đến 86% theo ĐặngThu Hương (2013) [27]. Nguyên nhân có thể do tính chất dao động thường xuyên của kháng thể này trong quá trình diễn biến bệnh dẫn đến tỷ lệ KT kháng dsDNA được phát hiện dương tính không đồng đều giữa các nghiên cứu. Bên cạnh đó, việc sử dụng những kỹ thuật xét nghiệm miễn dịch có độ nhạy khác nhau để phát hiện KT kháng dsDNA trong các nghiên cứu cũng có thể là một nguyên nhân. Trong nghiên cứu của Haugbro (2004) trên 158 bệnh nhân LBĐHT có KTKN dương tính, độ nhạy của KT kháng dsDNA được phát hiện bằng kỹ thuật ELISA với LBĐHT là 79%, so với chỉ 41% khi được phát hiện bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp trên Crithidia luciliae [36]. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu của Launay 2010 [25], Ter Borg 1990 [24], Enocsson 2015 [26], Antico 2010 [29], Živković 2014 [30]… Theo đó, KT kháng dsDNA được phát hiện bằng các kỹ thuật ELISA và Farr

hầu hết đều có độ nhạy cao hơn so với bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp trên cơ chất Crithidia luciliae hoặc tế bào HEp-2 trong chẩn đoán LBĐHT. Trong nghiên cứu của chúng tôi, theo bảng 3.10 và bảng 3.11, độ nhạy của KT kháng dsDNA trong chẩn đoán LBĐHT với cả nhóm chứng mắc bệnh tự miễn và nhóm chứng khỏe mạnh đều là 64,06%, tức là nằm trong dải biến thiên của các kết quả nghiên cứu đã công bố trước đây. Tuy nhiên, kết quả này tương đối thấp so với một số nghiên cứu gần đây cùng sử dụng kỹ thuật ELISA để phát hiện KT kháng dsDNA như các nghiên cứu của Antico A 2010 [29], Živković 2014 [30], Đặng Thu Hương 2013 [27]… Nguyên nhân có thể do điểm cắt đánh giá dương tính của KT kháng dsDNA trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao so với các nghiên cứu trên (60 IU/ml), điều này giúp tăng độ đặc hiệu nhưng có thể làm giảm độ nhạy của xét nghiệm. Phân tích đường cong ROC trong biểu đồ 3.3 cho thấy, nếu hạ điểm cắt đánh giá xuống 36,74 IU/ml sẽ làm tăng độ nhạy lên 78,1%, tức là tương đồng với các kết quả nghiên cứu trên. Liên quan giữa điểm cắt đánh giá với độ nhạy và độ đặc hiệu của KT kháng dsDNA cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Derksen (2002), theo đó, khi các tác giả chọn điểm cắt đánh giá dương tính của KT kháng dsDNA được xác định bằng test Farr tương ứng với độ đặc hiệu 95% thì độ nhạy chẩn đoán là 72%. Tuy nhiên, khi chọn điểm cắt tương ứng với độ đặc hiệu là 99% thì độ nhạy chỉ là 56% [145].

Diện tích dưới đường cong ROC (AUC) cũng là một công cụ được rất nhiều tác giả sử dụng để đánh giá giá trị chẩn đoán LBĐHT của KT kháng dsDNA. Các kết quả nghiên cứu gần đây cho thấy, chỉ số này có khoảng dao động khá lớn, từ mức trung bình (0,7 đến 0,75) trong các nghiên cứu của Wasmuth JC [146], González C [32], Venner [147]… đến mức rất cao (0,88 đến 0,98) trong các nghiên cứu của Antico [29], Đặng Thu Hương [27], Yang [148], Živković V [30]… Các tác giả Wasmuth [143], Antico [29], González

[32] còn nhận thấy, trên cùng một nhóm bệnh nhân, diện tích dưới đường cong của KT kháng dsDNA cũng có sự chênh lệch rõ rệt khi được phát hiện bằng các kỹ thuật xét nghiệm khác nhau. Kết quả diện tích dưới đường cong thu được trong nghiên cứu của chúng tôi với nhóm chứng chung là 0,892; với nhóm chứng mắc bệnh tự miễn là 0,86 và với nhóm chứng khỏe mạnh là 0,93. Những kết quả này đều nằm trong dải biến thiên của các kết quả nghiên cứu đã được công bố trước đây. Như vậy, việc phân tích đường cong ROC trong các nghiên cứu đã cho thấy giá trị không hằng định của KT kháng dsDNA trong chẩn đoán LBĐHT.

4.2.3. Kháng thể kháng C1q

Về tỷ lệ dương tính ở bệnh nhân LBĐHT: các kết quả trong bảng 3.7 cho thấy, 25% số bệnh nhân trong nhóm LBĐHT của chúng tôi có KT kháng C1q dương tính ở lần khám 1. Theo những nghiên cứu đã được công bố trước đây, tỷ lệ dương tính của kháng thể này ở bệnh nhân LBĐHT có sự dao động khá lớn trong khoảng 15 – 63% (bảng 4.4). Đáng lưu ý, trong 3 nghiên cứu có cỡ mẫu lớn nhất, tỷ lệ dương tính của KT kháng C1q đều tương đối thấp và ít có sự khác biệt. Nghiên cứu của Orbai AM (2015) được thực hiện trên 308 bệnh nhân LBĐHT thuộc nhiều chủng tộc từ 15 trung tâm khác nhau của Mỹ đã phát hiện 86 trường hợp (28%) có KT kháng C1q dương tính bằng kỹ thuật ELISA, trong đó, tần xuất xuất hiện của KT kháng C1q ở người da vàng cao hơn so với người da trắng và da đen [61]. Một nghiên cứu trước đó của Mok CC (2010) được thực hiện trên 245 bệnh nhân LBĐHT tại Hong Kong chỉ phát hiện 21% trường hợp có KT kháng C1q dương tính [44]. Tương tự, trong nghiên cứu của Julkunen H (2012) tại Phần Lan, tỷ lệ dương tính của KT kháng C1q trong LBĐHT được phát hiện bằng các kit ELISA khác nhau cũng chỉ là 17 – 18% [49]. Như vậy, kết quả thu được của chúng tôi khá tương đồng với các kết quả nghiên cứu này.

Bảng 4.4. Tỷ lệ dương tính của KT kháng C1q ở bệnh nhân LBĐHT

Tác giả/ năm	Cỡ mẫu	Điểm cắt dương tính (IU/ml)	Tỷ lệ KT kháng C1q (%)
Orbai AM (2015) [61]	308	16 AU/ml	28%
Mok CC (2010) [44]	245	20 RU/ml	21%
Julkunen H (2012) [49]	223	10 / 15 IU/ml	17-18%
Oelzner P (2003) [73]	79	30 U/ml	49%
Pradhan V (2012) [74]	60	50 μg/ml	58,3%
Zhang CQ (2012) [75]	90	30 RU/ml	50%
Trad B (2013) [149]	98	20 U/ml	54,1%
Katsumata Y (2011) [68]	126	15 U/ml	62,7%
Braun A (2007) [63]	78	20 U/ml	50%
Chi S (2015) [46]	95	16 AU/ml	52,6%
Moura CG (2009) [71]	81	20 U/ml	39,5%
Mosca M (2006) [150]	68	18% chứng (+)	62%
Jesus AA (2012) [67]	67	20 U/ml	20%
Živković V (2014) [30]	85	10 U/ml	31,76%
Nghiên cứu của chúng tôi	128	10 IU/ml	25%

Tuy nhiên, trái với những kết quả trên, khá nhiều nghiên cứu khác lại ghi nhận tỷ lệ dương tính của KT kháng C1q trong LBĐHT ở mức cao > 50% [68],[150]. Sự khác biệt khá lớn giữa các kết quả nghiên cứu trên có thể là do sự khác nhau về chủng tộc, đặc điểm tổn thương nội tạng của quần thể bệnh nhân nghiên cứu, kỹ thuật xét nghiệm sử dụng để định lượng KT kháng C1q và điểm cắt đánh giá dương tính của kháng thể. Nghiên cứu của Julkunen H (2012) sử dụng hệ thống xét nghiệm ELISA của hãng Orgentec với điểm cắt đánh giá dương tính của KT kháng C1q tương tự nghiên cứu của chúng tôi,

kết quả thu được về tỷ lệ dương tính của KT kháng C1q cũng hoàn toàn tương đồng với kết quả của chúng tôi [49].

Về giá trị chẩn đoán LBĐHT: Phân tích đường cong ROC trong biểu đồ 3.3 cho thấy, KT kháng C1q ít có giá trị trong chẩn đoán và phân loại LBĐHT với diện tích dưới đường cong chỉ là 0,676; thấp nhất trong số các kháng thể được khảo sát. Độ nhạy của KT kháng C1q với LBĐHT chỉ là 25% với cả nhóm chứng bệnh tự miễn và nhóm chứng khỏe mạnh, cũng là thấp nhất trong số các kháng thể nghiên cứu. Tỷ lệ dương tính thấp và không ổn định ở các bệnh nhân LBĐHT có thể là nguyên nhân chính làm giảm độ nhạy của kháng thể này trong chẩn đoán bệnh. Ở nhóm bệnh nhân LBĐHT trong nghiên cứu của chúng tôi, 38,28% có ít nhất một lần KT kháng C1q dương tính trong quá trình theo dõi so với chỉ 25% ở lần khám 1. Điều này cho thấy tính chất dao động rõ rệt của KT kháng C1q trong quá trình diễn biến bệnh. Độ nhạy thấp của KT kháng C1q với LBĐHT cũng đã được khẳng định trong nghiên cứu của nhiều tác giả nước ngoài như Orbai AM (28%) [61], Chi S (52,63%) [46], Trad B (54,08%) [149], Katsumata Y (63%) [68], Braun A (50%) [63], Jesus AA (21%) [67]... Trái với độ nhạy rất thấp, chúng tôi phát hiện độ đặc hiệu của KT kháng C1q với LBĐHT lên tới 100%, tương tự một số kết quả nghiên cứu đã được công bố trước đây. Jesus AA (2012) nghiên cứu 67 bệnh nhân LBĐHT tuổi thanh thiếu niên và nhóm chứng gồm 34 người khỏe mạnh, kết quả cũng cho thấy độ đặc hiệu 100% của KT kháng C1q với LBĐHT [67]. Tương tự, nghiên cứu của Chi S (2015) cũng phát hiện độ đặc hiệu của KT kháng C1q với LBĐHT là 94,6% [46]. Tuy nhiên, không giống những kết quả này, nhiều nghiên cứu khác lại cho thấy độ đặc hiệu khá thấp của KT kháng C1q với LBĐHT khi sử dụng nhóm chứng gồm những người mắc các bệnh tự miễn dịch khác, như nghiên cứu Orbai AM. (87%) [61], Trad B (92,5%) [149], Katsumata Y (90%) [68], Braun A (72,6%) [63]… Nguyên nhân của sự khác

biệt giữa kết quả của chúng tôi với các kết quả này có thể một phần là do sự khác biệt của thành phần bệnh lý trong nhóm chứng. Nhóm chứng mắc bệnh tự miễn trong nghiên cứu của chúng tôi không bao gồm các bệnh lý thường có sự xuất hiện của KT kháng C1q như mày đay viêm mạch giảm bổ thể, hội chứng Felty, viêm khớp dạng thấp, hội chứng Sjogren, bệnh mô liên kết hỗn hợp, viêm cầu thận IgA, viêm cầu thận màng… [151]. Do đó, có thể tỷ lệ dương tính của thấp của KT kháng C1q ở nhóm chứng đã làm tăng độ đặc hiệu của kháng thể này trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu có tỷ lệ dương tính khá cao của KT kháng C1q ở nhóm chứng. Bên cạnh đó, việc sử dụng những điểm cắt đánh giá dương tính khác nhau của KT kháng C1q trong các nghiên cứu cũng có thể một nguyên nhân góp phần giải thích cho sự chênh lệch về độ đặc hiệu của kháng thể này giữa các nghiên cứu. Phân tích đường cong ROC trong biểu đồ 3.3, khi hạ điểm cắt đánh giá của KT kháng C1q xuống mức 4,3 IU/ml thì độ đặc hiệu chỉ là 82,9%.

4.2.4. Kháng thể kháng nucleosome (KT kháng Nucl)

Về tỷ lệ dương tính ở bệnh nhân LBĐHT: trong phần lớn các nghiên cứu đã được công bố, KT kháng Nucl đều được phát hiện và định lượng bằng kỹ thuật ELISA với chuẩn đánh giá dương tính là 20 IU/ml. Tuy vậy, các kết quả tổng hợp trong bảng 4.5 vẫn cho thấy có sự chênh lệch khá lớn giữa các nghiên cứu về tỷ lệ dương tính của KT kháng Nucl ở bệnh nhân LBĐHT, với khoảng dao động rộng từ 45% đến 100%. Trong số này, hai nghiên cứu có cỡ mẫu lớn nhất là của Yang J (2015) [152] với 1699 bệnh nhân và Sui M (2013) [153] với 589 bệnh nhân được thực hiện ở Trung Quốc đều cho thấy tỷ lệ xuất hiện khá thấp của KT kháng Nucl trong LBĐHT (48,44% và 51,95%). Trong khi đó, hầu hết các nghiên cứu được thực hiện ở người da trắng như các nghiên cứu của Živković [30], Simón [34], Ghirardello [40], Půtová [95]… lại đều cho những kết quả khá cao (65% - 100%).

Bảng 4.5. Tỷ lệ dương tính của KT kháng Nucl ở bệnh nhân LBĐHT

Tác giả/ năm	LBĐHT chung		LBĐHT có KT kháng dsDNA (-)	
	n	*Tỷ lệ KT kháng Nucl (%)*	*n*	*Tỷ lệ KT kháng Nucl (%)*
Đặng Thu Hương (2015) [27]	77	90,9%	-	-
Mok CC (2010) [44]	245	44%	-	-
Düzgün N (2007) [39]	131	54,9%	67	31,4%
Půtová I (2007) [95]	74	72,3%	-	-
Ghirardello A (2004) [40]	87	86,1%	-	-
Braun A (2007) [63]	78	64,1%	-	-
Saisoong S (2006) [48]	65	52,3%	34	47,1%
Yang J (2015) [152]	1699	48,44%	-	-
Živković V (2014) [30]	85	75,29%	-	-
Simón JA (2004) [34]	73	100%	27	100%
Saigal R (2013) [31]	40	47,5%	-	-
Samy H (2010) [154]	200	69%	73	30,1%
Min DJ (2002) [88]	129	76%	25	60%
Su Y (2007) [33]	233	61,8%	125	51,2%
Sui M (2013) [153]	589	51,95%	-	-
Haddouk (2005) [155]	84	78,6%	21	23,8%
Nghiên cứu của chúng tôi	128	81,3%%	46	58,7%

Bên cạnh đó, KT kháng Nucl cũng được chứng minh là có mối liên quan tỷ lệ thuận với mức độ hoạt động của bệnh. Do đó, sự chênh lệch về tần xuất xuất hiện của KT kháng Nucl ở bệnh nhân LBĐHT giữa các nghiên cứu có thể được giải thích là do sự khác biệt của các nhóm đối tượng nghiên cứu về mức độ hoạt động của bệnh cũng như yếu tố chủng tộc, cùng với độ nhạy

khác nhau của các hệ thống xét nghiệm ELISA được sử dụng. Tỷ lệ dương tính của KT kháng Nucl ở bệnh nhân LBĐHT trong nghiên cứu của chúng tôi là 81,3% (bảng 3.7), hoàn toàn nằm trong dải biến thiên của các kết quả nghiên cứu đã được công bố.

Mối liên quan giữa KT kháng dsDNA và kháng Nucl trong LBĐHT cũng là vấn đề được nhiều tác giả quan tâm nghiên cứu. Kháng thể kháng dsDNA là một dấu ấn sinh học rất quan trọng trong chẩn đoán LBĐHT, tuy nhiên, kháng thể này có tỷ lệ xuất hiện không cao và dao động thường xuyên, một số bệnh nhân không có kháng thể này trong suốt quá trình diễn biến bệnh. Do đó, việc tìm kiếm những kháng thể có thể thay thế kháng dsDNA trong chẩn đoán và theo dõi hoạt tính bệnh khi kháng thể này vắng mặt là điều cần thiết. Tổng hợp một số kết quả nghiên cứu trong bảng 4.5 cho thấy, 30 – 60% bệnh nhân LBĐHT âm tính với kháng dsDNA vẫn có sự xuất hiện của KT kháng Nucl trong huyết thanh, riêng trong nghiên cứu của Simón (2004), tỷ lệ này là 100% [34]. Đối với nhóm bệnh nhân LBĐHT có KT kháng dsDNA âm tính kéo dài nhiều năm, 60% vẫn dương tính với KT kháng Nucl theo nghiên cứu của Min (2002) [88]. Nghiên cứu của chúng tôi tìm thấy tỷ lệ dương tính của KT kháng Nucl ở nhóm bệnh nhân âm tính với KT kháng dsDNA là 58,7%, kết quả này hoàn toàn tương đồng với các kết quả nghiên cứu đã được công bố trước đây. Điều này cho thấy, KT kháng Nucl có thể là sự thay thế thích hợp cho vai trò KT kháng dsDNA khi kháng thể này vắng mặt.

Về giá trị chẩn đoán LBĐHT: kháng thể kháng Nucl được chứng minh là một trong những kháng thể có độ đặc hiệu cao nhất với LBĐHT, dao động trong khoảng 90 – 100% theo một số kết quả nghiên cứu đã được công bố trước đây, như các nghiên cứu của Saisoong (2006) – 100% [48], Ghirardello (2004) – 95% [40], Bardin (2009) – 98% [97], Tikly (2007) – 94% [96], Putová (2007) – 91% [95], Navarra (2010) – 100% [100], Pradhan (2010) –

100% [74], Živković (2014) – 97% [30]… Đáng lưu ý là nguồn gốc kháng nguyên nucleosome được sử dụng trong quá trình xét nghiệm có ảnh hưởng khá rõ đến độ đặc hiệu của KT kháng Nucl đối với LBĐHT. Theo nghiên cứu của González (2004), KT kháng Nucl được phát hiện bởi những kháng nguyên nucleosome có nguồn gốc từ histone người tái tổ hợp có độ đặc hiệu cao hơn rõ rệt so với các kháng thể được phát hiện từ kháng nguyên có nguồn gốc tuyến ức bê [74]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ đặc hiệu của KT kháng Nucl với LBĐHT theo bảng 3.10 là 98,7%, tức là hoàn toàn tương đồng với các kết quả trên. So sánh với KT kháng dsDNA, chúng tôi nhận thấy KT kháng Nucl có độ đặc hiệu tương đương khi dùng nhóm chứng mắc bệnh tự miễn (97,44%) và cao hơn khi dùng nhóm chứng khỏe mạnh (100% so với 93,3%). Việc so sánh giá trị chẩn đoán LBĐHT giữa KT kháng dsDNA và kháng Nucl cũng đã được thực hiện trong khá nhiều nghiên cứu trước đây. Phân tích tổng hợp dữ liệu từ 33 nghiên cứu khác nhau với tổng số 3191 bệnh nhân LBĐHT và 5529 người trong nhóm chứng có so sánh 2 KT kháng Nucl và kháng dsDNA trong vai trò chẩn đoán LBĐHT cho thấy, độ đặc hiệu của 2 kháng thể này với LBĐHT lần lượt là 94,9% và 94,2%, tức là không có sự khác biệt đáng kể [89]. Trong cơ chế bệnh sinh của LBĐHT, sự rối loạn điều hòa quá trình tự chết của tế bào hoặc giảm khả năng loại bỏ tế bào chết của các đại thực bào được cho là nguyên nhân chính dẫn đến sự hình thành của các tự kháng nguyên liên quan với các cấu trúc của tế bào tự chết theo chương trình như chromatin, nucleosome, Ro, La, ribonucleoprotein, kháng nguyên Smith, phospholipid… Trong số này, nucleosome được cho là tự kháng nguyên có vai trò quan trọng nhất, nó được hình thành từ sự phân tách chromatin bởi các enzyme endonucleases và là tác nhân kích thích sản xuất ra cả 2 KT kháng dsDNA và kháng Nucl. Như vậy, nguồn gốc kháng nguyên chung trong cơ chế bệnh sinh của LBĐHT có thể là nguyên nhân chính giải thích cho sự tương đồng về độ đặc hiệu của 2 kháng thể này.

Trái với độ đặc hiệu khá cao và hằng định, độ nhạy của KT kháng Nucl trong chẩn đoán LBĐHT lại có sự chênh lệch khá lớn giữa các nghiên cứu, từ mức 30 – 32% trong các nghiên cứu của Julkunen (2005) [156] và Hernández (2004) [38] đến mức 88 – 90% như trong các nghiên cứu của Pradhan (2010) [74] và Shabana (2009) [98]. Nguyên nhân của sự khác biệt này có thể được giải thích là do sự khác nhau giữa các nghiên cứu trong cách lựa chọn đối tượng nghiên cứu, chế phẩm nucleosome được dùng làm kháng nguyên và cách thiết kế nghiên cứu. Để có được đánh giá tổng quát nhất về độ nhạy của KT kháng Nucl trong chẩn đoán LBĐHT, Bizzaro (2012) đã tiến hành phân tích các dữ liệu được trộn từ 44 nghiên cứu khác nhau với tổng số 4239 bệnh nhân LBĐHT và 6667 đối tượng trong nhóm chứng, kết quả cho thấy, độ nhạy chung của KT kháng Nucl với LBĐHT là 61% [89]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ nhạy của KT kháng Nucl với cả nhóm chứng khỏe mạnh và nhóm chứng mắc bệnh tự miễn đều là 81,25% (bảng 3.11 và 3.12), cao hơn rõ rệt so với KT kháng dsDNA (64,06%). Kết quả tương tự cũng đã được ghi nhận trong các nghiên cứu có so sánh đối đầu giữa 2 kháng thể trong vai trò chẩn đoán LBĐHT đã được công bố trước đây như nghiên cứu của Saigal (47,5% so với 37,5%) [31], Simón (93% so với 71%) [34], Su (61,8% so với 46,4%) [33]… Báo cáo của Bizzaro phân tích tổng hợp dữ liệu từ 33 nghiên cứu khác nhau có so sánh đối đầu giữa KT kháng Nucl và kháng dsDNA cho thấy, KT kháng Nucl có độ nhạy chung với LBĐHT là 59,9%, cao hơn rõ rệt so với độ nhạy của kháng dsDNA là 52,4% [89]. Nguyên nhân của sự khác biệt về độ nhạy giữa 2 kháng thể được cho là do KT kháng Nucl có tỷ lệ dương tính ở bệnh nhân LBĐHT cao hơn so với kháng dsDNA và xuất hiện sớm hơn trong quá trình diễn biến của bệnh.

Đánh giá giá trị chẩn đoán LBĐHT qua phân tích đường cong ROC, bảng 3.13 cho thấy, KT kháng Nucl có giá trị rất tốt với diện tích dưới đường

cong (AUC) là 0,911; tương đương KT kháng dsDNA với AUC = 0,89 (p = 0,45). Một số nghiên cứu trước đây cũng cho thấy, KT kháng Nucl có giá trị tương đương hoặc tốt hơn kháng dsDNA trong chẩn đoán LBĐHT qua phân tích đường cong ROC như các nghiên cứu của Đặng Thu Hương (2013) (AUC của 2 kháng thể lần lượt là 0,979 và 0,978) [27], González (2004) (0,898 và 0,725) [74], Živković (2014) (0,934 và 0,916) [30]… Độ đặc hiệu tương đương nhưng độ nhạy tốt hơn với LBĐHT có thể là yếu tố quan trọng nhất làm tăng giá trị chẩn đoán bệnh của KT kháng Nucl so với kháng dsDNA.

4.3. Về liên quan giữa các kháng thể với biểu hiện lâm sàng và mức độ hoạt động của LBĐHT

4.3.1. Kháng thể kháng nhân (KTKN)

Những nghiên cứu trước đây sử dụng các kỹ thuật xét nghiệm miễn dịch có tính chất định tính hoặc bán định lượng như miễn dịch huỳnh quang, miễn dịch phóng xạ để xác định KTKN ở bệnh nhân LBĐHT đã không tìm thấy sự dao động về hiệu giá cũng như mối liên quan giữa kháng thể này với mức độ hoạt động hay bất kỳ biểu hiện lâm sàng nào của bệnh. Tuy nhiên, một vài nghiên cứu gần đây sử dụng kỹ thuật có tính chất định lượng để phát hiện và đo lường KTKN đã cho thấy ít nhiều mối liên quan giữa nồng độ kháng thể này với hoạt tính và một số biểu hiện lâm sàng của bệnh. Nghiên cứu của Paz (2007) tiến hành định lượng KTKN bằng kỹ thuật ELISA trên 85 mẫu huyết thanh được lấy từ 71 bệnh nhân LBĐHT và so sánh với điểm SLEDAI. Kết quả cho thấy, nồng độ của KTKN trong huyết thanh ở nhóm bệnh nhân có điểm SLEDAI $\geq$ 6 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm có điểm SLEDAI < 6 (p = 0,004). Ngoài ra, nồng độ cao của KTKN cũng liên quan khá rõ với sự xuất hiện của kháng thể kháng dsDNA (p < 0,001), giảm bổ thể (p < 0,001), đái mủ (p < 0,011), đau khớp (p = 0,019) và ban đỏ mới nổi (p = 0,019) [21]. Tương tự, nghiên cứu của Huỳnh Phan Phúc Linh (2014) cũng

tìm thấy mối liên quan giữa sự xuất hiện của KTKN với các biểu hiện rụng tóc, ban đỏ và protein niệu ở bệnh nhân LBĐHT [15]. Trong một nghiên cứu khác, Nguyen CP (1988) đã tiến hành xác định KTKN trên 550 mẫu huyết thanh được lấy từ các bệnh nhân LBĐHT đang hoạt động (311 mẫu) hoặc ổn định (239 mẫu). Kết quả cho thấy, tỷ lệ dương tính của KTKN ở nhóm bệnh hoạt động là 94,7%, cao hơn có ý nghĩa so với ở nhóm bệnh ổn định là 87,9% [157]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thu được một số kết quả khá tương đồng với các nghiên cứu trên về các mối liên quan lâm sàng của KTKN. Các bảng 3.15 và 3.19 cho thấy, KTKN dương tính (≥ 1,2 OD) liên quan có ý nghĩa thống kê với sự xuất hiện của giảm bổ thể ($p < 0,0001$), KT kháng dsDNA ($p < 0,0001$), kháng C1q ($p = 0,012$) và kháng Nucl ($p < 0,0001$). Nồng độ trung bình và tỷ lệ dương tính của KTKN ở nhóm bệnh hoạt động cũng đều cao hơn rõ rệt so với nhóm bệnh hoạt động nhẹ hoặc ổn định lần lượt với $p = 0,004$ và $p < 0,001$ (bảng 3.21), tần xuất xuất hiện của KTKN ở nhóm có đợt cấp thận cũng cao hơn so với nhóm không có đợt cấp thận với $p = 0,017$ (bảng 3.27). Như vậy, nồng độ KTKN không hoàn toàn cố định mà ít nhiều có sự dao động theo mức độ hoạt động của bệnh. Tuy nhiên, cần có thêm các nghiên cứu với những bằng chứng đáng tin cậy hơn để có thể xác định được vai trò của KTKN trong việc theo dõi hoạt tính LBĐHT thay vì chỉ đơn thuần là một tiêu chuẩn phân loại và chẩn đoán bệnh.

4.3.2. Kháng thể kháng dsDNA

Về mối liên quan với các biểu hiện lâm sàng và CLS của LBĐHT: theo một số kết quả nghiên cứu được tổng hợp trong bảng 4.6, KT kháng dsDNA dương tính ở bệnh nhân LBĐHT có liên quan với khá nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau của bệnh, trong đó, gặp nhiều nhất là các biểu hiện tổn thương ngoài da, giảm bạch cầu, giảm bổ thể, các tự kháng thể khác và đặc biệt là tổn thương thận. Tương đồng với các kết quả này, chúng tôi cũng đã tìm thấy mối

liên quan có ý nghĩa thống kê giữa KT kháng dsDNA với các biểu hiện tổn thương da lupus cấp/ bán cấp hoặc mạn tính, giảm bạch cầu, giảm bổ thể và sự dương tính của các tự kháng thể khác.

Bảng 4.6. Liên quan lâm sàng của KT kháng dsDNA trong một số nghiên cứu

Tác giả/ năm	n	Liên quan lâm sàng
Mosca M (2006) [150]	68	Viêm khớp ($p < 0,05$), giảm BC ($p < 0,01$), giảm C3 bổ thể ($p < 0,01$), tổn thương thận ($p < 0,05$)
Tang X (2010) [158]	917	Tổn thương thận ($p = 0,006$; OR= 1,56), giảm BC ($p < 0,001$; OR=2,14), thiếu máu ($p < 0,001$; OR=1,74)
Artim-Esen B (2014) [159]	852	Tổn thương thận
Atta AM (2009) [160]	84	Giảm C3 ($p < 0,01$); giảm C4 ($p < 0,001$). Không liên quan với tổn thương thận.
Fabrizio C (2015) [161]	393	Tổn thương thận ($p = 0,001$), giảm C4 ($p = 0,005$), giảm tỷ lệ viêm thanh mạc ($p < 0,0001$).
Neogi T (2006) [162]	550	Farr: viêm mạch, tổn thương thận ELISA: không liên quan tổn thương thận.
Andrejevic S (2013) [163]	99	Tổn thương thận ($p = 0,045$)
Lê Hữu Doanh (2014) [141]	172	Tổn thương thận ($p = 0,03$)
Huỳnh Phan Trúc Linh (2014) [15]	120	Tổn thương da ($p < 0,05$), giảm bổ thể ($p<0,05$), tổn thương thận ($p < 0,01$).
Nghiên cứu của chúng tôi	128	Tổn thương da lupus cấp/ bán cấp ($p = 0,0056$); tổn thương da lupus mạn tính ($p = 0,0073$); giảm BC ($p < 0,0001$); giảm bổ thể ($p < 0,0001$); KTKN ($p < 0,0001$); KT kháng C1q ($p = 0,0005$); kháng Nucl ($p < 0,0001$).

Tuy nhiên, trái với nhận định của nhiều tác giả khác về mối liên quan giữa KT kháng dsDNA với tổn thương thận lupus, nghiên cứu của chúng tôi lại không cho thấy mối liên quan này (p = 0,54). Độ nhạy, độ đặc hiệu của KT kháng dsDNA với tổn thương thận lupus đều khá thấp (62,59% và 40,94%), giá trị dự báo tổn thương thận qua phân tích đường cong ROC cũng ở mức rất kém (AUC = 0,601) (bảng 3.20). Trước đây, KT kháng dsDNA được cho là tác nhân có vai trò quan trọng trong cơ chế sinh bệnh học của tổn thương thận lupus do kháng thể này được tìm thấy ở tổ chức thận của một số bệnh nhân LBĐHT có viêm cầu thận, cùng với những bằng chứng lâm sàng từ nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa KT kháng dsDNA với tổn thương thận lupus. Tuy nhiên, khá nhiều nghiên cứu gần đây đã không tìm thấy mối liên quan này, từ đó, đặt ra những nghi ngờ về vai trò gây bệnh của KT kháng dsDNA. Trong các nghiên cứu của Pradhan (2010) [164] và Samy (2010) [154], tỷ lệ dương tính của KT kháng dsDNA là không khác biệt giữa nhóm có và không có tổn thương thận, lần lượt với p > 0,05 và p = 0,203. Một nghiên cứu khác của Atta (2009) được thực hiện trên 84 bệnh nhân LBĐHT người Brazil cũng đã không tìm thấy mối liên quan giữa bất kỳ isotype nào của KT kháng dsDNA (được phát hiện bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp) với tổn thương thận lupus [160]. Song song với các bằng chứng về lâm sàng, nghiên cứu của Mannik (2003) cũng tìm thấy, KT kháng dsDNA chỉ là một trong số 6 loại kháng thể khác nhau được tách rửa từ tổ chức thận của các bệnh nhân LBĐHT tử vong có viêm cầu thận. Bên cạnh đó, chỉ có 6/25 mẫu bệnh phẩm thận được phát hiện có KT kháng dsDNA. Các tác giả kết luận rằng kháng thể này có thể không có vai trò gây bệnh đối với tổn thương thận lupus [165]. Bruschi M (2014) cũng tìm thấy rất nhiều loại tự kháng thể với 12 đích tác động khác nhau ở tổ chức thận được sinh thiết từ các bệnh nhân viêm cầu thận lupus, trong đó, α-enolase và annexin

A1 là những kháng nguyên đích thường gặp nhất. Tự kháng thể kháng lại các kháng nguyên này được tìm thấy với hiệu giá cao trong huyết thanh cùng với các KT kháng dsDNA và kháng C1q. 50% mẫu tổ chức thận sinh thiết không phát hiện được kháng thể kháng dsDNA trong dịch tách rửa. Như vậy, ở những bệnh nhân này, KT kháng dsDNA có thể không có vai trò khởi phát đối với tổn thương viêm cầu thận lupus [166]. Nghiên cứu trên chuột thí nghiệm NZM2328 cũng phát hiện nhiều con chuột cái bị viêm cầu thận gây ra do phức hợp miễn dịch và suy thận giai đoạn cuối dù có nồng độ kháng dsDNA rất thấp trong huyết thanh [167]. Mối liên quan không hằng định giữa KT kháng dsDNA với tổn thương thận lupus trong các nghiên cứu có thể được giải thích là do tính hỗn tạp và vai trò gây bệnh không đồng nhất của các KT kháng dsDNA. Một số đặc tính của kháng thể như ái lực với kháng nguyên, điểm đẳng điện, isotype, khả năng cố định bổ thể… đã được xác định có thể ảnh hưởng đến khả năng gây bệnh đối với tổ chức thận. Những đặc tính này có thể khác nhau giữa các cá thể hoặc thay đổi theo thời gian trên cùng một cá thể. Bên cạnh đó, giá trị khác nhau của các kỹ thuật xét nghiệm được sử dụng để phát hiện kháng thể cũng có thể là một nguyên nhân góp phần. Trong nghiên cứu của Heidenreich U (2009), KT kháng dsDNA được phát hiện bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp có độ nhạy với viêm cầu thận lupus là 66,7%, thấp hơn so với khi phát hiện bằng kỹ thuật ELISA là 79,5% [168]. Trong khi đó, nghiên cứu của Andrejevic S (2013) chỉ ra rằng, chỉ KT kháng dsDNA được phát hiện bằng kỹ thuật ELISA có liên quan với tổn thương thận ($p = 0,045$), đặc biệt là các kháng thể IgG ái lực cao, trong khi kháng thể được phát hiện bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang lại không có mối liên quan này [163]. Nghiên cứu của Neogi T (2006) cũng cho thấy ảnh hưởng tương tự của kỹ thuật xét nghiệm, theo đó, KT kháng dsDNA được phát hiện bằng test Farr có liên quan với sự xuất hiện của tổn thương thận

lupus, nhưng khi sử dụng kỹ thuật ELISA lại không tìm thấy mối liên quan này [162]. So sánh các isotype khác nhau của KT kháng dsDNA, Villalta D (2013) nhận thấy, nồng độ của kháng thể IgM kháng dsDNA ở bệnh nhân LBĐHT có tương quan tỷ lệ nghịch với tổn thương thận và các thông số chỉ điểm tổn thương thận [169]. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Atta AM (2009), theo đó, tỷ lệ viêm cầu thận giảm rõ rệt ở các bệnh nhân LBĐHT có kháng thể IgM kháng dsDNA [160]. Những kết quả này cho thấy, trái với isotype IgG ái lực cao của KT kháng dsDNA có khả năng gây bệnh, isotype IgM lại có tác dụng bảo vệ thận, tránh nguy cơ viêm cầu thận ở bệnh nhân LBĐHT.

Bên cạnh tổn thương thận, nhiều nghiên cứu còn cho thấy mối liên quan khá rõ rệt giữa KT kháng dsDNA với tình trạng giảm bổ thể ở bệnh nhân LBĐHT. Trong nghiên cứu của Atta AM (2009), nhóm bệnh nhân với KT kháng dsDNA dương tính có tỷ lệ giảm C3 và C4 bổ thể đều cao hơn rõ rệt so với nhóm bệnh nhân có kháng thể này âm tính, lần lượt với $p < 0,01$ và $p < 0,001$ [160]. Tương đồng với các kết quả này, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có giảm ít nhất một thành phần bổ thể ở nhóm có KT kháng dsDNA dương tính cao hơn rõ rệt so với nhóm có kháng thể này âm tính (OR = 3,27; $p < 0,0001$) (bảng 3.16). Nồng độ KT kháng dsDNA cũng có mối tương quan nghịch khá chặt chẽ với nồng độ của cả C3 và C4 bổ thể (biểu đồ 3.4). Các bằng chứng lâm sàng khác về mối liên quan giữa KT kháng dsDNA và bổ thể ở bệnh nhân LBĐHT cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu của Fabrizio C (2015) [161], Mosca (2006) [150], Linnik (2005) [53], Cui (2010) [170]… Giải thích cho mối liên quan này, các nghiên cứu về quá trình sinh bệnh học của LBĐHT đã cho thấy, hệ thống bổ thể có thể tác động trực tiếp lên quá trình sản sinh KT kháng dsDNA thông qua 2 cơ chế chủ yếu là loại bỏ phức hợp miễn dịch và điều hòa hoạt động của các tế bào lympho B.

Quá trình loại bỏ phức hợp miễn dịch với sự tham gia hết sức quan trọng của hệ thống bổ thể không chỉ ngăn chặn các phức hợp miễn dịch tấn công tổ chức và giải phóng IFN-α mà còn giúp ngăn ngừa sản xuất KT kháng dsDNA nhờ loại bỏ được các cấu trúc kháng nguyên nhân là nguồn gốc sản sinh ra kháng thể này. Khi nồng độ bổ thể bị giảm, quá trình loại bỏ phức hợp miễn dịch thiếu hiệu quả sẽ có thể dẫn đến sự gia tăng nồng độ của KT kháng dsDNA. Bên cạnh đó, các sản phẩm thoái giáng của hệ thống bổ thể được gắn đồng hóa trị với kháng nguyên có thể liên kết với các thụ thể tế bào B đặc hiệu kháng nguyên và làm giảm ngưỡng kích thích của các tế bào này. Sự hoạt hóa bất thường của các tế bào lympho B tự phản ứng có thể là guồn gốc sản sinh ra các tự kháng thể, trong đó có KT kháng dsDNA [171].

Về mối liên quan với mức độ hoạt động của bệnh: Mối liên quan thuận giữa tỷ lệ và nồng độ KT kháng dsDNA với mức độ hoạt động của LBĐHT đã được phát hiện bởi khá nhiều tác giả trong và ngoài nước. Theo các nghiên cứu của Nagy G (2000) [48] và Kokuina E (2014) [172], nồng độ trung bình của KT kháng dsDNA ở nhóm bệnh nhân LBĐHT hoạt động được định lượng bằng các phương pháp khác nhau đều cao hơn rõ rệt so với nhóm bệnh ổn định. Tương tự, trong nghiên cứu của Saisoong S (2006), tỷ lệ dương tính của KT kháng dsDNA được phát hiện bằng kỹ thuật ELISA ở nhóm bệnh hoạt động (điểm SLEDAI > 5) cũng cao hơn so với nhóm bệnh ổn định với $p < 0,01$ [48]. Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh bằng chỉ số ECLAM, Samy (2010) nhận thấy tỷ lệ dương tính của KT kháng dsDNA ở nhóm bệnh nhân có chỉ số ECLAM ≥ 5 (71,7%) cao hơn rõ rệt so với ở nhóm có chỉ số ECLAM < 5 (31,7%), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$ [154]. Đáng lưu ý là mối liên quan giữa KT kháng dsDNA với mức độ hoạt động của LBĐHT cũng có sự khác biệt không nhỏ khi kháng thể được định lượng bằng các kỹ thuật khác nhau. Trong nghiên cứu của Cui (2010), diện tích dưới

đường cong ROC đánh giá khả năng phân biệt giữa LBĐHT ổn định và hoạt động của KT kháng dsDNA là 0,901 khi được định lượng bằng kỹ thuật ELISA, so với chỉ 0,65 khi sử dụng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp. Độ nhạy và độ đặc hiệu của kháng thể này trong phân biệt hoạt tính bệnh khi được định lượng bằng kỹ thuật ELISA cũng tốt hơn so với khi dùng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang [170]. Tương tự, trong nghiên cứu của Venner (2013), điểm SLEDAI trung bình chỉ có sự khác biệt giữa nhóm có KT kháng dsDNA dương tính và âm tính khi kháng thể này được phát hiện bằng hệ thống multiplex immunoassay (p = 0,0006), sự khác biệt không được tìm thấy khi sử dụng test Farr [147]. Khá tương đồng với các kết quả trên, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ dương tính và nồng độ trung bình của KT kháng dsDNA đều tăng dần theo mức độ hoạt động của bệnh. Sự khác biệt của nồng độ KT kháng dsDNA trung bình giữa các nhóm bệnh hoạt động mạnh và nhóm bệnh ổn định/hoạt động nhẹ với nhóm hoạt động trung bình đều có ý nghĩa thống kê lần lượt với p = 0,0012 và p = 0,00008. Tỷ lệ dương tính của KT kháng dsDNA ở nhóm bệnh hoạt động trung bình cũng cao hơn so với nhóm bệnh ổn định/hoạt động nhẹ với p = 0,018 (bảng 3.21). Hệ số tương quan giữa nồng độ KT kháng dsDNA với điểm SLEDAI của chúng tôi là 0,56 (biểu đồ 3.6), hoàn toàn nằm trong dải biến thiên từ 0,29 - 0,616 của các kết quả nghiên cứu đã được công bố trước đây [27],[30],[48],[48],[172]. Cùng với mức độ hoạt động của bệnh, nhiều nghiên cứu cũng cho thấy mối liên quan giữa sự thay đổi nồng độ KT kháng dsDNA với sự xuất hiện đợt cấp của LBĐHT. Theo dõi định kỳ nồng độ KT kháng dsDNA ở bệnh nhân LBĐHT, các tác giả Pan N (2014) [52] và Ter Borg 1990 [24] đều phát hiện thấy sự gia tăng đột biến nồng độ của kháng thể này trước khi có đợt cấp của bệnh xuất hiện từ 2 - 6 tháng. Tương tự, trong nghiên cứu của Hillebrand (2013), tất cả các đợt cấp của LBĐHT được phát hiện trong thời gian theo dõi

đều kèm với sự gia tăng ít nhất 25% nồng độ của KT kháng dsDNA [173]. Mối liên quan giữa KT kháng dsDNA với đợt cấp LBĐHT cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu cắt ngang của Narayanan (2010) [174] và Samy (2010) [154]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ và tỷ lệ dương tính của KT kháng dsDNA ở nhóm bệnh nhân trong đợt cấp đều cao hơn rõ rệt so với nhóm ngoài đợt cấp, lần lượt với $p < 0,00001$ và $p = 0,001$ (bảng 3.22). So sánh với trong đợt cấp, nồng độ trung bình của kháng thể này sau đợt cấp đã giảm 64,58% ($p = 0,08$) (bảng 3.24). Tuy nhiên, tương đồng với kết quả của nhiều nghiên cứu cắt ngang khác, chúng tôi nhận thấy KT kháng dsDNA dương tính có giá trị dự báo khá tồi đối với đợt cấp của LBĐHT, với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) = 0,692, độ nhạy 75,9% và độ đặc hiệu 45,37% (bảng 3.25 và 3.26).

Bên cạnh hoạt tính chung của bệnh, mối liên quan giữa KT kháng dsDNA với hoạt tính của tổn thương thận lupus cũng đã được phát hiện trong nhiều nghiên cứu. Theo López-Hoyos M (2005), nồng độ KT kháng dsDNA được đo bằng cả phương pháp ELISA và miễn dịch huỳnh quang ở nhóm bệnh nhân có đợt cấp thận đều cao hơn rõ rệt so với nhóm không có đợt cấp thận, lần lượt với $p = 0,001$ và $p = 0,013$ [43]. Sự sụt giảm rõ rệt ($p = 0,003$) nồng độ của KT kháng dsDNA sau khi đợt cấp thận kết thúc cũng đã được phát hiện trong nghiên cứu của Manson (2009) [51]. Đánh giá mối liên quan giữa sự thay đổi nồng độ KT kháng dsDNA với nguy cơ xảy ra đợt cấp thận lupus, nghiên cứu trên 487 bệnh nhân LBĐHT của Linnik MD (2005) cho thấy, nồng độ kháng thể này giảm 50% dưới tác dụng điều trị của các kháng thể đơn dòng giúp giảm được 53% nguy cơ xảy ra đợt cấp thận sau đó. Tần xuất xảy ra đợt cấp thận lupus ở các bệnh nhân có KT kháng dsDNA âm tính kéo dài cũng thấp hơn rõ rệt so với các bệnh nhân có nồng độ kháng thể tăng cao. Các tác giả kết luận rằng sự thay đổi nồng độ KT kháng dsDNA liên

quan trực tiếp đến nguy cơ xảy ra đợt cấp thận lupus [53]. So sánh giữa đợt cấp thận và ngoài thận của LBĐHT, Narayanan (2010) nhận thấy, tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ KT kháng dsDNA trong nhóm có đợt cấp thận là 100% so với chỉ 35% trong đợt cấp ngoài thận [174]. Tương đồng với kết quả này, chúng tôi cũng nhận thấy tỷ lệ dương tính của KT kháng dsDNA ở nhóm có đợt cấp thận cao hơn rõ rệt so với nhóm không có đợt cấp (p = 0,0006), sự khác biệt không được phát hiện với đợt cấp ngoài thận (bảng 3.26). Tuy nhiên, tương quan giữa nồng độ KT kháng dsDNA với điểm SLICC đánh giá hoạt tính thận trong nghiên cứu của chúng tôi là khá yếu (r = 0,216, p = 0,0002), độ nhạy và độ đặc hiệu của kháng dsDNA trong dự báo đợt cấp tổn thương thận lupus cũng không cao (80% và 43,28% theo bảng 3.28).

Những kết quả thu được của chúng tôi phần nào cho thấy mối liên quan không hằng định của KT kháng dsDNA với hoạt tính của LBĐHT nói chung và tổn thương thận lupus nói riêng, đặc biệt là với đợt cấp của bệnh. Nguyên nhân có thể do tính chất gây bệnh không đồng đều của các loại KT kháng dsDNA và các kỹ thuật miễn dịch hiện nay chưa đủ khả năng phân biệt được các kháng thể gây bệnh và không gây bệnh. Các nghiên cứu trên động vật thí nghiệm cho thấy, việc đưa KT kháng dsDNA ngoại lai vào cơ thể chuột bị LBĐHT có thể khởi phát các đợt cấp của bệnh, gây tổn thương trực tiếp tổ chức thông qua phản ứng viêm và kết hợp với của các tế bào chết theo chương trình U937 tạo thành phức hợp có khả năng thúc đẩy sự sản xuất interferon α (INFα), một cytokine có vai trò rất quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của LBĐHT. Tuy nhiên, những kết quả nghiên cứu trên động vật thí nghiệm không phải luôn đúng trong các thử nghiệm lâm sàng ở người. Abetimus sodium là một tác nhân điều hòa miễn dịch có tác dụng gây dung nạp với các tế bào lympho B có kháng thể bề mặt kháng trực tiếp dsDNA. Trong một thử nghiệm được tiến hành năm 2008, việc điều trị với abetimus

giúp giảm nồng độ KT anti-dsDNA và tăng nồng độ C3 bổ thể nhưng không giúp cải thiện được thời gian ổn định bệnh, thời gian xuất hiện đợt cấp bệnh và đợt cấp thận… Nghiên cứu này sau đó đã bị ngưng sớm trước thời hạn do những kết quả thiếu khả quan thu được [175].

4.3.3. Kháng thể kháng C1q

Bảng 4.7. Liên quan lâm sàng của KT kháng C1q trong một số nghiên cứu

Tác giả/ năm	n	Liên quan lâm sàng
Mosca M (2006) [150]	68	Giảm BC (p < 0,01), giảm C3 bổ thể (p < 0,01), tổn thương thận (p < 0,05)
Orbai (2015) [61]	308	Protein niệu (p<0,001), trụ niệu (p=0,015), giảm bổ thể (p<0,01), kháng dsDNA (p<0,001) và kháng Sm (p=0,01)
López YP (2013) [176]	80	Tổn thương thận, giảm bổ thể C3
El-Hewala (2011) [82]	60	Tổn thương thận, giảm bổ thể C3, kháng dsDNA
Andrejevic (2013) [163]	175	Tổn thương thận (p =0,024); viêm đa màng (p=0,025), giảm bổ thể (p<0,01); kháng dsDNA (p<0,01)
Trad B (2013) [149]	98	KT kháng Nucl (p=0,001), kháng Sm (p=0,01), giảm C4 bổ thể (p=0,046)
Nghiên cứu của chúng tôi	128	Rụng tóc (p =0,0016); Tổn thương thận (p < 0,0001); giảm BC (p =0,012); giảm TC (p =0,02), giảm bổ thể (p < 0,0001), kháng dsDNA (p = 0,0005), KT kháng Nucl (p =0,003).

Về mối liên quan với các biểu hiện của LBĐHT: Các kết quả nghiên cứu được tổng hợp trong bảng 4.7 ở trên đã đưa ra khá nhiều bằng chứng cho thấy

mối liên quan giữa KT kháng C1q ở bệnh nhân LBĐHT với tình trạng giảm bổ thể và tổn thương cầu thận, trong đó, rõ rệt nhất là mối tương quan nghịch giữa hiệu giá của KT kháng C1q với nồng độ các thành phần bổ thể. Theo nghiên cứu của Pradhan (2012) trên 60 bệnh nhân LBĐHT, tỷ lệ giảm bổ thể C3 và C4 ở nhóm 35 bệnh nhân có KT kháng C1q dương tính đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm có kháng thể này âm tính [75]. Tương quan nghịch rõ rệt giữa nồng độ KT kháng C1q với các thành phần bổ thể C3, C4 trong huyết tương cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu của Sinico (C3: r=-0,44; C4: r=-0,43; p < 0,0001) [76], López YP (C3: r=-0,54; p < 0,001) [176]; El-Hewala (C3: r=-0,32; p < 0,001) [82] và Bock (C3: r=-0,36; C4: r=-0,24; p < 0,0001) [177]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng nhận thấy, nồng độ KT kháng C1q có tương quan nghịch với cả bổ thể C3 và C4, lần lượt với r = -0,387 và r = -0,339 (p < 0,0001), tỷ lệ giảm bổ thể ở nhóm bệnh nhân KT kháng C1q dương tính cao hơn rõ rệt so với nhóm KT kháng C1q âm tính (OR = 3,72; p < 0,0001).

Như vậy, những kết quả thu được của chúng tôi khá tương đồng với các kết quả nghiên cứu trước đây, khẳng định mối liên quan giữa KT kháng C1q với tình trạng giảm bổ thể ở bệnh nhân LBĐHT. Các nghiên cứu về sinh bệnh học của LBĐHT cho thấy, KT kháng C1q dương tính có liên quan mạnh mẽ với tình trạng giảm bổ thể thứ phát thông qua con đường cổ điển ở các bệnh nhân LBĐHT, kháng thể này không chỉ ngăn cản hoạt động chức năng của C1q mà còn có thể đã duy trì và khuếch đại quá trình hoạt hóa bổ thể theo con đường cổ điển một cách độc lập với diễn biến của bệnh. Sự thiếu hụt các thành phần của hệ thống bổ thể đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế sinh bệnh học của LBĐHT và tổn thương thận lupus. Bằng chứng rõ rệt nhất là ở những người thiếu hụt C1q đồng hợp tử, 88% xuất hiện LBĐHT và 30% có viêm cầu thận lupus [178]. Thành phần C1q bổ thể cũng được chứng minh có

vai trò điều hòa quá trình loại bỏ phức hợp miễn dịch và nồng độ của yếu tố này sụt giảm rõ rệt trong đợt cấp thận lupus [179]. Với các tác động trên hệ thống bổ thể, KT kháng C1q cũng có thể có một vai trò quan trọng trong cơ chế sinh bệnh học của tổn thương thận lupus. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng nhận thấy mối liên quan rất rõ rệt giữa KT kháng C1q với tổn thương thận lupus (OR = 4,41 và p < 0,0001 theo bảng 3.17). Độ đặc hiệu và tỷ số khả dĩ dương tính của kháng thể này trong dự báo tổn thương thận lupus theo bảng 3.20 lần lượt là 84,56% và 2,89; cao hơn rõ rệt so với các KT kháng dsDNA và kháng Nucl. Những kết quả này khá tương đồng với những bằng chứng lâm sàng đã được công bố trước đây về mối liên quan giữa KT kháng C1q với tổn thương thận lupus. Theo Sinico (2005) [76] và Marto (2005) [69], tỷ lệ dương tính và nồng độ trung bình của KT kháng C1q ở nhóm bệnh nhân LBĐHT có tổn thương thận đều cao hơn rõ rệt so với nhóm không có tổn thương thận. Nghiên cứu của Andrejevic (2013) lại cho thấy, KT kháng C1q dương tính là yếu tố nguy cơ rõ rệt nhất với tổn thương thận lupus (OR = 2,88; p < 0,05) [163]. Tương tự, nghiên cứu của Orbai (2015) ở các bệnh nhân LBĐHT cũng ghi nhận mối liên quan rõ rệt giữa kháng thể này với các biểu hiện protein niệu (OR = 3; p < 0,01) và hồng cầu niệu (OR = 2,6; p = 0,02) [61]. Theo dõi các bệnh nhân LBĐHT không có tổn thương thận nhưng có KT kháng C1q dương tính, Marto nhận thấy 27,3% số bệnh nhân xuất hiện tổn thương thận trong vòng 9 tháng sau đó [69]. Cũng theo dõi các bệnh nhân LBĐHT chưa có tổn thương thận, nghiên cứu của Meyer và cs (2009) lại cho thấy, 100% số bệnh nhân xuất hiện tổn thương thận sau đó có KT kháng C1q dương tính, trong khi tỷ lệ này ở nhóm không xuất hiện tổn thương thận sau đó chỉ là 45% (p < 0,001). Hiệu giá trung bình của KT kháng C1q cũng có sự khác biệt rõ rệt giữa 2 nhóm với p = 0,003 và giá trị dự báo âm tính của KT kháng C1q với viêm cầu thận lupus là 100% [70]. Một số nghiên cứu cắt

ngang trước đây cũng đã ghi nhận độ đặc hiệu khá cao của KT kháng C1q với tổn thương thận lupus như các nghiên cứu của Jaekel (84%) [66], Jesus (92%) [67], Mok (89%) [44], Sinico (86%) [76], Orbai (85%) [61]... Ngoài các bằng chứng lâm sàng, KT kháng C1q còn được tìm thấy ở màng đáy cầu thận của các bệnh nhân viêm cầu thận lupus tăng sinh với nồng độ cao hơn 50 lần so với trong huyết thanh người bệnh [180]. Sự lắng đọng phức hợp C1q và kháng C1q IgG ở lớp dưới nội mạc mao mạch cầu thận của các bệnh nhân viêm cầu thận lupus cũng được tìm thấy trên kính hiển vi điện tử [181].

Ngoài tổn thương thận và giảm bổ thể, liên quan của KT kháng C1q với các biểu hiện khác của LBĐHT không rõ ràng và không thống nhất giữa các nghiên cứu, nguyên nhân có thể do vai trò gây bệnh không rõ rệt của kháng thể này với các tổn thương ngoài thận của LBĐHT. Nghiên cứu của Mosca (2006) cho thấy mối liên quan giữa KT kháng C1q với biểu hiện giảm bạch cầu ($p < 0,01$) [150], trong khi đó, Andrejevic (2013) lại chỉ ghi nhận mối liên quan với biểu hiện viêm đa màng [163]. Các nghiên cứu của Trad (2013) [149] và Orbai (2015) [61] thậm chí không tìm thấy mối liên quan giữa KT kháng C1q với bất kỳ biểu hiện lâm sàng nào của bệnh ngoài giảm bổ thể, tổn thương thận và các tự kháng thể [12]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa KT kháng C1q với các biểu hiện rụng tóc (OR = 2,33; p = 0,0016); giảm bạch cầu (OR = 2; p = 0,012), giảm tiểu cầu (OR = 4,46; p = 0,02) và KT kháng dsDNA (OR = 2,74; p = 0,0005). Mối liên quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa các KT kháng C1q và kháng dsDNA cũng đã được ghi nhận trong các nghiên cứu của El-Hewala [82], Bock [177], Živković [30], Mosca [150]…

Về mối liên quan với mức độ hoạt động của LBĐHT: trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy, tỷ lệ và nồng độ trung bình của KT kháng C1q đều có xu hướng tăng rõ rệt theo mức độ hoạt động chung của bệnh, sự khác biệt

giữa các mức độ hoạt động mạnh, trung bình và nhẹ / ổn định đều có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. So sánh với nhóm bệnh ổn định, nhóm bệnh nhân trong đợt cấp của LBĐHT có tỷ lệ dương tính và nồng độ trung bình của KT kháng C1q đều cao hơn rõ rệt, lần lượt với p < 0,0001 (OR = 6,23) và p < 0,0001 (theo bảng 3.22). Nồng độ trung bình của KT kháng C1q ở nhóm đợt cấp nặng cũng cao hơn so với ở nhóm đợt cấp trung bình / nhẹ với p = 0,048 (bảng 3.23). Ngoài ra, bảng 3.24 và biểu đồ 3.7 còn cho thấy, nồng độ trung bình của KT kháng C1q sau đợt cấp đã giảm 62,5% so với trong đợt cấp (p = 0,037). Mối tương quan thuận giữa KT kháng C1q với mức độ hoạt động chung của LBĐHT cũng đã được phát hiện bởi nhiều tác giả. Trong nghiên cứu của Mosca (2006), điểm ECLAM trung bình ở nhóm bệnh nhân có KT kháng C1q dương tính cao hơn rõ rệt so với nhóm còn lại với p < 0,001 [150]. Tương tự, Živković V (2014) cũng nhận thấy, nhóm bệnh nhân với điểm SLEDAI ≥ 11 cũng tỷ lệ dương tính của KT kháng C1q cao hơn so với nhóm SLEDAI ≤ 10 (46,87% so với 22,64%; p < 0,05) [30]. Nghiên cứu của Bock (2015) lại cho thấy tương quan thuận khá rõ giữa nồng độ KT kháng C1q với mức độ hoạt động của bệnh được đánh giá bằng các chỉ số SLEDAI (r = 0,47; p < 0,0001) và ECLAM (r = 0,28; p < 0,0001) [177]. Kết quả tương tự về mối liên quan giữa nồng độ KT kháng C1q với điểm SLEDAI cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu của El-Hewala (r = 0,26; p < 0,05) [82]; López (r = 0,48; p < 0,0001) [176]; Živković (r = 0,382; p < 0,001) [30]… Hệ số tương quan giữa nồng độ KT kháng C1q với điểm SLEDAI trong nghiên cứu của chúng tôi là r = 0,433; p < 0,0001 (biểu đồ 3.6), tức là hoàn toàn tương đồng với các kết quả nghiên cứu trên.

Bên cạnh mối liên quan với hoạt tính chung của bệnh, KT kháng C1q cũng được chứng minh là kháng thể có liên quan rõ rệt nhất với hoạt tính của tổn thương thận lupus, đặc biệt là với sự xuất hiện của các đợt cấp thận. Các

nghiên cứu mô bệnh học thận đã cho thấy tương quan rõ rệt giữa nồng độ của kháng thể này với hầu hết các chỉ số hoạt động của tổn thương thận lupus trên mô bệnh học [64]. Một số nghiên cứu bệnh chứng còn cho thấy, KT kháng C1q dương tính ở các bệnh nhân LBĐHT có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện đợt cấp thận lupus. Fatemi (2016) tiến hành theo dõi 69 bệnh nhân LBĐHT không có đợt cấp thận (38% có KT kháng C1q dương tính) trong thời gian 18 tháng, kết quả cho thấy, 34,5% số bệnh nhân trong nhóm KT kháng C1q dương tính có xuất hiện đợt cấp thận trong thời gian theo dõi so với 7% trong nhóm KT kháng C1q âm tính (p = 0,003), giá trị dự báo âm tính của KT kháng C1q đối với đợt cấp thận lupus lên tới 93% [90]. Các bằng chứng từ nhiều nghiên cứu cắt ngang cũng khẳng định mối liên quan này của KT kháng C1q. Trong nghiên cứu của Marto (2005) trên 151 bệnh nhân LBĐHT, nhóm có tổn thương thận hoạt động (BILAG A hoặc B) có tỷ lệ KT kháng C1q dương tính cao hơn rõ rệt so với ở nhóm không có tổn thương thận (RR = 2,3; p < 0,0001) [69]. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu của Živković (p<0.01) [30], Moroni (p<0,0001) [182] và Mosca (p<0,05) [150]. Nghiên cứu của Akhter (2011) còn cho thấy KT kháng C1q có mối tương quan khá rõ rệt với điểm hoạt động thận lupus của SLICC 2008 (p = 0.006), mức độ tương quan là chặt chẽ hơn so với KT kháng dsDNA [183]. Tương đồng với các kết quả này, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy mối tương quan với điểm SLICC thận của KT kháng C1q (r = 0,399; p < 0,0001) là chặt chẽ hơn so với các KT kháng Nucl và kháng dsDNA (biểu đồ 3.8). Kháng thể kháng C1q cũng là kháng thể duy nhất trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt cả về tỷ lệ dương tính (p = 0,0003) và nồng độ trung bình (p = 0,00025) giữa đợt cấp thận và ngoài thận (bảng 3.28). Bên cạnh đó, tỷ lệ dương tính của kháng thể này ở nhóm có đợt cấp thận cũng cao hơn rất rõ rệt so với nhóm không có đợt cấp (71,93% so với 18,05%; p < 0,0001)

(bảng 3.27). Về giá trị dự báo đợt cấp tổn thương thận lupus, rất nhiều nghiên cứu trước đây đã ghi nhận độ đặc hiệu khá cao của KT kháng C1, đặc biệt khi kháng thể này xuất hiện đồng thời với các KT kháng dsDNA và kháng Nucl . Trong nghiên cứu của Moroni (2009) trên 48 bệnh nhân viêm cầu thận lupus được chẩn đoán qua sinh thiết thận, của KT kháng C1q đơn độc có độ nhạy 87% và độ đặc hiệu 92% trong dự báo đợt cấp thận lupus. Ở tất cả các trường hợp có KT kháng C1q dương tính với hiệu giá cao và có đợt cấp thận, hiệu giá của kháng thể này đều trở về bình thường sau khi đợt cấp thận được điều trị ổn định [182]. Theo một nghiên cứu hồi cứu khác của Matrat (2005), KT kháng C1q có độ đặc hiệu trong dự báo đợt cấp thận lupus là 84%, so với 77% của KT kháng dsDNA. Khi các kháng thể này cùng đồng thời xuất hiện, độ đặc hiệu với đợt cấp thận tăng lên 97% [81]. Tương tự, trong nghiên cứu của El-Hewala (2011), độ đặc hiệu của KT kháng C1q trong phân biệt giữa tổn thương thận lupus hoạt động và ổn định là 55% và cũng tăng lên tới 91% khi xuất hiện đồng thời với KT kháng dsDNA [82]. Nghiên cứu của Yang (2012) còn cho thấy, những bệnh nhân LBĐHT với các KT kháng dsDNA và kháng C1q cùng dương tính có mức độ hoạt động và tiên lượng thận tồi hơn so với những người không có cả hai kháng thể này [50]. Tương đồng với những kết quả này, chúng tôi cũng tìm thấy độ đặc hiệu khá cao của KT kháng C1q so với kháng dsDNA trong dự báo đợt cấp thận lupus (80,69% so với 43,78%). Khi 2 kháng thể này cùng xuất hiện, độ đặc hiệu với đợt cấp thận tăng lên 86,7% (bảng 3.29). Phân tích đường cong ROC trong dự báo đợt cấp thận lupus cũng cho thấy, KT kháng C1q có diện tích dưới đường cong lớn hơn so với KT kháng dsDNA và kháng Nucl (bảng 3.30). Cùng với những bằng chứng lâm sàng, một số tác giả còn tìm thấy mối liên quan khá chặt chẽ giữa nồng độ của KT kháng C1q trong huyết thanh với mức độ của tổn thương thận lupus trên mô bệnh học [180],[182]. Kháng thể này cũng được

tìm thấy ở tổ chức cầu thận của phần lớn bệnh nhân có đợt cấp viêm cầu thận lupus. Vai trò gây bệnh của KT kháng C1q đối với tổn thương thận lupus được cho là do thành phần bổ thể C1q đã gắn vào lắng đọng miễn dịch có chứa phức hợp DNA và KT kháng dsDNA hoặc các phức hợp kháng nguyên - kháng thể khác ở lớp dưới biểu mô hoặc vùng gian mạch của cầu thận, sau đó KT kháng C1q đến gắn vào vùng giống collagen của C1q. Quá trình này sẽ làm tăng khả năng gắn chéo của lắng đọng miễn dịch và kéo dài sự tồn tại của chúng ở lớp dưới biểu mô, từ đó thúc đẩy tổn thương viêm ở cầu thận [180].

4.3.4. Kháng thể kháng nucleosome

Về mối liên quan với các biểu hiện lâm sàng và CLS của LBĐHT: kháng thể kháng Nucl được chứng minh có liên quan ở các mức độ khác nhau với khá nhiều biểu hiện lâm sàng và CLS của LBĐHT (bảng 4.8), trong đó, được ghi nhận nhiều là tổn thương tại thận. Nghiên cứu của Mahmoudi (2016) được thực hiện tại Iran cho thấy, tỷ lệ dương tính của KT kháng Nucl ở nhóm bệnh nhân LBĐHT có tổn thương thận là 54,8%, cao hơn so với ở nhóm không có tổn thương thận là 39,4% (p = 0,04) [184]. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu của Düzgün - 2007 (p < 0,001) [39]; Saisoong - 2006 (63,9% so với 37,9%; p < 0,05) [48]; Samy - 2010 (77,1% so với 60%; p = 0,009) [154], Souza - 2009 (OR = 25,83; p < 0,0001) [185] và Su - 2007 (60,4% so với 47,2%; p < 0,05) [33]. Cùng khẳng định mối liên quan thuận giữa KT kháng Nucl với tổn thương thận lupus, nghiên cứu của Haddouk lại cho thấy, tỷ lệ xuất hiện tổn thương thận ở nhóm bệnh nhân LBĐHT có KT kháng Nucl dương tính (65%) cao hơn so với ở nhóm KT kháng Nucl âm tính (38%) với p = 0,04, sự khác biệt đặc biệt rõ rệt khi KT kháng Nucl xuất hiện đồng thời với giảm bổ thể (p = 0,004) [155]. Các nghiên cứu của Hung (2011) tại Đài Loan [186], Abdel Gawad (2014) [187] tại Ai Cập và Min (2002) tại Hàn Quốc [88] cũng đều cho thấy nồng độ trung bình

của KT kháng Nucl ở nhóm bệnh nhân LBĐHT có tổn thương thận là cao hơn rõ rệt so với nhóm không có tổn thương thận (p < 0,05).

Bảng 4.8. Liên quan lâm sàng của KT kháng Nucl trong một số nghiên cứu

Tác giả/ năm	n	Liên quan lâm sàng
Mahmoudi (2016) [184]	98	Tổn thương thận (p = 0,04)
Düzgün (2007) [39]	131	Tổn thương thận; KT kháng dsDNA
Min (2002) [88]	129	Tổn thương thận (p = 0,023), giảm bổ thể C3, C4 (p < 0,001), kháng dsDNA (p < 0,001).
Samy (2010) [154]	200	Tổn thương thận (p =0,009).
Su (2007) [33]	233	Sốt, ban đỏ, đau khớp, giảm BC, giảm C3, giảm C4, tổn thương thận
Haddouk (2005) [155]	84	Tổn thương thận (p =0,04).
Hung (2011) [186]	50	Tổn thương thận (p < 0,05); giảm bổ thể (p < 0,05); KT kháng dsDNA (p < 0,001).
Abdel Gawad (2014) [187]	35	Tổn thương thận (p<0,001); ban đỏ và rối loạn huyết học (p < 0,05)
Tikly (2007) [96]	86	Tổn thương da; KT kháng dsDNA.
El Desouky (2015) [188]	60	Rối loạn huyết học (p = 0,01)
Simón (2004) [34]	73	Protein niệu (p = 0,01], HC niệu (p = 0,03), ban cánh bướm (p = 0,03), viêm khớp (p = 0,003); loét miệng (p = 0,001).
Nghiên cứu của chúng tôi	128	Tổn thương da lupus mạn tính (p = 0,0137); tổn thương thận (p = 0,0001), giảm BC (p = 0,002), kháng dsDNA (p < 0,0001); giảm bổ thể (p < 0,0001).

Tương đồng với các kết quả trên, nghiên cứu của chúng tôi cũng tìm thấy tỷ lệ tổn thương thận cao hơn rõ rệt ở nhóm bệnh nhân KT kháng Nucl dương tính so với nhóm KT kháng Nucl âm tính (53,75% so với 20,83%; OR = 4,42; p = 0,0001) (bảng 3.18). Ngoài ra, KT kháng Nucl cũng có độ nhạy và giá trị dự báo âm tính với tổn thương thận lupus cao hơn so với các kháng thể còn lại (92,81% và 79,17%), tuy nhiên, độ đặc hiệu lại khá thấp (25,5%) (bảng 3.19). Kết quả này khá tương đồng với các kết quả thu được của Souza (2009), theo đó, độ nhạy và giá trị dự báo âm tính của KT kháng Nucl với tổn thương thận lupus đều là 88% [185]. Phù hợp với những kết quả nghiên cứu lâm sàng về mối liên quan giữa KT kháng Nucl với tổn thương thận lupus, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy vai trò gây bệnh của kháng thể này đối với tổ chức thận trong LBĐHT. KT kháng Nucl được tìm thấy ở màng đáy cầu thận trong phức hợp miễn dịch với nucleosome ở cả chuột thí nghiệm và các bệnh nhân LBĐHT [189], trong đó, các nucleosome có thể đóng vai trò như phân tử cầu nối nhận dạng thành phần heparin sulphate/collagen của màng đáy cầu thận cho việc gắn của KT kháng Nucl và các kháng thể tấn công thận khác [190]. Đánh giá nhu mô thận ở bệnh nhân viêm cầu thận lupus trên kính hiển vi điện tử cho thấy sự có mặt đồng thời của các tự kháng thể với các lắng đọng chromatin ngoại bào, gợi ý việc nucleosome gắn màng trong cầu thận có thể là đích tấn công của các tự kháng thể hướng thận [44].

Bên cạnh tổn thương thận, nhiều tác giả còn tìm thấy mối tương quan nghịch của KT kháng Nucl với các yếu tố bổ thể. Nghiên cứu của Campos (2006) trên 74 bệnh nhân LBĐHT tuổi vị thành niên cho thấy nồng độ kháng thể này tương quan nghịch khá rõ với các yếu tố bổ thể C3 ($r = 0,422$; $p < 0,001$) và C4 ($r = 0,338$; $p < 0,003$) [37]. Kết quả tương tự về mối tương quan giữa nồng độ KT kháng Nucl với bổ thể C3, C4 cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu của Min ($r = -0,471$ và $r = -0,36$; $p < 0,001$) [88] và Hung ($r = -$

0,4; p < 0,01 và r = -0,3; p < 0,05) [186]. Su (2007) cũng tìm thấy tỷ lệ giảm bổ thể C3 và C4 ở nhóm bệnh nhân LBĐHT có KT kháng Nucl dương tính cao hơn so với nhóm có kháng thể này âm tính (p < 0,05) [33]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ giảm bổ thể ở nhóm KT kháng Nucl dương tính cao hơn rõ rệt so với ở nhóm KT kháng Nucl âm tính (73,33% so với 14,58%; OR = 16,11; p < 0,0001) (bảng 3.18). Nồng độ KT kháng Nucl có tương quan nghịch khá chặt chẽ với nồng độ bổ thể C3, C4, hệ số tương quan lần lượt là r = -0,549 và r = -0,48 (p < 0,0001), mức độ tương quan là đều chặt chẽ hơn so với các kháng thể còn lại (biểu đồ 3.5). Vai trò của hệ thống bổ thể trong việc điều hòa chức năng sản xuất kháng thể của các tế bào lympho B ở bệnh nhân LBĐHT có thể là yếu tố quan trọng giải thích cho mối liên quan giữa tình trạng giảm bổ thể với một số tự kháng thể liên quan đến bệnh, trong đó có KT kháng Nucl .

Không chỉ liên quan với các yếu tố bổ thể, KT kháng Nucl còn có mối liên quan thuận với một số tự kháng thể khác, đặc biệt là kháng dsDNA. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy nồng độ các KT kháng dsDNA và kháng Nucl có mối tương quan thuận khá chặt chẽ với hệ số tương quan Spearman r = 0,53 (p < 0,0001). Tỷ lệ dương tính của KT kháng dsDNA ở nhóm bệnh nhân có KT kháng Nucl dương tính là 69,58%, cao hơn rõ rệt so với ở nhóm KT kháng Nucl âm tính là 16,67% (OR = 11,44; p < 0,0001) (bảng 3.18). Các kết quả trên của chúng tôi khá phù hợp với nhận định của nhiều tác giả nước ngoài về mối tương quan thuận giữa 2 kháng thể này. Hệ số tương quan giữa KT kháng Nucl và kháng dsDNA được định lượng bằng kỹ thuật ELISA thường khá cao và dao động trong khoảng 0,5 – 0,8 theo các nghiên cứu trước đây, như nghiên cứu của Düzgün (r = 0,518; p < 0,001) [39], Manson (r = 0,6; p = 0,0001) [51], Saisoong (r = 0,82; p < 0,0001) [48]; Ghirardello (r = 0,639; p < 0,001) [40] và Hung (r = 0,644; p < 0,01) [186].

Tương tự, nghiên cứu của Tikly (2007) trên 86 bệnh nhân LBĐHT ở Nam Phi cũng tìm thấy mối tương quan rõ rệt giữa KT kháng Nucl và kháng dsDNA (OR = 3,4; p < 0,0005) [96]. Nguồn gốc kháng nguyên chung của KT kháng Nucl và kháng dsDNA có thể là nguyên nhân chính giải thích cho mối tương quan chặt chẽ giữa 2 kháng thể này trong các nghiên cứu lâm sàng. Theo một số nghiên cứu, nucleossome có nguồn gốc từ các tế bào chết có thể kích thích các tế bào lympho B và T đặc hiệu cho việc sản xuất KT kháng Nucl. Tuy nhiên, trong quá trình lan truyền epitope, chúng có thể mở rộng các dòng tế bào B để tạo ra các tự kháng thể khác có cùng nguồn gốc kháng nguyên như kháng dsDNA, kháng histone…

Bên cạnh các mối liên quan với tổn thương thận, các yếu tố bổ thể và các tự kháng thể, khá nhiều nghiên cứu cũng ghi nhận mối liên quan giữa KT kháng Nucl với các biểu hiện tổn thương ngoài da [39],[40],[37],[187]; viêm khớp [39],[34],[187] và đặc biệt là các rối loạn về huyết học như giảm bạch cầu, thiếu máu tan máu [37],[39],[40],[184],[188]. Khá tương đồng với các kết quả trên, chúng tôi cũng tìm thấy mối liên quan rõ rệt giữa kháng thể này với các biểu hiện tổn thương da lupus mạn tính (OR = 4,57; p = 0,0137) và giảm bạch cầu (OR = 6,64; p = 0,002) (bảng 3.18). Những kết quả trên phần nào gợi ý vai trò gây bệnh của KT kháng Nucl đối với các tổn thương tại da, khớp và các tế bào máu ở bệnh nhân LBĐHT.

Về mối liên quan với mức độ hoạt động của LBĐHT: trong số các tự kháng thể được phát hiện ở bệnh nhân LBĐHT, kháng Nucl được chứng minh có mối liên quan rõ rệt nhất với mức độ hoạt động của bệnh. Trong phần lớn các nghiên cứu đã được công bố trước đây, tỷ lệ dương tính của KT kháng Nucl ở nhóm bệnh hoạt động đều cao hơn so với ở nhóm bệnh ổn định, nồng độ của kháng thể này cũng thường có tương quan chặt chẽ với các chỉ số khác nhau đánh giá hoạt tính bệnh. Nghiên cứu tại Đài Loan của Hung (2011) cho

thấy nồng độ KT kháng Nucl có mối tương quan khá chặt chẽ với mức độ hoạt động của bệnh được đánh giá bằng chỉ số BILAG với hệ số tương quan Spearman r = 0,645; p<0,001 [186]. Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh bằng chỉ số SLEDAI, Su (2007) cũng tìm thấy mối tương quan khá chặt chẽ giữa nồng độ KT kháng Nucl với điểm SLEDAI (r = 0,385; p < 0,001) [33]. Các kết quả tương tự về mối tương quan giữa nồng độ KT kháng Nucl với điểm SLEDAI cũng đã được ghi nhận trong các nghiên cứu của Campos (r = 0,504; p < 0,001) [37]; Suleiman (r = 0,77; p < 0,001) [99]; Souza (r = 0,5621) [185]; El Bakry (r = 0,545; p = 0,006) [191]; Min (r = 0,347; p < 0,01) [88]; Düzgün (r = 0,428; p < 0,001) [39]; Saisoong (r = 0,33; p = 0,007) [48]… Các tác giả Min [88] và Simón [34] còn tìm thấy mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ KT kháng Nucl với điểm SLEDAI ở nhóm bệnh có KT kháng dsDNA âm tính, lần lượt với r = 0,449; p = 0,024 và r = 0,58; p = 0,001. Sử dụng chỉ số ECLAM đánh giá mức độ hoạt động của LBĐHT, các nghiên cứu của Samy (2010) [154] và Haddouk [155] (2005) cũng đều cho thấy mối tương quan rõ rệt giữa KT kháng Nucl với hoạt tính của bệnh. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tìm thấy mối tương quan rõ rệt giữa nồng độ KT kháng Nucl với điểm SLEDAI (r = 0,648; p < 0,0001), mức độ tương quan là chặt chẽ hơn so với KT kháng dsDNA (r = 0,56; p < 0,0001) (biểu đồ 3.6). Bên cạnh đó, độ nhạy của KT kháng Nucl trong dự báo đợt cấp LBĐHT cũng cao hơn so với kháng dsDNA (97,59% so với 75,9%) (bảng 3.25), diện tích dưới đường cong ROC dự báo đợt cấp bệnh của KT kháng Nucl (AUC = 0,828) cũng lớn hơn rõ rệt so với kháng dsDNA (AUC = 0,692) với p < 0,0001 (bảng 3.26). Tương đồng với những kết quả này của chúng tôi, Suleiman (2009) cũng tìm thấy hệ số tương quan giữa nồng độ KT kháng Nucl với điểm SLEDAI (r = 0,77) cao hơn rõ rệt so với kháng dsDNA (r = 0,51). Độ nhạy và độ đặc hiệu của KT kháng Nucl với đợt cấp của bệnh (98%

và 86%) cũng đều cao hơn so với kháng dsDNA (61% và 84%) [99]. Tương tự, nghiên cứu của Kokuina cũng ghi nhận mối tương quan với điểm SLEDAI của KT kháng Nucl (r = 0,856) chặt chẽ hơn so với kháng dsDNA (r = 0,616) [172]. Theo dõi một nhóm 87 bệnh nhân LBĐHT trong 12 tháng, Gutiérrez-Adrianzén cũng nhận thấy KT kháng Nucl có độ nhạy với đợt cấp của bệnh cao hơn so với kháng dsDNA (72,2 – 100% so với 31,3 – 54,8%) [47].

Ngoài mối tương quan với các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động của LBĐHT, tỷ lệ dương tính của KT kháng Nucl ở nhóm bệnh hoạt động cũng được ghi nhận cao hơn đáng kể so với nhóm bệnh ổn định trong các nghiên cứu của Su (66,1% so với 45,7%; p = 0,01) [33], Ravirajan (p = 0,022) [90]; Campos (p < 0,001) [37]; Tikly (p < 0,05) [96]; Suleiman (97,6% so với 14,3%; p < 0,001) [99]; Souza (74,2% so với 11,7%; p < 0,001) [185]; Saisoong (64,4% so với 25%; p < 0,01) [48]; Živković (93,75% so với 64,15%; p<0,01) [30]… Bên cạnh đó, nồng độ trung bình của KT kháng Nucl ở nhóm bệnh hoạt động cũng cao hơn rõ rệt so với ở nhóm bệnh ổn định trong các nghiên cứu của Suileman (2009) [99], Düzgün (2007) [39] và Živković (2014) [30]... Phù hợp với các kết quả trên, chúng tôi cũng nhận thấy tỷ lệ dương tính và nồng độ trung bình của KT kháng Nucl ở nhóm bệnh hoạt động mạnh hoặc trung bình đều cao hơn rõ rệt so với nhóm bệnh ổn định hoặc hoạt động nhẹ (bảng 3.21). So với nhóm bệnh ổn định, nhóm bệnh nhân trong đợt cấp LBĐHT cũng có tỷ lệ dương tính và nồng độ trung bình của KT kháng Nucl cao hơn rõ rệt, với lần lượt p = 0,0082 và p < 0,00001 (bảng 3.22). Nồng độ trung bình của kháng thể này ở nhóm có đợt cấp nặng cũng cao hơn rõ rệt so với nhóm có đợt cấp trung bình với p = 0,016 (bảng 3.23). Tương đồng với kết quả nghiên cứu của các tác giả Li (2015) [101] và Ghirardello (2004) [40], chúng tôi cũng phát hiện thấy sự giảm sút rõ rệt nồng độ KT kháng Nucl (83,33%; p = 0,0003) sau đợt cấp.

Bên cạnh mối liên quan rõ rệt với hoạt tính chung của bệnh, một số nghiên cứu còn cho thấy mối liên quan giữa KT kháng Nucl với mức độ hoạt động của tổn thương thận lupus. Nghiên cứu El Bakry (2014) trên 54 bệnh nhân LBĐHT (30 người có tổn thương thận trên lâm sàng) cho thấy, nồng độ của KT kháng Nucl có tương quan rõ rệt với cả chỉ số hoạt động cấp tính (r = 0,516; p = 0,004) và mạn tính (r = 0,587; p = 0,001) của tổn thương thận trên mô bệnh học [191]. Tương tự, nghiên cứu của Hung (2011) cũng tìm thấy mối tương quan thuận giữa nồng độ KT kháng Nucl với chỉ số hoạt động mạn tính của tổn thương thận trên mô bệnh học (r = 0,368; p <0,05) [186]. Nghiên cứu theo dõi dọc của Manson (2009) lại cho thấy, nồng độ trung bình của KT kháng Nucl trong đợt cấp thận lupus là cao hơn rõ rệt so với trong giai đoạn bệnh ổn định (p = 0,003). Các tác giả cho rằng KT kháng Nucl có thể đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của tổn thương thận lupus [51]. Mối liên quan thuận giữa nồng độ KT kháng Nucl với mức độ hoạt động của tổn thương thận lupus cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu của Su [33], Souza [185], Abdel Gawad [187]… Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy có mối tương quan thuận khá rõ giữa nồng độ KT kháng Nucl với điểm SLICC đánh giá mức độ hoạt động của tổn thương thận (r = 0,348; p < 0,0001) (theo biểu đồ 3.8). Tỷ lệ dương tính của KT kháng Nucl ở nhóm có đợt cấp thận cũng cao hơn so với nhóm bệnh ngoài đợt cấp (98,25% so với 77,56%; p = 0,007) (bảng 3.27). Kháng thể kháng Nucl cũng có độ nhạy rất cao trong dự báo đợt cấp thận lupus (98,18%), tuy nhiên, độ đặc hiệu lại khá thấp (20,17%) (bảng 3.29). Những kết quả này của chúng tôi khá tương đồng với các kết quả nghiên cứu trước đây và cùng cho thấy mối liên quan giữa KT kháng Nucl với mức độ hoạt động của tổn thương thận lupus.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 128 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống (LBĐHT) với nhóm chứng gồm 39 người mắc các bệnh tự miễn khác và 30 người khỏe mạnh, chúng tôi xin đưa ra một số kết luận sau:

1. Tỷ lệ dương tính, nồng độ và giá trị chẩn đoán của một số tự kháng thể trong LBĐHT.

– ***Tỷ lệ dương tính và nồng độ của các tự kháng thể:***

+ Tỷ lệ dương tính của các kháng thể kháng nhân, kháng dsDNA, kháng C1q và kháng nucleosome ở bệnh nhân LBĐHT lần lượt là 85,5%; 64,1%; 25% và 81,3%, tất cả đều cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng với p<0,0001. Kháng thể kháng nucleosome dương tính ở 58,7% số bệnh nhân LBĐHT có kháng thể kháng dsDNA âm tính.

+ Nồng độ trung bình của các kháng thể kháng nhân, kháng dsDNA, kháng C1q và kháng nucleosome ở bệnh nhân LBĐHT lần lượt là 2,18 ± 0,98 (OD); 179,4 ± 481,7 (IU/ml); 9,45 ± 13,85 (IU/ml) và 322,1 ± 603,4 (IU/ml). Nồng độ trung bình của cả 4 kháng thể đều cao hơn so với nhóm chứng (p < 0,0001).

– ***Giá trị chẩn đoán LBĐHT của các tự kháng thể:***

+ Kháng thể kháng nhân có độ nhạy cao nhất trong chẩn đoán LBĐHT (85,94%) nhưng độ đặc hiệu thấp nhất trong số 4 kháng thể (66,67%).

+ Kháng thể kháng C1q có độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính 100% với LBĐHT nhưng độ nhạy rất thấp (25%).

+ Các kháng thể kháng nucleosome và kháng dsDNA đều có độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán LBĐHT (lần lượt là 98,55% và 95,65%) nhưng kháng nucleosome có độ nhạy cao hơn (81,25% so với 64,06%).

+ Qua phân tích đường cong ROC, kháng thể kháng nucleosome có giá trị rất tốt trong chẩn đoán LBĐHT với diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,912. Kháng C1q có ít giá trị trong chẩn đoán LBĐHT.

2. Mối liên quan của các tự kháng thể với biểu hiện lâm sàng và mức độ hoạt động của LBĐHT

– ***Liên quan với các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của LBĐHT***

+ Kháng thể kháng nhân dương tính liên quan có ý nghĩa thống kê với các biểu hiện rụng tóc, giảm bạch cầu và giảm bổ thể.

+ Kháng thể kháng dsDNA dương tính liên quan có ý nghĩa thống kê với các biểu hiện tổn thương da, giảm bạch cầu và giảm bổ thể.

+ Kháng thể kháng C1q dương tính liên quan có ý nghĩa thống kê với các biểu hiện rụng tóc, tổn thương thận, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và giảm bổ thể.

+ Kháng thể kháng nucleosome dương tính liên quan có ý nghĩa thống kê với biểu hiện tổn thương da lupus mạn tính, tổn thương thận, giảm bạch cầu và giảm bổ thể.

+ Nồng độ các kháng thể đều có tương quan thuận với nhau, chặt chẽ nhất là giữa KT kháng dsDNA và kháng nucleosome ($r = 0,53$; $p < 0,0001$).

– ***Liên quan với mức độ hoạt động của bệnh***

+ Tỷ lệ dương tính và nồng độ trung bình của các kháng thể ở nhóm bệnh hoạt động đều cao hơn so với nhóm bệnh ổn định ($p < 0,02$), ở nhóm có đợt cấp cũng đều cao hơn so với nhóm ngoài đợt cấp ($p < 0,01$).

+ Kháng thể kháng nucleosome có tương quan chặt chẽ nhất với điểm SLEDAI ($r = 0,648$) và giá trị tốt nhất trong dự báo đợt cấp LBĐHT (AUC = 0,828).

+ Nồng độ của các kháng thể kháng C1q và kháng nucleosome sau đợt cấp LBĐHT đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trong đợt cấp.

+ Nồng độ kháng thể kháng C1q có tương quan chặt chẽ nhất với điểm SLICC đánh giá hoạt tính thận ($r = 0,399$) và có độ đặc hiệu cao nhất trong dự báo đợt cấp thận lupus (80,69%). Kháng thể kháng C1q và kháng dsDNA cùng dương tính làm tăng độ đặc hiệu trong dự báo đợt cấp thận lupus lên 86,7%.

KIẾN NGHỊ

– Kháng thể kháng nucleosome có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán LBĐHT, do đó, cần được phát hiện và đo lường ở các bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng gợi ý LBĐHT nhưng chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh. Bên cạnh đó, kháng thể này còn có mối liên quan khá chặt chẽ với mức độ hoạt động của LBĐHT nên cũng cần được theo dõi định kỳ trong quá trình điều trị hoặc ngay khi có các dấu hiệu lâm sàng gợi ý sự thay đổi mức độ hoạt động của bệnh để có thể phát hiện sớm các đợt cấp LBĐHT và điều trị kịp thời.

– Kháng thể kháng C1q có độ đặc hiệu khá cao với tổn thương thận lupus, do đó, cần được xét nghiệm trong các trường hợp nghi ngờ có tổn thương này trên lâm sàng. Kháng C1q cũng nên được theo dõi định kỳ trong quá trình điều trị viêm cầu thận lupus nhằm dự báo sớm các đợt cấp thận lupus.

CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ

LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU

1. Nguyễn Hữu Trường (2014). Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ C3, C4 huyết tương với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mức độ hoạt động của bệnh ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống. *Tạp chí Y học Quân sự,* số 302, tr. 26 - 30.
2. Nguyễn Hữu Trường (2014). Tương quan giữa nồng độ kháng thể kháng dsDNA với mức độ hoạt động của bệnh lupus ban đỏ hệ thống. *Tạp chí Y học Thực hành*, số 10 (937), tr. 2 - 5.
3. Nguyễn Hữu Trường (2015). Liên quan giữa kháng thể kháng C1q với các yếu tố bổ thể C3, C4 và biểu hiện lâm sàng của bệnh Lupus ban đỏ hệ thống. *Tạp chí Y học Lâm sàng,* số 90, tr. 54- 61.
4. Nguyễn Hữu Trường (2015). Kháng thể kháng nucleosome ở bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống và mối liên quan với mức độ hoạt động của bệnh. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 427, số 1 (2), tr. 9 - 14.
5. Nguyễn Quang Tùng, Nguyễn Hữu Trường (2015). Nghiên cứu mối liên quan giữa tình trạng giảm tiểu cầu với biểu hiện lâm sàng và mức độ hoạt động của bệnh Lupus ban đỏ hệ thống. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 427, số 1 (2), tr. 50 - 55.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jakes RW1, Bae SC, Louthrenoo W, et al (2012). Systematic review of Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus in the Asia-Pacific Region. *Arthritis Care & Research* 64, 2, 159–168.
2. Yaniv G, Twig G, Shor DB, et al (2015). A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: A diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmunity Reviews* 14, 75–79.
3. Hahn B.H, Tsao B.P (2013). Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus in *Dubois' Lupus Erythematosus DNA Related Syndromes* 8th Ed, Chapt 74, Pub. by Saunders, 1233-1300.
4. Wardemann H, Tiller T, Tsuiji M, Yurasov S, Velinzon K, Nussenzweig MC (2007). Autoreactivity in human IgG+ memory B cells. *Immunity* 26, 205-213.
5. Marshak-Rothstein A, Avalos AM, Busconi L (2010). Regulation of autoreactive B cell responses to endogenous TLR ligDNAs. *Autoimmunity* 43, 76-83.
6. Munoz LE, van Bavel CC, Franz S, et al (2008). Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 17, 371 -375.
7. Radic M, Herrmann M, Van Der Vlag J, Rekvig O.P (2011). Regulatory DNA pathogenetic mechanisms of autoantibodies in SLE. *Autoimmunity* 44(5), 349–356.
8. Hai B.T, Macardle P.J, Hiscock J, et al (2002). Anti-La/SSB Antibodies Transported Across the Placenta Bind Apoptotic Cells in Fetal Organs Targeted in Neonatal Lupus. *Arthritis Rheum* 46, 6, 1572–1579.
9. Yu C, Gershwin ME, Chang C (2014). Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. *Journal of Autoimmunity* 48-49, 10-13

10. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al (2012). Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 64, 2677-2684.
11. Ighe A, Dahlström Ö, Skogh T, Sjöwall C (2015). Application of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria to patients in a regional Swedish systemic lupus erythematosus register. *Arthritis Research & Therapy* 17, 3.
12. Pons-Estel GJ, Wojdyla D, McGwin G Jr, et al (2014). The American College of Rheumatology and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus in two multiethnic cohorts: a commentary. *Lupus* 23, 3-9.
13. Salehi-Abari I (2015). 2015 ACR/SLICC Revised Criteria for Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmune Dis Ther Approaches* 2 (1), 114, 1-4
14. Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, et al (2015). Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: Lights and shadows. *Autoimmunity Reviews* 14, 601–608.
15. Huỳnh Phan Phúc Linh, Lê Anh Thư (2014). Nghiên cứu một số kháng thể trên bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống và một số yếu tố liên quan. *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh* Tập 18, Phụ bản Số 2, 148-154.
16. Ho A, Magder L.S, Barr S.G, Petri M (2001). Decreases in Anti–Double-Stranded DNA Levels Are Associated With Concurrent Flares in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheum* 44, 10, 2342–2349.
17. Petri M, Kasitanon N, Lee S, et la (2008). Systemic Lupus International Collaborating Clinics Renal Activity/Response Exercise Development of a Renal Activity Score and Renal Response Index. *Arthritis Rheum* 58, 6, 1784–1788.

18. Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R (2011). Measures of Adult Systemic Lupus Erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI). *Arthritis Care & Research* 63, S11, S37–S46.
19. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, et al (2005). The Effect of Combined Estrogen and Progesterone Hormone Replacement Therapy on Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 142, 953-962.
20. Marks SD, Tullus K (2012). Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 27, 1855–1868.
21. Paz E, Adawi M, Lavi I, et al (2007). Antinuclear antibodies measured by enzyme immunoassay in patients with systemic lupus erythematosus: relation to disease activity. *Rheumatol Int* 27, 941–945.
22. Kavanaugh AF, Solomon DH (2002). American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum* 47, 546–555.
23. Trần Thúy Hạnh (2006). Tìm hiểu vai trò kháng thể kháng chuỗi kép DNA và kháng thể kháng nhân trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống. *Tạp chí y học dự phòng* 85, 69 - 72.
24. ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, et al (1990). Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. A long-term, prospective study. *Arthritis Rheum* 33(5), 634-643.

25. Launay D, Schmidt J, Lepers S, et al (2010). Comparison of the Farr radioimmunoassay, 3 commercial enzyme immunoassays and Crithidia luciliae immunofluorescence test for diagnosis and activity assessment of systemic lupus erythematosus. *Clinica Chimica Acta* 411, 959–964.
26. Enocsson H, Sjowall C, Wirestam L (2015). Four Anti-dsDNA Antibody Assays in Relation to Systemic Lupus Erythematosus Disease Specificity and Activity. *J Rheumatol* 42, 817–25.
27. Đặng Thu Hương, Nguyễn Tất Thắng (2013). Tỉ lệ kháng thể kháng nucleosome trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống-Mối tương quan giữa kháng thể kháng nucleosome với ANA, anti-dsDNA và độ hoạt động của bênh. *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 17, Phụ bản của Số 1, 294-300.
28. Cairns PA, McMillan SA, Crockard AD, Meenagh GK, Duffy EM, Armstrong DJ, et al (2003). Antinucleosome antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 62, 272–3.
29. Antico A., Platzgummer S., Bassetti D., et al (2010). Diagnosing systemic lupus erythematosus: new-generation immunoassays for measurement of anti-dsDNA antibodies are an effective alternative to the Farr technique and the Crithidia luciliae immunofluorescence test. *Lupus* 19, 906–912.
30. Živković V, Stanković A, Cvetković T, et al (2014). Anti-dsDNA, Anti-Nucleosome and Anti-C1q Antibodies as Disease Activity Markers in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Srp Arh Celok Lek* 142(7-8), 431-436.
31. Saigal R, Goyal LK, Agrawal A, et al (2013). Anti-nucleosome Antibodies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus : Potential Utility as a Diagnostic Tool and Disease Activity Marker and its Comparison with Anti-dsDNA Antibody. *JAPI* 61, 271-377.
32. González DA, Varela AR, Rodríguez IM, Vera AG, et al (2015). Anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus: A combination of

two quantitative methods and the ANA pattern is the most efficient strategy of detection. *J Immunol Methods* 427, 30-5.

33. Su Y, Jia RL, Han L, Li ZG (2007). Role of anti-nucleosome antibody in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 122, 115–20.
34. Simón JA, Cabiedes J, Ortiz E, Alcocer-Varela J, Sanchez-Guerrero J (2004). Anti-nucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. Potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker. *Rheumatology* 43, 220–4.
35. Wichainun R, Kasitanon N, Wangkaew S, et al (2013). Sensitivity and specificity of ANA and anti-dsDNA in the diagnosis of systemic lupus erythematosus: a comparison using control sera obtained from healthy individuals and patients with multiple medical problems. *Asian Pac J Allergy Immunol* 31(4), 292-8.
36. Haugbro K, Nossent JC, Winkler T, et al (2004). Anti-dsDNA antibodies and disease classification in antinuclear antibody positive patients: the role of analytical diversity. *Ann Rheum Dis* 63, 386–394.
37. Campos LMA, Kiss MHB, Scheinberg MA, Mangueira CLP, Silva CA (2006). Antinucleosome antibodies in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 15, 496–500.
38. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Labrador M, Buján S, et al (2004). Antihistone and anti-double stranded deoxyribonucleic acid antibodies are associated with renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 16, 165–73.
39. Düzgün N, Sahin M, Genc Y, Tutkak H (2007). Antinucleosome Antibodies and Systemic Lupus Erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 1109, 421-8.
40. Ghirardello A, Doria A, Zampieri S, Tarricone E, Tozzoli R, Villalta D, et al (2004). Antinucleosome antibodies in SLE: a two-year follow-up study of 101 patients. *J Autoimmun* 22, 235–40.

41. Saisoong S, Eiam-Ong S, Hanvivatvong O (2006). Correlations between antinucleosome antibodies and anti-double-stranded DNA antibodies, C3, C4, and clinical activity in lupus patients. *Clin Exp Rheumatol*, 24, 51-8.
42. Wu O, Liu HH, Li WX, et al (2008). Serum soluble nucleosome and the broad family of antinucleosome antibodies are associated with organ and tissue damage in systemic lupus erythematosus in a Chinese population. *Clinical and Experimental Dermatology* 33, 160–163.
43. López-Hoyos M, Cabeza R, Martínez-Taboada VM, et al (2005). Clinical disease activity and titers of anti-dsDNA antibodies measured by an automated immunofluorescence assay in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 14, 505–509.
44. Mok CC, Ho LY, Leung HW, Wong LG (2010). Performance of anti-C1q, antinucleosome, and anti-dsDNA antibodies for detecting concurrent disease activity of systemic lupus erythematosus. *Translational Research* 156, 320–325
45. Martin J, Durant C, Rimbert M, et al (2012). Evaluation of two antibodies against double-stranded DNA assays in discriminating between active and non-active systemic lupus erythematosus: Correlation between the cut-off and the specificity. *Pathologie Biologie* 60, 387–391.
46. Chi S, Yu Y, Shi J, et al (2015). Antibodies against C1q Are a Valuable Serological Marker for Identification of Systemic Lupus Erythematosus Patients with Active Lupus Nephritis. *Disease Markers*, Article ID 450351, 11 pages.
47. Gutiérrez-Adrianzén OA, Koutouzov S, Mota RMS, et al (2006). Diagnostic Value of Anti-Nucleosome Antibodies in the Assessment of Disease Activity of Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Study Comparing Anti-Nucleosome with Anti-dsDNA Antibodies. *J Rheumatol* 33, 1538–44.

48. Nagy G, Brózik M, Tornóci L, Gergely P (2000). Diagnostic value of combined evaluation of neopterin and anti-DNA antibody levels for assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology* 18, 699-705.
49. Julkunen H, Ekblom-Kullberg S, Miettinen A (2012). Nonrenal and renal activity of systemic lupus erythematosus: a comparison of two anti-C1q and five anti-dsDNA assays and complement C3 and C4. *Rheumatol Int* 32, 2445–2451.
50. Yang XW, Tan Y, Yu F, Zhao MH (2012). Combination of anti-C1q and anti-dsDNA antibodies is associated with higher renal disease activity and predicts renal prognosis of patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 27, 3552–3559.
51. Manson JJ, Ma A, Rogers P, et al (2009). Relationship between anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-alpha-actinin antibodies and markers of renal disease in patients with lupus nephritis: a prospective longitudinal study. *Arthritis Research & Therapy* 11, R154
52. Pan N, Amigues I, Lyman S, et al (2014). A surge in anti-dsDNA titer predicts a severe lupus flare within six months. *Lupus* 23, 293–298.
53. Linnik MD, Hu JZ, Heilbrunn KR, et al (2005). Relationship between anti-double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 52, 1129–1137.
54. Benito-Garcia E1, Schur PH, Lahita R, et al (2004). Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-Sm and anti-RNP antibody tests. *Arthritis Rheum* 51(6), 1030-44.
55. Agarwal S, Harper J, Kiely PDW (2009). Concentration of antibodies to extractable nuclear antigens and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 18, 407–412.
56. Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M (2009). Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmunity Reviews* 8, 632–637.

57. Hassan A.B, Lundberg I.E, Isenberg D, Wahren-Herlenius M (2002). Serial analysis of Ro/SSA and La/SSB antibody levels and correlation with clinical disease activity in patientswith systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 31, 133 –139.
58. Faria AC1, Barcellos KS, Andrade LE (2005). Longitudinal fluctuation of antibodies to extractable nuclear antigens in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 32(7), 1267-72..
59. González C, Garcia-Berrocal B, Herráez O, et al (2004). Anti-nucleosome, anti-chromatin, anti-dsDNA and anti-histone antibody reactivity in systemic lupus erythematosus. Clin Chem Lab Med 42(3), 266-72.
60. Stojan G, Petri M (2016). Anti-C1q in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 25, 873–877.
61. Orbai AM, Truedsson L, Sturfelt G, et al (2015). Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 24(1), 42-9.
62. Eggleton P, Ukoumunne OC, Cottrell I, et al (2014). Autoantibodies against C1q as a Diagnostic Measure of Lupus Nephritis: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Cell Immunol* 5, 2
63. Braun A, Sis J, Max R, Mueller K, Fiehn C, Zeier M, et al (2007). Anti-chromatin and anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus compared to other systemic autoimmune diseases. *Scand J Rheumatol* 36, 291–8.
64. Cai X, Yang X, Lian F, Lin X, Liang M, et al. (2010) Correlation between serum anti-C1q antibody levels and renal pathological characteristics and prognostic significance of anti-C1q antibody in lupus nephritis. *J Rheumatol* 37, 759-765.
65. Fang QY, Yu F, Tan Y, Xu LX, Wu LH, et al. (2009) Anti-C1q antibodies and IgG subclass distribution in sera from Chinese patients with lupus nephritis. N*ephrol Dial Transplant* 24, 172-178.

66. Jaekell HP, Trabandt A, Grobe N, Werle E (2006) Anti-dsDNA antibody subtypes and anti-C1q antibodies: toward a more reliable diagnosis and monitoring of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Lupus*15, 335-345.
67. Jesus AA, Campos LM, Liphaus BL, et al. (2012) Anti-C1q, anti-chromatin/nucleosome, and anti-dsDNA antibodies in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Rev Bras Reumatol* 52, 976-981.
68. Katsumata Y, Miyake K, Kawaguchi Y, Okamoto Y, Kawamoto M, et al. (2011) Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus global activity but not specifically with nephritis: a controlled study of 126 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 63, 2436-2444.
69. Marto N, Bertolaccini ML, Calabuig E, et al (2005) Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titres and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 64, 444-448.
70. Meyer OC, Nicaise-Roland P, Cadoudal N, et al. (2009) Anti-C1q antibodies antedate patent active glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 11, R87.
71. Moura CG, Lima I, Barbosa L, et al (2009). Anti-C1q Antibodies: Association With Nephritis and Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J. Clin. Lab. Anal* 23, 19–23.
72. Moura CG, Mangueira CL, Cruz LA, Cruz CM (2011) Negative anti-C1q antibody titers may influence therapeutic decisions and reduce the number of renal biopsies in systemic lupus erythematosus. *Nephron Clin Pract* 118, c355-360.
73. Oelzner P, Deliyska B, Fünfstück R, et al. (2003) Anti-C1q antibodies and antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus -

relationship with disease activity and renal involvement. *Clin Rheumatol* 22, 271-278.

74. Pradhan V, Patwardhan M, Nadkarni A, Ghosh K (2010) Fc γ RIIA Genotypes and Its Association with Anti-C1q Autoantibodies in Lupus Nephritis (LN) Patients from Western India. *Autoimmune Dis* 2010, 470695.
75. Pradhan V, Rajadhyaksha A, Mahant G, et al. (2012) Anti-C1q antibodies and their association with complement components in Indian systemic lupus erythematosus patients. *Indian J Nephrol* 22, 353-357.
76. Sinico RA, Radice A, Ikehata M, et al. (2005) Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis: prevalence and clinical significance. *Ann N Y Acad Sci* 1050, 193-200.
77. Tan Y, Zhou W, Yu F, Fang Q, Yang HZ, et al. (2009) Detection of anti-C1q antibodies and anti-C1q globular head domain antibodies in sera from Chinese patients with lupus nephritis. *Mol Immunol* 46, 2178-2182.
78. Trendelenburg M, Lopez-Trascasa M, et al. (2006) High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 21, 3115-3121.
79. Wu FQ, Zhao Q, Cui XD, Zhang W (2011) C1q and anti-C1q antibody levels are correlated with disease severity in Chinese pediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 31, 501-505.
80. Zhang CQ, Ren L, Gao F, Mu FY, You YQ, et al. (2011) Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus disease activity and lupus nephritis in northeast of China. *Clin Rheumatol* 30, 967-973.
81. Matrat A, Veysseyre-Balter C, Trolliet P (2011). Simultaneous detection of anti-C1q and anti-double stranded DNA autoantibodies in lupus nephritis: predictive value for renal flares. *Lupus* 20, 28–34.

82. El-Hewala A, Nageeb GS, El-shahawy EE, et al (2011). Anti-C1q and anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus: Relationship with disease activity and renal involvement in Sharkia governorate, Egypt. *The Egyptian Rheumatologist* 33, 203–208.
83. Smykal-Jankowiak K, Niemir ZI, Polcyn-Adamczak M (2011). Do circulating antibodies against C1q reflect the activity of lupus nephritis? *Pol Arch Med Wewn* 121, 287-295.
84. Kozyro I, Perahud I, Sadallah S, Sukalo A, Titov L, et al. (2006) Clinical value of autoantibodies against C1q in children with glomerulonephritis. *Pediatrics* 117, 1663-1668.
85. Fatemi A, Samadi G, Sayedbonakdar Z, Smiley A (2015). Anti-C1q antibody in patients with lupus nephritic flare: 18-month follow-up and a nested casecontrol Study. *Mod Rheumatol* 10, 1–7.
86. Bock M, Heijnen I, Trendelenburg M (2015). Anti-C1q Antibodies as a Follow-Up Marker in SLE Patients. *PLoS ONE* 10(4), e0123572.
87. Rekvig OP, van der Vlag J, Seredkina N (2014). Antinucleosome Antibodies A Critical Reflection on Their Specificities and Diagnostic Impact. *Arthritis & Rheumatology* 66, 5, 1061–1069
88. Min DJ, Kim SJ, Park SH, et al (2002). Anti-nucleosome antibody: Significance in lupus patients lacking anti-double-stranded DNA antibody. *Clin Exp Rheumatol* 20, 13-18.
89. Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D, Tozzoli R (2012). Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis. *Autoimmunity Reviews* 12, 97–106.
90. Ravirajan CT, Rowse L, MacGowan JR, Isenberg DA (2001). An analysis of clinical disease activity and nephritis-associated serum autoantibody profiles in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)* 40, 1405-12.

91. Cairns AP, McMillan SA, Crockard AD, et al (2003). Antinucleosome antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 62, 272-3.
92. Cervera R, Viñas O, Ramos-Casals M, et al (2003). Anti-chromatin antibodies in systemic lupus erythematosus: a useful marker for lupus nephropathy. *Ann Rheum Dis* 62, 431-4.
93. Quattrocchi P, Barrile A, Bonanno D, et al (2005). The role of anti-nucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus. Results of a study of patients with systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases. *Reumatismo* 57, 109-13.
94. Sallai K, Nagy E, Derfalvy B, Müzes G, Gergely P (2005). Antinucleosome antibodies and decreased deoxyribonuclease activity in sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Diagn Lab Immunol* 12, 56-9.
95. Půtová I, Dostal C, Becvar R (2007). Prevalence of antinucleosome antibodies by enzymelinked immunosorbent assays in patients with systemic lupus erythematosus and other autoimmune systemic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1109, 275-86.
96. Tikly M, Gould T, Wadee AA, van der Westhuizen E, Mokgethwa BB (2007). Clinical and serological correlates of antinucleosome antibodies in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 26, 2121–5.
97. Bardin N, Desplat-Jego S, Daniel L, Jourde Chiche N, Sanmarco M (2009). BioPlex 2200 multiplexed system: simultaneous detection of anti-dsDNA and anti-chromatin antibodies in patientswith systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 42, 63-8.
98. Shabana AA, El-Ghawet AE, Machaly SA, et al (2009). Anti-chromatin and anti-histone antibodies in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 28, 673-8.

99. Suleiman S, Kamaliah D, NadeemA, et al (2009). Anti-nucleosome antibodies as a disease activity marker in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 12, 100-6.
100. Navarra SV, IshimoriML, Uy EA,Hamijoyo L, et al (2010). Studies of Filipino patients with systemic lupus erythematosus: autoantibody profile of first-degree relatives. *Lupus* 20, 537-43.
101. Li T1, Prokopec SD1, Morrison S, et al (2015). Anti-nucleosome antibodies outperform traditional biomarkers as longitudinal indicators of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 54(3), 449-57.
102. Sardeto GA, Simas LM, Skare TS, et al (2012). Antinucleosome in systemic lupus erythematosus. A study in a Brazilian population. *Clin Rheumatol* 31, 553–556.
103. Benucci M, Gobbi FL, Del Rosso A, et al (2003). Disease activity and antinucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 32, 42–5.
104. Wendy L. (2009). Antiphospholipid antibody syndrome. *Hematology 2009*, 233-239.
105. Vikerfors A, Johansson A, Gustafsson G.T, et al (2013). Clinical manifestations and anti-phospholipid antibodies in 712 patients with systemic lupus erythematosus: evaluation of two diagnostic assays. *Rheumatology* 52, 501-509.
106. Basiri Z, Gholyaf M, Faridnia M, Nadi E, Bairanvand M. (2013). The prevalence of anticardiolipin antibody in patients with systemic lupus erythematosus and its association with clinical manifestations. *Acta Med Iran* 51(1), 35-40.
107. Ronda N, Meroli P.L, Raschi E, Borghi M.O (2007). Anti-Endothelial-Cell Antibodies in *Autoantibodies* 2nd edition, Chapt. 90, Pub. by Elservier, 725-731.

108. Perricone C, Pendolino M, Olivieri M, et al (2015). Neuropsychiatric manifestations associated with anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus. Isr Med Assoc J 17(3), 171-8.
109. Constans J, Dupuy R, Blann AD, et al (2003). Anti-Endothelial Cell Autoantibodies and Soluble Markers of Endothelial Cell Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 30, 1963–6.
110. Pasoto SG, Viana VST, Bonfa E (2014). The clinical utility of antiribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 10(11), 1493–1503.
111. Hirohata S , Kasama T , Kawahito Y , Takabayashi K (2014). Efficacy of anti-ribosomal P protein antibody testing for diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 24(6), 939–944.
112. Agmon-Levin N, Gilburd B, Kivity S et al (2009). Anti-Ribosomal-P Antibodies in Lupus Patients and Healthy Controls: Evaluation of Three ELISA Assays. *IMAJ* 11, 7, 403-406.
113. Karassa F.B, Afeltra A, Ambrozic A et al (2006). Accuracy of Anti–Ribosomal P Protein Antibody Testing for the Diagnosis of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 54(1), 312-324.
114. Gordon C, Jayne D, Pusey C, et al (2009). European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 18, 257–263.
115. Feldman C.H, Hiraki L.T, Liu J et al (2013). Epidemiology and Sociodemographics of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis Among US Adults With Medicaid Coverage, 2000–2004. *Arthritis Rheum* 65, 3, 753–763.
116. Danchenko N, Satia J.A, Anthony M.S (2006). Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 15(5), 308-18.

117. Phạm Công Chính (2012). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống điều trị tại khoa Da Liễu bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên. *Tạp chí Y học Thực Hành* 851, 36 - 38.
118. Nguyễn Văn Toàn (2011). Áp dụng thang điểm SLEDAI trong tiên lượng bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống tại khoa Cấp cứu bệnh viện Bạch Mai. *Luận văn Thạc sỹ y học*, trường Đại học Y Hà Nội.
119. Ohta A, Nagai M, Nishina M, et al (2013). Age at onset and gender distribution of systemic lupus erythematosus, polymyositis/dermatomyositis, and systemic sclerosis in Japan. *Mod Rheumatol* 23, 759–764.
120. Feng X, Zou Y, Pan W et al (2014). Associations of clinical features and prognosis with age at disease onset in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 23, 327–334.
121. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GRV (2009). The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* 18, 869–874.
122. Inês L, Silva C, Galindo M, et al (2015). Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care & Research* 67, 8, 1180–1185.
123. Ramos PS1, Brown EE, Kimberly RP, Langefeld CD (2010). Genetic Factors Predisposing to Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Semin Nephrol*. 30(2), 164-76.
124. Block SR (2006). A brief history of twins. *Lupus* 15(2), 61-4.
125. Van der Linden M, Westendorp RGP, Zidane M, et al (2001). Autoantibodies within Families of Patients with Systemic Lupus

Erythematosus Are Not Directed Against the Same Nuclear Antigens. *J Rheumatol* 28, 284 – 287.

126. Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, et al (2005). Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum* 52(4), 1138-47.
127. Priori R, Medda E, Conti F, et al (2003). Familial autoimmunity as a risk factor for systemic lupus erythematosus and vice versa: a case–control study. *Lupus* 12, 735–740.
128. Giles I, Isenberg D (2001). Lupus in the family - analysis of a cohort followed from1978 to 1999. *Lupus* 10, 38 – 44.
129. Amezcua-Guerra L, Higuera-Ortiz V, Arteaga-García U, et al (2015). Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics and the 1997 American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus in a Real-Life Scenario. *Arthritis Care & Research* 67, 3, 437–441.
130. Ungprasert P, Sagar V, Crowson CS, et al (2016). Incidence of systemic lupus erythematosus in a population-based cohort using revised 1997 American College of Rheumatology and the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria. *Lupus* 0, 1–8.
131. Phan Quang Đoàn (2002). Tìm hiểu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh SLE. *Tạp chí y học thực hành* 5(423).
132. Nguyễn Văn Đoàn, Nguyễn Thị Thanh Hà (2012). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân nam lupus ban đỏ hệ thống điều trị tại Trung tâm Dị ứng-MDLS Bệnh viện Bạch Mai. *Y học thực hành* 6, 825, 123-125.
133. Phạm Huy Thông (2013). Nghiên cứu hiệu quả điều trị Lupus ban đỏ hệ thống có đợt cấp tổn thương thận bằng Methylprednisolon đường

tĩnh mạch liều cao. *Luận văn tiến sỹ y học*, chuyên ngành Dị ứng-Miễn dịch lâm sàng, Trường Đại học Y Hà Nội.

134. Rabbani MA1, Siddiqui BK, Tahir MH, et al (2006). Do Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in Pakistan correlate with rest of Asia? *JPMA* 56, 5, 222-226.
135. Joo YB, Bae SC (2015). Assessment of clinical manifestations, disease activity and organ damage in 996 Korean patients with systemic lupus erythematosus: comparison with other Asian populations. *International Journal of Rheumatic Diseases* 18, 117–128.
136. Manderson AP, Botto M, Walport MJ (2004). The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol* 22, 431-456.
137. Ghosh P, Dwivedi S, Sita N, Vikas A, et al (2007). Antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence: Optimum Screening Dilution for Diagnosis Systemic Lupus Erythematosus. *Indian Journal of Medical Research* 126, 1, 34 – 38.
138. Bùi Thị Hà, Kê Thị Lan Anh (2011). Đánh giá một số xét nghiệm miễn dịch trong chẩn đoán bệnh nhân lupus ban đỏ điều trị tại bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng. *Tạp chí Y học Thực hành* 760 (4), 144-147.
139. Acosta-Mérida A, Isenberg DA (2013). Antinuclear antibodies seroconversion in 100 patients with lupus. *Clin Exp Rheumatol* 31(4), 656.
140. Song L-J, Ding F, Liu H-X, et al (2012). Analysis of 15 patients with systemic lupus erythematosus manifesting with negative immunofluorescence anti-nuclear antibodies after treatment. *Lupus* 21, 919–924.
141. Lê Hữu Doanh, Đào Thị Trang (2014). Mối liên quan giữa kháng thể kháng nhân và kháng chuỗi kép DNA với mức độ nặng của bệnh lupus ban đỏ hệ thống. *Tạp chí Nghiên cứu Y học* Phụ trương 91 (5), 47-50.

142. Sridaran S, Ansari MQ (2015). Sensitivity and Specificity of the Anti-Nuclear Antibody (ANA) Indirect Immunofluorescent Assay (IIFA) at Varying Titers for Diagnosing SLE: An Evidence Based Approach for Assessing the Utility of ANA Tests in the Clinical Setting. *Austin J Pathol Lab M*ed 2, 1 , 1-3.
143. Hayashi N, Kawamoto T, Mukai M, et al (2001). Detection of antinuclear antibodies by use of an enzyme immunoassay with nuclear HEp-2 cell extract and recombinant antigens: comparison with immunofluorescence assay in 307 patients. *Clin Chem* 47(9), 1649-59.
144. El-Chennawi FA, Mosaad YM, Habib HM, El-Degheidi T (2009). Comparative Study of Antinuclear Antibody Detection by Indirect Immunofluorescence and Enzyme Immunoassay in Lupus Patients. *Immunological Investigations*, 38, 839–850.
145. Derksen R.H.W.M, Bast E.J.E.G, Strooisma T, et al (2002). A comparison between the Farr radioimmunoassay and a new automated fluorescence immunoassay for the detection of antibodies against double stranded DNA in serum. *Ann Rheum Dis* 61, 1099–1102.
146. Wasmuth JC, Grün B, Terjung B, et al (2004). ROC analysis comparison of three assays for the detection of antibodies against double-stranded DNA in serum for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Clin Chem* 50(11), 2169-71.
147. Venner AA, Ibañez D, Gladman DD et al (2013). Comparison of three anti-dsDNA assays: performance and correlation with systemic lupus erythematosus disease activity. *Clin Biochem*. 46(4-5), 317-20.
148. Yang JY, Oh EJ, Kim Y, Park YJ (2010). Evaluation of Anti-dsDNA antibody tests: Crithidia luciliae immunofluorescence test, immunoblot, enzyme-linked immunosorbent assay, chemiluminescence immunoassay. *Korean J Lab Med* 30(6), 675-84.

149. Trad B, Hassine HB, Khalifa M, et al (2013). Anti-C1q antibodies and systemic lupus erythematosus in the Tunisian population. *Pathologie Biologie* 61, 113–116.
150. Mosca M, Chimenti D, Pratesi F, et al (2006). Prevalence and clinico-serological correlations of anti-alpha-enolase, anti-C1q, and anti-dsDNA antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 33(4), 695-7.
151. Seelen MA, Trouw LA, Daha MR (2003). Diagnostic and prognostic significance of anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 12, 619–624.
152. Yang J, Xu Z, Sui M, et al (2015). Co-Positivity for Anti-dsDNA, -Nucleosome and -Histone Antibodies in Lupus Nephritis Is Indicative of High Serum Levels and Severe Nephropathy. *PLoS One* 10(10), e0140441.
153. Sui M, Lin Q, Xu Z, et al (2013). Simultaneous Positivity for Anti-DNA, Anti-Nucleosome and Anti-Histone Antibodies is a Marker for More Severe Lupus Nephritis. *J Clin Immunol* 33, 378–387.
154. Samy H, Hend H, Sameh M, et al (2010). Anti-nucleosome antibodies may predict lupus nephritis and severity of disease in systemic lupus erythematosus. *Indian Journal of Rheumatology* 5, 4, 165 -170.
155. Haddouk S, Ben Ayed M, Baklouti S, et al (2005). Clinical significance of antinucleosome antibodies in Tunisian systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol* 24(3), 219-22.
156. Julkunen H, Salonen E-M, Walle TK, Miettinen A (2005). Anti-nucleosome antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 34, 122–124.
157. Nguyen CP, Cao VV, Fehér J, Gergely P (1988). Correlation between the levels of antinuclear antibodies, anti-DNA antibodies, and complement in systemic lupus erythematosus. *Acta Med Hung* 45(2), 145-59.

158. Tang X, Huang Y, Deng W, et al (2010). Clinical and Serologic Correlations and Autoantibody Clusters in Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* 89, 62-67.
159. Artim-Esen B, Çene E, Şahinkaya Y, et al (2014). Cluster Analysis of Autoantibodies in 852 Patients with Systemic Lupus Erythematosus from a Single Center. *J Rheumatol* 41, 1304-1310.
160. Atta AM, Pereira MM, Santiago M, Sousa-Atta MLB (2009). Anti-dsDNA antibodies in Brazilian patients of mainly African descent with systemic lupus erythematosus: lack of association with lupus nephritis. *Clin Rheumatol* 28, 693–697.
161. Fabrizio C, Fulvia C, Carlo P, et al (2015). Systemic Lupus Erythematosus with and without Anti-dsDNA Antibodies: Analysis from a Large Monocentric Cohort. *Mediators of Inflammation* 2015, Article ID 328078.
162. Neogi T, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz M (2006). Anti-dsDNA antibody testing by Farr and ELISA techniques is not equivalent *J Rheumatol* 33(9), 1785-8.
163. Andrejevic S, Jeremic I, Sefik-Bukilica M (2013). Immunoserological parameters in SLE: high-avidity anti-dsDNA detected by ELISA are the most closely associated with the disease activity. *Clin Rheumatol* 32,1619–1626.
164. Pradhan VD, Patwardhan MM, Ghosh K (2010). Anti-nucleosome antibodies as a disease marker in systemic lupus erythematosus and its correlation with disease activity and other autoantibodies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 76(2), 145-9.
165. Mannik M, Merrill CE, Stamps LD, et al (2003). Multiple autoantibodies form the glomerular immune deposits in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 30(7), 1495–504.

166. Bruschi M, Sinico RA, Moroni G, et al (2014). Glomerular autoimmune multicomponents of human lupus nephritis in vivo: α-enolase and annexin AI. *J Am Soc Nephrol* 25(11), 2483–98.
167. Fu SM, Dai C, Zhao Z, Gaskin F (2015). Anti-dsDNA Antibodies are one of the many autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *F1000Res* 1; 4, 939.
168. Heidenreich U, Mayer G, Herold M, et al (2009). Sensitivity and specificity of autoantibody tests in the differential diagnosis of lupus nephritis. *Lupus* 18, 1276–1280.
169. Villalta D, Bizzaro N, Bassi N, et al (2013). Anti-dsDNA antibody isotypes in systemic lupus erythematosus: IgA in addition to IgG anti-dsDNA help to identify glomerulonephritis and active disease. *PLoS One* 12, 8(8), e714.
170. Cui L, Zhang J, Hu X, et al (2010). Clinical Evaluation of a New Quantitative Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Anti-dsDNA Antibodies Measured in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Laboratory Medicine* 41, 12, 724 – 727.
171. Brendan M. Giles and Susan A. Boackle (2013). Linking complement and anti-dsDNA antibodies in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Immunol Res* 55(0), 10–21.
172. Kokuina E, del Toro ME, Rojas AG, et al (2014). Anti-nucleosome antibodies against conventional Immunological markers in the diagnosis of SLE activity. *Revista Cubana de Medicina* 53(4), 430 - 444.
173. Hillebrand JJ, Bernelot Moens HJ, Mulder AH (2013). Changes in Farr radioimmunoassay and EliA fluorescence immunoassay anti-dsDNA in relation to exacerbation of SLE. *Lupus* 22(11), 1169-73.
174. Narayanan K, Marwaha V, Shanmuganandan K , Shankar S (2010). Correlation between Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, C3, C4 and Anti-dsDNA Antibodies. *MJAFI* 66, 102-107.

175. Radic M, Herrmann M, Van Der Vlag J, Rekvig O.P (2011). Regulatory DNA pathogenetic mechanisms of autoantibodies in SLE. *Autoimmunity* 44(5), 349–356.
176. López YP, González LA, Restrepo M, et al (2013). Anti-C1q antibodies as markers of renal compromise in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Colomb Reumatol* 20(4), 195-201.
177. Bock M, Heijnen I, Trendelenburg M (2015). Anti-C1q antibodies as a follow-up marker in SLE patients. *PLoS One*. 10(4), e0123572.
178. Schejbel L, Skattum L, Hagelberg S, et al (2011). Molecular basis of hereditary C1q deficiency--revisited: identification of several novel disease-causing mutations. *Genes Immun* 12(8), 626-34.
179. Lood C, Gullstrand B, Truedsson L, et al (2009). C1q inhibits immune complex-induced interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells: a novel link between C1q deficiency and systemic lupus erythematosus pathogenesis. *Arthritis Rheum* 60(10), 3081-90.
180. Mannik M, Wener MH (1997). Deposition of antibodies to the collagenlike region of C1q in renalglomeruli of patients with prolife rative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 40(8), 1504-11.
181. Sjöwall C, Olin AI, Skogh T, et al (2013). C-reactive protein, immunoglobulin G and complement co-localize in renal immune deposits of proliferative lupus nephritis. *Autoimmunity* 46(3), 205-14.
182. Moroni G, Radice A, Giammarresi G, et al (2009). Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupusnephritis. *Ann Rheum Dis* 68(2), 234-7.
183. Akhter, RW Burlingame, AL Seaman, et al (2011). Anti-C1q antibodies have higher correlation with flares of lupus nephritis than other serum markers. *Lupus* 20, 1267–1274.

184. Mahmoudi M, Rastin M, Sahebari M, et al (2016). Autoantibody Profile, Disease Activity and Organ Involvement in Iranian Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Rheu Res J* 1(2), e6969.
185. Souza A, da Silva LM, Oliveira FR, et al (2009). Anti-nucleosome and anti-chromatin antibodies are present in active systemic lupus erythematosus but not in the cutaneous form of the disease. *Lupus* 18, 223–229.
186. Hung WT, Chen YM, Lan JL, et al (2011). Antinucleosome antibodies as a potential biomarker for the evaluation of renal pathological activity in patients with proliferative lupus nephritis. *Lupus* 20(13), 1404-10.
187. Abdel Gawad ER, Mansour AI, Abdel Aziz YA, et al (2014). Role of anti-nucleosome antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus and as a marker for lupus nephropathy. *Egypt J Immunol* 21(1), 57-65.
188. El Desouky SM, El-Gazzar II, Rashed LA (2015). Correlation between various clinical parameters of systemic lupus erythematosus and levels of anti-histone and anti-chromatin antibodies. *The Egyptian Rheumatologist* 37, 97–104.
189. Grootscholten C1, van Bruggen MC, van der Pijl JW, et al (2003). Deposition of Nucleosomal Antigens (Histones and DNA) in the Epidermal Basement Membrane in Human Lupus Nephritis. *Arthritis Rheum* 48(5), 1355-62.
190. Koutouzov S, Jeronimo AL, Campos H, Amoura Z (2004). Nucleosomes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 30, 529–58.
191. El Bakry SA, El Din AB, El Dakrony AHM, et al (2014). Anti-nucleosome antibodies: A potential surrogate marker for renal affection in lupus patients with insignificant proteinuria. *The Egyptian Rheumatologist* 36, 79–84.

PHỤ LỤC 1

TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN LBĐHT CỦA SLICC 2012

Tiêu chuẩn lâm sàng

1. Các tổn thương da lupus cấp tính:
   + Ban cánh bướm (không tính nếu là ban cánh bướm dạng đĩa)
   + Bọng nước lupus
   + Các thể tiêu thượng bì hoại tử lupus
   + Ban lupus dạng sẩn
   + Ban lupus do nhạy cảm ánh sáng

Với điều kiện loại trừ viêm da cơ

HOẶC các tổn thương da lupus bán cấp (tổn thương dạng vảy nến không có dày da và /hoặc các tổn thương hình vòng hoặc đa vòng không tạo sẹo, có thể có giãn mạch hoặc mất sắc tố sau viêm)

2. Các tổn thương da lupus mạn tính:
   + Ban dạng đĩa kinh điển: khu trú (trên cổ) hoặc lan tỏa (trên và dưới cổ)
   + Mụn cơm lupus
   + Viêm niêm mạc lupus
   + Cục mỡ dưới da do lupus
   + Lupus ban đỏ thể cục
   + Cước do lupus
   + Lupus đĩa/lichen phẳng phối hợp

3. Loét niêm mạc:
   + Vòm miệng
   + Má
   + Lưỡi
   + HOẶC loét niêm mạc mũi

Với điều kiện loại trừ các nguyên nhân khác như viêm mạch, bệnh Behçet, nhiễm trùng (herpesvirus), bệnh lý viêm ruột, viêm khớp phản ứng và đồ ăn có acid.

4. Rụng tóc không có sẹo (tóc thưa rải rác hoặc yếu, gãy có thể quan sát được)

Với điều kiện loại trừ rụng tóc từng mảng, do thuốc, thiếu sắt hoặc nội tiết tố nam

5. Biểu hiện khớp: Viêm bao hoạt dịch ở ≥ 2 khớp, đặc trưng bởi sưng nề hoặc tràn dịch khớp HOẶC đau ở ≥ 2 khớp kèm theo cứng khớp buổi sáng ≥ 30 phút

6. Viêm thanh mạc:
   + Viêm màng phổi điển hình trong > 1 ngày HOẶC tràn dịch màng phổi HOẶC tiếng cọ màng phổi
   + Đau kiểu viêm màng ngoài tim điển hình (đau khi nằm ngửa và cải thiện khi cúi ra trước) trong > 1 ngày HOẶC tràn dịch màng tim HOẶC có tiếng cọ màng tim HOẶC viêm màng ngoài tim trên điện tâm đồ.

Với điều kiện loại trừ các nguyên nhân khác như nhiễm trùng, tăng urê máu và dịch thấm do hội chứng thận hư…

7. Tổn thương thận: Protein niệu ≥ 500 mg /24 giờ HOẶC trụ hồng cầu niệu

8. Tổn thương thần kinh:

+ Co giật + Loạn thần + Viêm đơn dây thần kinh đa ổ *Với điều kiện loại trừ các nguyên nhân khác như viêm mạch tiên phát* + Viêm tủy + Bệnh lý thần kinh ngoại biên hoặc sọ não *Với điều kiện loại trừ các nguyên nhân khác: viêm mạch, nhiễm trùng, tiểu đường.* + Lú lẫn cấp tính *Với điều kiện loại trừ các nguyên nhân do nhiễm độc/chuyển hóa, suy thận, thuốc*
9. Thiếu máu tan máu
10. Giảm bạch cầu (< 4.000/mm3 ít nhất 1 lần) *Với điều kiện loại trừ các nguyên nhân khác như hội chứng Felty, do thuốc…* HOẶC Giảm bạch cầu lympho (< 1.000/mm3 ít nhất 1 lần) *Với điều kiện loại trừ các nguyên nhân khác như do thuốc, nhiễm trùng*
11. Giảm tiểu cầu (< 100.000/mm3) ít nhất 1 lần *Với điều kiện loại trừ các nguyên nhân do thuốc, xơ gan, giảm tiểu cầu vô căn*
Tiêu chuẩn miễn dịch
1. KTKN dương tính
2. Nồng độ kháng thể kháng dsDNA > giá trị tham chiếu (hoặc gấp ≥ 2 lần dải tham chiếu nếu xét nghiệm bằng kỹ thuật ELISA)
3. Kháng thể kháng Sm dương tính
4. Kháng thể antiphospholipid dương tính được xác định bởi 1 trong các kỹ thuật: + Chất chống đông lupus dương tính + Test giang mai (RPR) dương tính giả + Kháng thể anticardiolipin dương tính hiệu giá trung bình - cao (IgA, IgG, IgM) + Kháng thể anti β2-glycoprotein I dương tính (IgA, IgG, IgM)
5. Giảm bổ thể: Giảm ít nhất 1 trong 3 thông số: C3 hoặc C4 hoặc CH50
6. Test Coombs trực tiếp dương tính *nhưng không có thiếu máu tan máu*

PHỤ LỤC 2

BẢNG ĐIỂM SELENA- SLEDAI

STT	Dấu hiệu	Định nghĩa	Điểm
1	Co giật	Mới xuất hiện, loại trừ nguyên nhân do thuốc, chuyển hoá hoặc nhiễm trùng.	8
2	Rối loạn tâm thần	Thay đổi khả năng thực hiện các chức năng hoạt động bình thường do rối loạn trầm trọng năng lực nhận thức thực tế. Bao gồm : ảo giác, ngôn ngữ lộn xộn, nói lạc đề, ý nghĩ kì dị không logic, biểu hiện căng trương lực, loại trừ do tăng urê máu và thuốc.	8
3	Hội chứng não thực tổn	Mất khả năng định hướng, trí nhớ hoặc tư duy với sự thay đổi nhanh những dấu hiệu lâm sàng. Bao gồm ý thức mù mờ, giảm khả năng tập trung, mất khả năng duy trì sự chú ý đến môi trường cộng với ít nhất 2 trong số các tiêu chuẩn sau: rối loạn nhận thức, lời nói lộn xộn, mất ngủ hoặc ngủ gà về ban ngày hoặc tăng hoặc giảm hoạt động tâm thần vận động. Loại trừ nguyên nhân chuyển hoá, nhiễm trùng hoặc thuốc.	8
4	Rối loạn thị giác	Những thay đổi võng mạc của LBĐHT gồm: các thể dạng tế bào, xuất huyết võng mạc, viêm xuất tiết nặng hoặc xuất huyết màng mạch, viêm thần kinh thị giác, viêm củng mạc và trên củng mạc. Loại trừ nguyên nhân thuốc, nhiễm trùng và chuyển hoá.	8
5	Rối loạn thần kinh sọ não	Rối loạn thần kinh vận động hoặc cảm giác của các dây thần kinh sọ não mới xuất hiện.	8
6	Đau đầu lupus	Đau đầu nặng, dai dẳng: có thể là đau nửa đầu, nhưng phải không đáp ứng với thuốc giảm đau gây nghiện.	8
7	Tai biến mạch não	Tai biến mạch não mới xuất hiện loại trừ do xơ vữa động mạch và các NN gây tăng huyết áp.	8
8	Viêm mạch	Loét, hoại tử, xuất hiện các cục căng nề ở ngón tay,	8

		nhồi máu rìa móng tay, xuất huyết rải rác trên da, hoặc chụp mạch/sinh thiết chứng minh có viêm mạch.	
9	Viêm khớp	Đau và các biểu hiện viêm ở nhiều hơn 2 khớp (sưng nề, nóng đỏ hoặc tràn dịch khớp).	4
10	Viêm cơ	Đau/yếu cơ gốc chi kết hợp với tăng nồng độ creatine phosphokinase/aldolase hoặc các thay đổi trên điện cơ hoặc sinh thiết cho thấy có viêm cơ.	4
11	Trụ niệu	Trụ hồng cầu hoặc hạt chứa heme.	4
12	Đái máu	>5 HC/vi trường, loại trừ do nhiễm khuẩn, sỏi hoặc nguyên nhân khác.	4
13	Protein niệu	> 0,5g/24 giờ, mới xuất hiện hoặc tăng gần đây.	4
14	Đái mủ	>5 BC/vi trường, loại trừ nhiễm khuẩn	4
15	Ban đỏ mới xuất hiện	Ban dạng viêm mới xuất hiện hoặc tái diễn.	2
16	Loét niêm mạc	Viêm loét niêm mạc miệng hoặc mũi mới xuất hiện hoặc tái diễn.	2
17	Rụng tóc	Rụng tóc bất thường dạng mảng hoặc lan tỏa mới hoặc tái phát.	2
18	Viêm màng phổi	Đau ngực với tiếng cọ màng phổi hoặc tràn dịch màng phổi hoặc dày màng phổi.	2
19	Viêm màng ngoài tim	Đau ngực vùng tim với ít nhất một trong những biểu hiện sau: tiếng cọ hoặc tràn dịch màng tim hoặc bất thường trên điện tim hoặc siêu âm tim.	2
20	Giảm bổ thể	Giảm CH50, C3 hoặc C4 dưới mức bình thường	2
21	Tăng gắn DNA	Tăng hiệu giá kháng thể kháng dsDNA trên mức bình thường	2
22	Sốt	> 38 độ, loại trừ do nhiễm khuẩn	1
23	Giảm tiểu cầu	< 100 G/l, loại trừ do thuốc	1
24	Giảm bạch cầu	< 3 G/l, loại trừ do thuốc	1

PHỤ LỤC 3

MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

MÃ NGHIÊN CỨU:

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Họ tên: **Tuổi:**

Giới tính: **Nam** □ **Nữ** □

Nghề nghiệp:

Địa chỉ:

Người liên lạc:

Số điện thoại: Nhà riêng:……Di động.....

Số HSBA quản lý bệnh LBĐHT:

Ngày tham gia nghiên cứu:

Ngày kết thúc nghiên cứu:

Số lần thăm khám:

LẦN KHÁM 1 **(Ngày:)**

NGOẠI TRÚ ☐
NỘI TRÚ ☐ ***Mã hồ sơ:*** ***Ngày vào:*** ***Ngày ra:***

.

Giường số: ***Lý do vào viện:***

1. Tiền sử.

- Thời gian mắc bệnh: ☐☐ năm
- Nơi chẩn đoán:
- Bệnh lý khác:
- Người thân bị SLE: Có ☐ Không ☐
- Diễn biến 1 tháng gần đây:

2. Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện	Có	Không	Biểu hiện	Có	Không
Sốt			Viêm/ đau khớp		
Ban cánh bướm			Đau cơ		
Ban dạng đĩa			Đau đầu		
Ban đỏ khác			Co giật		
Loét miệng			Rối loạn tâm thần		
Nhạy cảm ánh sáng			Hội chứng não thực tổn		
Xuất huyết da, niêm mạc			Viêm màng phổi		
Da xanh, niêm mạc nhợt			Viêm màng tim		
Rụng tóc			Raynaud		
Phù			Rối loạn kinh nguyệt		
Viêm mạch da			Buồn nôn, nôn		
Ho ra máu			RL thị giác		

3. Cận lâm sàng

Xét nghiệm	KQ	Tăng	Giảm	Xét nghiệm	KQ	Tăng	Giảm
Hồng cầu (T/ L)				CHO TP (µmol/L)			
Hemoglobin (g/L)				TRI (µmol/L)			
Bạch cầu (G/L)				AST (IU/L)			
Tiểu cầu (G/ L)				ALT (IU/L)			
BC trung tính				C3 (g/L)			
BC lympho				C4 (g/L)			
Máu lắng (mm)				CK (IU/L)			
Ure (mmol/L)				Pr niệu 24h (g)			
Creatinin (µmol/L)				HC niệu (TB/VT)			
Albumin máu (g/L)				BC niệu (TB/VT)			
K máu (mmol/l)				Trụ niệu			
Na máu (mmol/l)				Cl máu (mmol/l)			

4. Xét nghiệm tự kháng thể

Kháng thể	Đơn vị	Kết quả	Âm tính	Dương tính
KTKN	OD			
Kháng dsDNA	IU/ml			
Kháng C1q	IU/ml			
Kháng nucleosome	IU/ml			

5. Điểm SELENA-SLEDAI:

TT	Dấu hiệu	Max	Điểm	TT	Dấu hiệu	Max	Điểm
1	Co giật	8		13	Protein niệu	4	
2	Rối loạn tâm thần	8		14	Đái mủ	4	
3	HC não thực tổn	8		15	Ban đỏ mới xuất hiện	2	
4	Rối loạn thị giác	8		16	Loét niêm mạc	2	
5	Rối loạn TK sọ não	8		17	Rụng tóc	2	
6	Đau đầu lupus	8		18	Viêm màng phổi	2	
7	Tai biến mạch não	8		19	Viêm màng ngoài tim	2	
8	Viêm mạch	8		20	Giảm bổ thể	2	
9	Viêm khớp	4		21	Tăng gắn DNA	2	
10	Viêm cơ	4		22	Sốt	1	
11	Trụ niệu	4		23	Giảm tiểu cầu	1	
12	Đái máu	4		24	Giảm bạch cầu	1	
Tổng điểm							

6. Độ hoạt động của LBĐHT: Mạnh □ Trung bình □ Nhẹ/ ổn định □

7. Đợt cấp LBĐHT: Nặng □ Trung bình/ Nhẹ □ Không □

8. Đợt cấp LBĐHT ngoài thận: Có □ Không □

9. Điểm SLICC thận: Pr niệu: HC niệu: BC niệu: Tổng điểm:

10. Đợt cấp thận lupus: Pr niệu □ Viêm thận □ Viêm thận nặng □ Không □

11. Thuốc điều trị trong 1 tháng trước đó:

Thuốc	Đường dùng	Liều dùng
Hydroxy(cloroquin)		
Methylprednisolon		
Cyclophosphamide		
Mycophenolate mofetil		
Cyclosporin		
Azathioprin		
Tacrolimus		
Methotrexate		
Thuốc đông dược		

12. Hẹn khám lại ngày……**(hoặc khi có biểu hiện bất thường)**

LẦN KHÁM (Ngày:)

NGOẠI TRÚ ☐
NỘI TRÚ ☐ ***Mã hồ sơ***: ***Ngày vào***: ***Ngày ra***:
Giường số: ***Lý do vào viện:***

1. Diễn biến bệnh từ lần khám trước:

2. Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện	Có	Không	Biểu hiện	Có	Không
Sốt			Viêm/ đau khớp		
Ban cánh bướm			Đau cơ		
Ban dạng đĩa			Đau đầu		
Ban đỏ khác			Co giật		
Loét miệng			Rối loạn tâm thần		
Nhạy cảm ánh sáng			Hội chứng não thực tổn		
Xuất huyết da, niêm mạc			Viêm màng phổi		
Da xanh, niêm mạc nhợt			Viêm màng tim		
Rụng tóc			Raynaud		
Phù			Rối loạn kinh nguyệt		
Viêm mạch da			Buồn nôn, nôn		
Ho ra máu			RL thị giác		

3. Cận lâm sàng

Xét nghiệm	KQ	Tăng	Giảm	Xét nghiệm	KQ	Tăng	Giảm
Hồng cầu (T/ L)				CHO TP (µmol/L)			
Hemoglobin (g/L)				TRI (µmol/L)			
Bạch cầu (G/L)				AST (IU/L)			
Tiểu cầu (G/ L)				ALT (IU/L)			
BC trung tính				C3 (g/L)			
BC lympho				C4 (g/L)			
Máu lắng (mm)				CK (IU/L)			
Ure (mmol/L)				Pr niệu 24h (g)			
Creatinin (µmol/L)				HC niệu (TB/VT)			
Albumin máu (g/L)				BC niệu (TB/VT)			
K máu (mmol/l)				Trụ niệu			
Na máu (mmol/l)				Cl máu (mmol/l)			

4. Xét nghiệm tự kháng thể

Kháng thể	Đơn vị	Kết quả	Âm tính	Dương tính
KTKN	OD			
Kháng dsDNA	IU/ml			
Kháng C1q	IU/ml			
Kháng nucleosome	IU/ml			

5. Điểm SELENA-SLEDAI:

TT	Dấu hiệu	Max	Điểm	TT	Dấu hiệu	Max	Điểm
1	Co giật	8		13	Protein niệu	4	
2	Rối loạn tâm thần	8		14	Đái mủ	4	
3	HC não thực tổn	8		15	Ban đỏ mới xuất hiện	2	
4	Rối loạn thị giác	8		16	Loét niêm mạc	2	
5	Rối loạn TK sọ não	8		17	Rụng tóc	2	
6	Đau đầu lupus	8		18	Viêm màng phổi	2	
7	Tai biến mạch não	8		19	Viêm màng ngoài tim	2	
8	Viêm mạch	8		20	Giảm bổ thể	2	
9	Viêm khớp	4		21	Tăng gắn DNA	2	
10	Viêm cơ	4		22	Sốt	1	
11	Trụ niệu	4		23	Giảm tiểu cầu	1	
12	Đái máu	4		24	Giảm bạch cầu	1	
Tổng điểm							

6. Độ hoạt động của LBĐHT: Mạnh □ Trung bình □ Nhẹ/ ổn định □

7. Đợt cấp LBĐHT: Nặng □ Trung bình/ Nhẹ □ Không □

8. Đợt cấp LBĐHT ngoài thận: Có □ Không □

9. Điểm SLICC thận: Pr niệu: HC niệu: BC niệu: Tổng điểm:

10. Đợt cấp thận lupus: Pr niệu □ Viêm thận □ Viêm thận nặng □ Không □

11. Thuốc điều trị trong 1 tháng trước đó:

Thuốc	Đường dùng	Liều dùng
Hydroxy(cloroquin)		
Methylprednisolon		
Cyclophosphamide		
Mycophenolate mofetil		
Cyclosporin		
Azathioprin		
Tacrolimus		
Methotrexate		
Thuốc đông dược		

12. Hẹn khám lại ngày……**(hoặc khi có biểu hiện bất thường)**