BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**NGUYỄN THỊ THẢO**

# NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ CỦA MỘT SỐ CYTOKIN VÀ TIỂU QUẦN THỂ TẾ BÀO LYMPHO TRƯỚC, SAU ĐIỀU TRỊ BỆNH LUPUT BAN ĐỎ HỆ THỐNG

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2016**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**NGUYỄN THỊ THẢO**

# NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ CỦA MỘT SỐ CYTOKIN VÀ TIỂU QUẦN THỂ TẾ BÀO LYMPHO TRƯỚC, SAU ĐIỀU TRỊ BỆNH LUPUT BAN ĐỎ HỆ THỐNG

**Chuyên ngành: DA LIỄU**

**Mã số: 62720152**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

*Hướng dẫn khoa học:*

**GS.TS. TRẦN HẬU KHANG**

**GS. TS. VĂN ĐÌNH HOA**

**HÀ NỘI - 2016**

# LỜI CAM ĐOAN

Tôi là NGUYỄN THỊ THẢO nghiên cứu sinh khóa 28- Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Da liễu, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của GS.TS. Trần Hậu Khang và GS. TS. Văn Đình Hoa.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

*Hà Nội, ngày 28 tháng 9 năm 2016*

***Nguyễn Thị Thảo***

# MỤC LỤC

**Lời cam đoan**

**Mục lục**

**Danh mục bảng**

**Danh mục biểu đồ**

**Danh mục hình, ảnh, sơ đồ**

**ĐẶT VẤN ĐỀ ..... 1**

**Chương 1: TỔNG QUAN ..... 3**

1.1. NHỮNG VẤN ĐỀ CHUNG VỀ BỆNH SLE ..... 3

1.1.1. Sơ lược lịch sử phát hiện bệnh ..... 3

1.1.2. Các yếu tố liên quan đến bệnh sinh ..... 4

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh ..... 7

1.1.4. Đánh giá hoạt tính bệnh ..... 13

1.1.5. Điều trị bằng ức chế miễn dịch ..... 17

1.2. RỐI LOẠN TỰ MIỄN Ở BỆNH NHÂN SLE ..... 22

1.2.1. Các yếu tố sinh học ..... 22

1.2.2. Biểu hiện lâm sàng của SLE ..... 28

1.2.3. Mối liên quan giữa nồng độ cytokin với hoạt tính bệnh ..... 31

1.2.4. Điều trị SLE bằng các phương pháp sinh học ..... 34

1.3. NGHIÊN CỨU BỆNH SLE TẠI VIỆT NAM ..... 39

**Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU ..... 41**

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU ..... 41

2.1.1. Nhóm nghiên cứu ..... 41

2.1.2. Nhóm chứng ..... 42

2.2. VẬT LIỆU ..... 42

2.2.1. Mẫu bệnh phẩm bệnh nhân SLE ..... 42
2.2.2. Mẫu bệnh phẩm người khỏe mạnh ..... 44
2.2.3. Sinh phẩm ..... 44
2.2.4. Thiết bị ..... 45
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU ..... 45
2.3.1. Phác đồ điều trị ..... 45
2.3.2. Các kỹ thuật xét nghiệm dùng trong nghiên cứu ..... 45
2.3.3. Theo dõi tiến triển của bệnh về lâm sàng, xét nghiệm ..... 49
2.3.4. Mô hình nghiên cứu ..... 50
2.3.5. Xử lý kết quả ..... 51
2.4. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU ..... 51
2.4.1. Tính hợp pháp ..... 51
2.4.2. Tính hợp lý ..... 52
2.4.3. Tính nhân đạo ..... 52
**Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ..... 53**
3.1. ĐẶC ĐIỂM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU ..... 53
3.2. THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ CYTOKIN VÀ TIỂU QUẦN THỂ LYMPHO Ở BỆNH NHÂN SLE ..... 54
3.2.1. Thay đổi nồng độ cytokin ở bệnh nhân SLE ..... 54
3.2.2. Thay đổi số lượng tiểu quần thể lympho ở bệnh nhân SLE ..... 63
3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ CYTOKIN VÀ SỐ LƯỢNG TIỂU QUẦN THỂ TẾ BÀO LYMPHO VỚI CHỈ SỐ HOẠT ĐỘNG BỆNH TRÊN LÂM SÀNG ..... 71
**Chương 4: BÀN LUẬN ..... 85**
4.1. ĐẶC ĐIỂM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU ..... 85
4.1.1. Đối tượng nghiên cứu mục tiêu 1 ..... 85
4.1.2. Đối tượng nghiên cứu mục tiêu 2 ..... 87

4.2. THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ CYTOKIN VÀ SỐ LƯỢNG TIỂU QUẦN THỂ TẾ BÀO LYMPHO Ở BỆNH NHÂN SLE ..... 88
4.2.1. Thay đổi nồng độ cytokin ở bệnh nhân SLE ..... 85
4.2.2. Thay đổi số lượng tiểu quần thể tế bào lympho ở bệnh nhân SLE ..... 96
4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA SỰ BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ CYTOKIN VÀ SỐ LƯỢNG TIỂU QUẦN THỂ TẾ BÀO LYMPHO VỚI CHỈ SỐ HOẠT ĐỘNG BỆNH TRÊN LÂM SÀNG ..... 103
4.3.1. Biểu hiện lâm sàng ..... 103
4.3.2. Đo hoạt tính bệnh bằng điểm số SLEDAI ..... 104
4.3.3. Nồng độ cytokin ..... 106
4.3.4. Số lượng tiểu quần thể tế bào lympho ..... 112
**KẾT LUẬN ..... 115**
**KIẾN NGHỊ ..... 117**
**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ**
**TÀI LIỆU THAM KHẢO**
**PHỤ LỤC**

# DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

| | | |
|---|---|---|
| 1 | ARA | American rheumatism association (Hội khớp học Mỹ) |
| 2 | C | Complement (Bổ thể) |
| 3 | CD | Cluster of differenciation (Dấu ấn biệt hóa) |
| 4 | DHEA | Dehydroepiandrosteron |
| 5 | DLE | Discoid lupus erythematosus (Luput ban đỏ dạng đĩa) |
| 6 | DNA | Deoxyribonucleic acid |
| 7 | ECLAM | European Consensus Lupus Activity Measurement |
| 8 | EDTA | Ethylen diamino tetra acetic |
| 9 | ELISA | Enzym linked immunosorben assay<br>(Thử nghiệm miễn dịch gắn men) |
| 10 | h/i | Helper/Inducer (Hỗ trợ/Thúc đẩy) |
| 11 | HLA | Human leukocyte antigen (Kháng nguyên bạch cầu người) |
| 12 | IFN | Interferon |
| 13 | Ig | Immunoglobulin |
| 14 | IL | Interleukin |
| 15 | LIF | Leukemia Inhibitory Factor<br>(Yếu tố ức chế tăng sinh ác tính bạch cầu) |
| 16 | LPS | Lipopolysaccharide |
| 17 | MHC | Major histocompatibility complex<br>(Phức hợp hòa hợp mô chủ yếu) |
| 18 | MMF | Mycophenolat mofetil |
| 19 | NK | Natural killer (Diệt tự nhiên) |
| 20 | nRNP | Nuclear Ribo Nuclear Protein |
| 21 | PHA | Phytohemaglutinin (Chất kích thích phân bào) |

| | | |
|---|---|---|
| 22 | RIA | Radio Immuno Assay (Thử nghiệm miễn dịch phóng xạ) |
| 23 | RNA | Ribonucleic acid |
| 24 | s/c | Supressor/Cytotoxic (Ức chế/Độc) |
| 25 | SLAM | Systemic Lupus Activity Measure |
| 26 | SLE | Systemic lupus erythematosus (Luput ban đỏ hệ thống) |
| 27 | SLEDAI | Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index |
| 28 | Sm | Smith |
| 29 | TGF | Transforming growth factor (Yếu tố biệt hóa) |
| 30 | TNF | Tumor necrosis factor (Yếu tố hoại tử u) |

# DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Điểm số SLEDAI ..... 14
Bảng 3.1. Tuổi và giới đối tượng nghiên cứu ..... 53
Bảng 3.2. So sánh nồng độ IL-2, IL-4, IFN-γ, TNF-α giữa bệnh nhân nhóm 1 trước điều trị với người khỏe mạnh ..... 54
Bảng 3.3. So sánh nồng độ IL-2, IL-4, IFN-γ, TNF-α giữa bệnh nhân nhóm 2 trước điều trị với người khỏe mạnh ..... 54
Bảng 3.4. So sánh nồng độ IL-2, IL-4, TNF-α, IFN-γ giữa bệnh nhân nhóm 1 và bệnh nhân nhóm 2 trước điều trị ..... 55
Bảng 3.5. So sánh thay đổi nồng độ các cytokin ở bệnh nhân nhóm 1 sau điều trị so với trước điều trị ..... 56
Bảng 3.6. So sánh thay đổi nồng độ các cytokin ở bệnh nhân nhóm 2 sau điều trị so với trước điều trị ..... 57
Bảng 3.7. Thay đổi nồng độ các cytokin ở bệnh nhân nhóm 1 sau điều trị so với người khỏe mạnh ..... 59
Bảng 3.8. Thay đổi nồng độ các cytokin ở bệnh nhân nhóm 2 sau điều trị so với người khỏe mạnh ..... 59
Bảng 3.9. So sánh thay đổi nồng độ các cytokin giữa bệnh nhân nhóm 1 và nhóm 2 sau điều trị ..... 60
Bảng 3.10. Tương quan giữa biến đổi nồng độ cytokin IL-2 và IFN-γ ở bệnh nhân nhóm 1 ..... 61
Bảng 3.11. So sánh số lượng tiểu quần thể tế bào lympho giữa bệnh nhân nhóm 1 trước điều trị với người trưởng thành khỏe mạnh ..... 63
Bảng 3.12. So sánh số lượng tiểu quần thể tế bào lympho giữa bệnh nhân nhóm 2 trước điều trị với người khỏe mạnh ..... 64
Bảng 3.13. So sánh số lượng tiểu quần thể tế bào lympho giữa bệnh nhân nhóm 1 và bệnh nhân nhóm 2 trước điều trị ..... 65

Bảng 3.14. Thay đổi số lượng tiểu quần thể tế bào lympho ở bệnh nhân nhóm 1 sau điều trị so với trước điều trị ..... 66
Bảng 3.15. So sánh thay đổi số lượng tiểu quần thể tế bào lympho ở bệnh nhân nhóm 2 sau điều trị so với trước điều trị ..... 67
Bảng 3.16. Thay đổi số lượng tiểu quần thể tế bào lympho ở bệnh nhân nhóm 1 sau điều trị so với người khỏe mạnh ..... 69
Bảng 3.17. Thay đổi số lượng tiểu quần thể tế bào lympho ở bệnh nhân nhóm 2 sau điều trị so với người khỏe mạnh ..... 69
Bảng 3.18. So sánh thay đổi số lượng tiểu quần thể tế bào lympho giữa bệnh nhân nhóm 1 và nhóm 2 sau điều trị ..... 70
Bảng 3.19. Cải thiện về triệu chứng lâm sàng ..... 71
Bảng 3.20. Đáp ứng lâm sàng ở bệnh nhân nhóm 3 theo điểm SLEDAI ..... 72
Bảng 3.21. Cải thiện về huyết học ở bệnh nhân nhóm 3 ..... 73
Bảng 3.22. Cải thiện về triệu chứng lâm sàng ở nhóm đáp ứng tốt, SLEDAI <3 ..... 73
Bảng 3.23. Cải thiện về triệu chứng lâm sàng ở nhóm đáp ứng chưa tốt, SLEDAI ≥3 ..... 74
Bảng 3.24. So sánh cải thiện về triệu chứng lâm sàng ở nhóm đáp ứng chưa tốt SLEDAI ≥3 và nhóm đáp ứng tốt SLEDAI <3 ..... 75
Bảng 3.25. Thay đổi nồng độ cytokin ở bệnh nhân đáp ứng tốt ..... 76
Bảng 3.26. Thay đổi số lượng tiểu quần thể tế bào lympho ở bệnh nhân đáp ứng điều trị tốt ..... 77
Bảng 3.27. Thay đổi nồng độ cytokin ở bệnh nhân đáp ứng chưa tốt ..... 78
Bảng 3.28. Thay đổi số lượng tiểu quần thể tế bào lympho ở bệnh nhân đáp ứng chưa tốt ..... 79
Bảng 3.29. So sánh nồng độ cytokin giữa nhóm đáp ứng tốt và nhóm đáp ứng chưa tốt ..... 80

Bảng 3.30. So sánh số lượng tiểu quần thể tế bào lympho giữa nhóm đáp ứng tốt và nhóm đáp ứng chưa tốt.....80
Bảng 3.31. Tương quan đơn biến giữa điểm số SLEDAI với nồng độ các cytokin.....82
Bảng 3.32. Tương quan đa biến giữa điểm số SLEDAI với nồng độ các cytokin .....82
Bảng 3.33. Tương quan đơn biến giữa điểm số SLEDAI với số lượng tiểu quần thể tế bào lympho .....83
Bảng 3.34. Tương quan đa biến giữa điểm số SLEDAI với số lượng tiểu quần thể tế bào lympho .....83
Bảng 3.35. Tương quan đa biến giữa điểm số SLEDAI với biến đổi các cytokin và số lượng tiểu quần thể tế bào lympho .....84
Bảng 4.1. So sánh nồng độ IL-6 và TNF-α ở 2 nhóm chứng.....86
Bảng 4.2. Số lượng tế bào miễn dịch ở người Việt Nam khỏe mạnh, qua một số nghiên cứu .....86
Bảng 4.3. Nồng độ các cytokin ở người Việt Nam khỏe mạnh, qua một số nghiên cứu.....87
Bảng 4.4. Tương quan giữa TNF-α với AIE .....93
Bảng 4.5. Mức độ bộc lộ gen IFN- γ ở bệnh nhân SLE .....95

# DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Hướng thay đổi nồng độ IL-2 ở bệnh nhân nhóm 1 sau điều trị. ..... 56
Biểu đồ 3.2. Hướng thay đổi nồng độ TNF-α ở bệnh nhân nhóm 1 sau điều trị ..... 57
Biểu đồ 3.3. Hướng thay đổi nồng độ IL-2 ở bệnh nhân nhóm 2 sau điều trị ..... 58
Biểu đồ 3.4. Hướng thay đổi nồng độ TNF-α ở bệnh nhân nhóm 2 sau điều trị. ..... 58
Biểu đồ 3.5. Biểu diễn tương quan giữa biến đổi cytokin IL-2 và IFN-γ ở bệnh nhân nhóm 1 trước điều trị ..... 61
Biểu đồ 3.6. Biểu diễn tương quan giữa nồng độ cytokin IL-2 và IFN-γ ở bệnh nhân nhóm 1 sau điều trị ..... 62
Biểu đồ 3.7. Biểu diễn tương quan giữa thay đổi nồng độ cytokin IL-2 và IFN-γ ở bệnh nhân nhóm 1 sau điều trị ..... 62
Biểu đồ 3.8. Hướng thay đổi số lượng lympho T-CD4 ở bệnh nhân nhóm 1 sau điều trị. ..... 67
Biểu đồ 3.9. Hướng thay đổi số lượng lympho T-CD4 ở bệnh nhân nhóm 2 sau điều trị ..... 68
Biểu đồ 3.10. Hướng thay đổi số lượng lympho T-CD8 ở bệnh nhân nhóm 2 sau điều trị ..... 68
Biểu đồ 3.11. Hướng thay đổi điểm số SLEDAI ở bệnh nhân nhóm 3 sau điều trị 1 tháng ức chế miễn dịch ..... 72

# DANH MỤC HÌNH

Hình 2.1. Nguyên lý đếm hạt của máy đếm tế bào KX21. .....46
Hình 2.2. $CD_3$ gắn FITC phát quang màu xanh lục (x40)
$CD_{19}$ gắn PE phát quang màu vàng cam (x40).....47
Hình 2.3. CD4 gắn FITC phát quang màu xanh lục (x40)
CD8 gắn PE phát quang màu vàng cam (x40) .....47
Hình 2.4. Đường cong chuẩn trong kỹ thuật định lượng IL-2 và TNF-α .....48
Hình 2.5. Mô hình nghiên cứu mục tiêu 1 .....50
Hình 2.6. Mô hình nghiên cứu mục tiêu 2 .....51

# ĐẶT VẤN ĐỀ

Luput ban đỏ hệ thống (Systemic Lupus Erythematosus-SLE) là một bệnh tự miễn rất hay gặp ở Việt Nam cũng như các nước trên thế giới. Đặc trưng cơ bản của bệnh là những tổn thương tái diễn ở nhiều cơ quan, tổ chức, đặc biệt ở da, khớp, máu, thận... Bệnh tiến triển dai dẳng, tái đi tái lại nhiều lần. Bệnh sinh của SLE rất phức tạp và có nhiều vấn đề còn chưa hoàn toàn sáng tỏ. Tuy nhiên, người ta đã biết chắc chắn rằng cơ chế nhận biết kháng nguyên của hệ thống miễn dịch ở người bệnh trở nên bất thường, nhiều kháng thể đã được sản xuất để chống lại một số thành phần tổ chức của chính mình. Rối loạn điều hoà miễn dịch đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh [1],[2],[3].

Hai đặc trưng cơ bản của bệnh là (1) Bất thường lympho T, rối loạn sản xuất hàng loạt cytokin như IL-1, IL-2, IL-4, TNF-α, IFN-γ..., tác động lên các thành phần tham gia đáp ứng miễn dịch, thúc đẩy và phức tạp hoá quá trình bệnh lý; (2) Tăng sinh lympho B, sản xuất tự kháng thể IgG, kết hợp kháng nguyên - kháng thể và lắng đọng phức hợp miễn dịch tại các tổ chức của hệ liên võng nội mô. Quá trình phức tạp này có rất nhiều yếu tố tham gia và tạo nên bệnh cảnh lâm sàng đa dạng của bệnh [4],[5],[6].

Trên lâm sàng, một số bệnh nhân có biểu hiện đa dạng nhưng xuất hiện tổn thương ở da là dễ nhận thấy nhất, ít biểu hiện thương tổn các cơ quan nội tạng; ngược lại, một số bệnh nhân biểu hiện thương tổn chủ yếu ở thận và tiên lượng thường là nặng. Các biểu hiện lâm sàng khác nhau cũng như tiến triển khác nhau trên từng bệnh nhân liệu có liên quan với mức độ rối loạn miễn dịch, trong đó có thay đổi nồng độ các cytokin hay không vẫn là vấn đề đang được nghiên cứu.

Là một bệnh tự miễn, nên phương pháp điều trị SLE chủ yếu sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch, với các thuốc như corticoid, cyclophosphamide,

azathioprine,... Tuy nhiên, diễn biến lâm sàng và đáp ứng điều trị giữa các bệnh nhân không đồng nhất, thậm chí một số bệnh nhân đáp ứng rất kém với điều trị. Mục tiêu điều trị SLE là duy trì tình trạng lui bệnh ổn định; phát hiện sớm cơn vượng bệnh để điều trị tăng cường hợp lý nhanh chóng đưa bệnh nhân trở lại tình trạng lui bệnh; hạn chế tác dụng phụ của thuốc.

Trên thế giới, nhiều hướng nghiên cứu đã được tiến hành để tìm kiếm biện pháp giải quyết những trường hợp này, trong đó vai trò chi phối của các cytokin trong quá trình đáp ứng miễn dịch ở người bệnh đang được tập trung nghiên cứu. Những nghiên cứu này là cơ sở cho một hướng điều trị mới, sử dụng các chế phẩm sinh học nhằm đáp ứng tốt hơn mục tiêu điều trị [7],[8],[9].

Ở Việt Nam, đã có một số nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, điều trị và một số khía cạnh sinh học của SLE. Tuy nhiên, rất ít tác giả nghiên cứu về rối loạn miễn dịch, nhất là về thay đổi nồng độ các cytokin và thay đổi số lượng tế bào miễn dịch ở bệnh nhân SLE trước điều trị cũng như trong quá trình điều trị [10],[11],[12],[13],[14],[15],[16],[17],[18],[19].

Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm hai mục tiêu:

*1. Đánh giá sự thay đổi nồng độ các cytokin (IL-2, IL-4, TNF-$\alpha$, IFN-$\gamma$) và số lượng tế bào lympho T-CD3$^+$, T-CD4$^+$, T-CD8$^+$, B-CD19$^+$, NK-CD56$^+$ trước và sau điều trị ở bệnh nhân luput ban đỏ hệ thống.*

*2. Xác định mối liên quan giữa thay đổi nồng độ của một số cytokin và số lượng tiểu quần thể tế bào lympho với chỉ số hoạt động bệnh trên lâm sàng.*

# Chương 1
# TỔNG QUAN

## 1.1. NHỮNG VẤN ĐỀ CHUNG VỀ BỆNH SLE

### 1.1.1. Sơ lược lịch sử phát hiện bệnh

Năm 1904, William Osler đã mô tả những biến chứng nội tạng của nhiều dạng Luput đỏ, phác thảo toàn bộ các biểu hiện lâm sàng của bệnh cũng như cơ chế gây viêm mạch máu. Ông đề xuất khái niệm một bệnh luput đỏ hệ thống, không chỉ có thương tổn ngoài da và không nhất thiết phải có thương tổn ngoài da [1]. Từ đây, một số tác giả đã đi sâu nghiên cứu cơ chế bệnh sinh của bệnh SLE [2],[3],[9].

Sau khi Klemperer, Pollack và Baehr (1942) đưa ra thuyết bệnh lý do rối loạn chất tạo keo, nhiều tác giả đã cho rằng SLE là một bệnh hệ thống với biểu hiện thường gặp là tổn thương da ban đỏ có hoặc không kết hợp với tổn thương phủ tạng. Mặc dù chưa rõ nguyên nhân sinh bệnh cũng như con đường khởi phát của sản xuất tự kháng thể, nhiều tác giả đều nhất trí là tổn thương cơ bản của mô trong SLE thuộc loại  tổn thương tự miễn. Do một nguyên nhân nào đó, cơ chế dung nạp miễn dịch đối với các kháng nguyên của bản thân bị phá vỡ và các kháng nguyên này trở thành lạ đối với các tế bào có thẩm quyền miễn dịch. Kháng thể chống kháng nguyên của cơ thể được sản xuất và phản ứng kháng nguyên kháng thể tạo thành phức hợp miễn dịch, có thể kết hợp bổ thể, lắng đọng tại mô thành mạch máu, màng đáy cầu thận, hoặc lưu hành trong máu…Phức hợp miễn dịch là nguyên nhân dẫn đến hàng loạt các hiện tượng bệnh lý như kích thích phản ứng viêm, giải phóng các hoá chất trung gian, hoạt hoá các tế bào viêm, gây hậu quả tổn thương ở các tế bào, mô [9].

Trong những năm gần đây, nhờ những tiến bộ trong kỹ thuật sinh học phân tử, nghiên cứu về bệnh sinh của SLE được tập trung phân tích vai trò của

các cơ chế kiểm soát chu trình sống của tế bào như hiện tượng tự tiêu, cơ chế cận tiết và tự tiết với vai trò của các cytokin, cũng như vai trò của rối loạn cân bằng miễn dịch. Những quá trình này chịu trách nhiệm chính trong bệnh sinh của SLE và khả năng đáp ứng điều trị của bệnh nhân. Các yếu tố di truyền, nội tiết và môi trường sống… là cầu nối giữa tính dễ phát sinh bệnh và con đường tác động gây hậu quả bệnh lý rối loạn miễn dịch. Vì vậy, bệnh sinh và tiến triển bệnh học của SLE nên được nhìn nhận trong một tương tác phức tạp của các yếu tố nêu trên [20],[21],[22],[23],[24].

### 1.1.2. Các yếu tố liên quan đến bệnh sinh

#### *1.2.1.1.Yếu tố gia đình và di truyền*

Yếu tố gia đình đóng vai trò quan trọng trong bệnh SLE. Người ta thấy rằng tần xuất bệnh ở những người thân nhất của bệnh nhân là rất cao, và nhiều người thân cùng bị những tổn thương đặc hiệu cơ quan như nhau như thiếu máu tan máu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, viêm tuyến giáp,... [25].

Yếu tố di truyền có vai trò trong bệnh sinh của SLE [3]. Đến nay, chỉ khoảng 5% số bệnh nhân mắc bệnh do một gen duy nhất, đó là tình trạng tổn thương đồng hợp tử của gen C1 tổng hợp nên bổ thể C1 [25].

Có ít nhất 4 gen cùng chịu trách nhiệm trong bệnh SLE, đặc biệt là gen mã hóa phức hợp hoà hợp mô. Người ta thấy rằng gen HLA lớp II, các gen của HLA DR2 và HLA DR3 liên quan đến tình trạng dễ bị bệnh và những tự kháng thể cụ thể như kháng Sm, kháng Ro, kháng La, kháng nRNP và kháng DNA,... [26]. Các gen không liên quan đến hệ thống HLA như gen của TNF-α, gen của IL-6, gen của Fcγ RIIA và Fcγ RIIIA,... có lẽ chỉ làm dễ sinh bệnh ở một số nhóm người cụ thể. Ví dụ, các gen của Fcγ RIIA liên quan đến nguy cơ viêm thận ở người Mỹ gốc Phi và người Hàn Quốc; gen Fcγ RIIIA liên quan đến nguy cơ SLE ở người gốc Tây Ban Nha và người da trắng [26],[27],[28].

### *1.2.1.2. Yếu tố nội tiết*

Bệnh SLE chủ yếu gặp ở phụ nữ, thường khởi phát trong độ tuổi sinh đẻ. Điều này cho thấy có mối liên quan rõ rệt về hormon và giới với bệnh. Bất thường chuyển hoá estrogen xảy ra ở cả hai giới, nhưng ở phụ nữ, các sản phẩm estrogen hydroxyl hoá 16α là những estrogen có hoạt tính hơn và ưu thế hơn. Bệnh nhân nữ thường có nồng độ các androgen thấp. Nồng độ androgen lại tương quan nghịch với mức độ trầm trọng của bệnh. Người ta cho rằng hoạt tính các hormon nhóm estrogen cao và hoạt tính các hormon nhóm androgen thấp là cơ sở cho những rối loạn miễn dịch [29].

Estrogen có nhiều tác động trên đáp ứng miễn dịch. Đối với miễn dịch thể dịch, estrogen kích thích tăng sinh lympho B và tiết kháng thể. Tuy nhiên, nồng độ estrogen cao sẽ ức chế đáp ứng miễn dịch của lympho T, như ức chế tăng sinh và tiết IL-2 của lympho T. Estrogen làm tăng lượng mRNA của calcineurin và tăng cường khả năng bộc lộ phối tử của CD40 là CD40L trên màng tế bào lympho T ở bệnh nhân SLE [28].

Estrogen còn kéo dài đời sống của các tế bào tự miễn dịch, làm tăng sản xuất các cytokin đáp ứng của lympho Th2, kích thích lympho B tiết tự kháng thể,... Việc ức chế đáp ứng của lympho Th1 và tăng cường bộc lộ CD40L trên màng lympho T ở bệnh nhân SLE sẽ trực tiếp thúc đẩy đáp ứng của lympho Th2 và càng làm tăng hoạt tính lympho B [28].

Nồng độ estrogen nội sinh có liên quan đến hoạt tính và tiên lượng của bệnh. Bệnh có phần cải thiện ở phụ nữ mãn kinh hoặc điều trị cắt buồng trứng. Trong những giai đoạn biến đổi nội tiết như có thai, thời kỳ chu sinh, cho con bú,... có thể xuất hiện triệu chứng lâm sàng. Triệu chứng của bệnh cũng biến đổi theo chu kỳ kinh nguyệt và liên quan đến việc dùng estrogen ngoại sinh. Bệnh thường nhẹ hơn ở phụ nữ trên 50 tuổi hoặc bệnh nhân có

nồng độ hormon sinh dục nữ thấp vào thời điểm khởi phát bệnh [28].

Các androgen thường có tác động ngược lại với estrogen trên hệ thống miễn dịch. Testosteron làm giảm sản xuất kháng thể từ bạch cầu đơn nhân máu ngoại vi. DHEA làm tăng đáp ứng miễn dịch của lympho Th1 và ức chế đáp ứng miễn dịch của lympho Th2. Tác động trái ngược của estrogen và androgen trên hệ thống miễn dịch cùng với sự mất cân bằng hoạt tính chức năng của các hormon này có lẽ góp  một phần vào những biến loạn miễn dịch ở bệnh nhân SLE. Ở phụ nữ dùng nhiều hormon sinh dục như dùng thuốc tránh thai dài hạn hoặc điều trị nội tiết thay thế, nguy cơ xuất hiện bệnh SLE cao hơn so với người không dùng hormon. Càng dùng hormon dài ngày thì nguy cơ xuất hiện bệnh càng cao [28].

Một số hormon khác cũng liên quan đến bệnh sinh hoặc hoạt tính của bệnh. Prolactin là một hormon tuyến yên có khả năng kích thích đáp ứng miễn dịch. Có lẽ hormon này trợ giúp estrogen tác động trên lympho B tự phản ứng. Nồng độ prolactin liên quan đến mức độ trầm trọng của bệnh. Người ta thấy khi sử dụng bromocriptine để ức chế tiết prolactin từ tuyến yên thì bệnh có chiều hướng thuyên giảm. Hormon phóng thích gonadotropin (GnRH) của vùng dưới đồi sẽ điều hoà phóng thích LH và hormon kích thích nang từ tuyến yên. Trục dưới đồi-tuyến yên-thượng thận chịu trách nhiệm chủ yếu trong việc tạo stress của cơ thể. Stress sẽ cảm ứng thượng thận tiết corticoid để dự phòng nguy cơ khuếch đại đáp ứng miễn dịch không kiểm soát được. Ở bệnh nhân SLE, có suy giảm trục dưới đồi-tuyến yên-thượng thận [28],[29].

***1.2.1.3. Vai trò của môi trường sống***

Môi trường và các yếu tố ngoại sinh cũng có vai trò quan trọng trong khởi phát bệnh SLE. Nhiễm trùng có thể tạo nên các đáp ứng đặc hiệu do rối loạn điều hoà miễn dịch. Chế độ ăn ảnh hưởng tới sản xuất các chất trung gian gây viêm. Các thuốc và độc tố có khả năng điều biến đáp ứng miễn dịch tế

bào và tính miễn dịch của tự kháng nguyên. Các tác nhân lý hoá như tia cực tím có thể gây viêm, cảm ứng quá trình tự tiêu tế bào và gây tổn thương mô,... [3],[30].

Các thuốc như procainamide, hydralazine... có thể cảm ứng sự xuất hiện một tình trạng bệnh lý tương tự như SLE, đặc biệt ở những người có khả năng chuyển hoá acetyl hoá chậm do di truyền. Ánh sáng mặt trời có nhiều tia cực tím cũng gây bộc phát bệnh hoặc làm bệnh nặng hơn. Tia cực tím có thể gây biến đổi vị trí và đặc tính hoá học của phân tử DNA và làm tăng tính kháng nguyên của phân tử này. Tia cực tím cũng cảm ứng hiện tượng tự tiêu của tế bào sừng, tạo nên những khối chất nhân và kháng nguyên bào tương trên bề mặt tế bào chết, từ đó kích hoạt đáp ứng miễn dịch tự miễn đối với các tự kháng nguyên nội bào và kháng nguyên nhân [3],[30].

Việc tiếp xúc với các chất estrogen ngoại sinh trong thời gian dài như ăn thịt và sữa của súc vật nuôi bằng chất estrogen tổng hợp hoặc dùng thuốc tránh thai,... có những ảnh hưởng nhất định đối với hệ thống miễn dịch, nhất là đối với thai nhi và người trẻ tuổi [30].

### 1.1.3. Cơ chế bệnh sinh

#### *1.1.3.1. Tự kháng nguyên*

Rối loạn miễn dịch bao trùm ở bệnh nhân SLE là đáp ứng tự miễn dịch có tính đặc hiệu cao, chống lại các tự kháng nguyên của cơ thể. Các tự kháng nguyên này có trong nhân, trong bào tương, trên màng tế bào và ngay cả một số protein trong huyết thanh như các yếu tố đông máu và thậm chí chính các kháng thể cũng trở thành các tự kháng nguyên. Các tự kháng thể được sản xuất do lympho T hoạt hóa kích thích lympho B. Các đợt tiến triển lâm sàng của bệnh là do tự kháng thể tiếp xúc với tự kháng nguyên [31].

Các tự kháng nguyên thật ra là những quyết định kháng nguyên mà

trong giai đoạn đầu của cuộc sống, được bộc lộ ở mức dưới ngưỡng. Các tế bào lympho T không nhận diện được các quyết định kháng nguyên ẩn kín này. Đáp ứng tự miễn sẽ xảy ra khi các quyết định kháng nguyên kín đáo đó được bộc lộ ra và lympho T nhận diện được [31],[32].

Thay đổi cấu trúc kháng nguyên sẽ làm thay đổi phương thức nhận diện kháng nguyên của hệ thống miễn dịch, khi kháng nguyên này được xử lý với phân tử HLA lớp II. Kháng nguyên mới bị biến đổi sẽ có nhiều quyết định kháng nguyên, mà bình thường không có được. Các tự kháng thể sẽ nhận diện được các tự kháng nguyên có cấu trúc bị biến đổi [31],[32].

#### *1.1.3.2. Vai trò của tế bào trình diện kháng nguyên*

Sự hoạt hoá lympho T và B cần có các kháng nguyên đặc hiệu. Các tự kháng nguyên như phức hợp protein-DNA và protein-RNA sẽ cảm ứng cho đáp ứng tạo tự kháng thể. Các tự kháng nguyên này được bắt giữ bởi các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp hoặc được gắn trên bề mặt lympho B và cảm ứng tạo kháng thể. Ở đây, lympho B cũng được xem là một loại tế bào trình diện kháng nguyên.

Cả tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp và lympho B đều xử lý kháng nguyên thành các đoạn peptid và trình diện các mảnh kháng nguyên này tới lympho T thông qua phân tử HLA trên bề mặt tế bào. Lympho T sau đó sẽ kích thích lympho B sản xuất kháng thể. Tương tác giữa lympho T và B sẽ được tạo thuận lợi hơn nhờ một số cytokin như IL-10 cũng như các phân tử phụ trợ khác để khởi phát giai đoạn đáp ứng thứ hai [33],[34],[35].

#### *1.1.3.3. Rối loạn chức năng lympho T*

Ở bệnh nhân SLE, chức năng lympho T thường bị bất thường [35]. Số lượng lympho T trong máu ngoại vi thường giảm, có lẽ do hậu quả tác dụng của kháng thể kháng lympho. Chức năng lympho T thiên về hướng hỗ trợ

lympho B, làm tăng sản xuất kháng thể. Mặc dù lympho T trong máu bệnh nhân thường được hoạt hoá nhưng khả năng tăng sinh tế bào đáp ứng với kích thích phân bào và khả năng sản xuất IL-2 đều giảm. Nguyên nhân giảm đáp ứng của lympho Th1 ở bệnh nhân SLE có lẽ có liên quan đến việc tăng tiết các cytokin của lympho Th2 quá mức, giảm tương tác giữa tế bào trình diện kháng nguyên và lympho T, giảm hiệu quả ức chế của lympho T-CD8 và tế bào NK cũng như xuất hiện các chất ức chế IL-2 và giảm đáp ứng của thụ thể IL-2 [35],[36],[37],[38].

#### *1.1.3.4. Tăng hoạt hoá lympho B*

Tình trạng mất cân bằng miễn dịch biểu hiện bằng tăng hoạt hoá lympho B có tính đa dòng, gia tăng các tế bào sản xuất kháng thể, tăng globulin miễn dịch trong máu, xuất hiện các tự kháng thể và tạo phức hợp miễn dịch,.. Có lẽ, khâu cuối cùng của rối loạn tự miễn dịch ở bệnh nhân SLE là do các lympho B sản xuất tự kháng thể đã được biệt hoá và hoạt hoá nhờ sự hỗ trợ một cách quá mức từ các lympho T [39],[40],[41].

Lympho B được hoạt hoá một cách bất thường ở bệnh nhân SLE. Số lượng lympho B hoạt hoá tăng trong máu bệnh nhân SLE hoạt tính. Các biểu hiện bất thường này của lympho B dự báo khả năng xuất hiện bệnh lý SLE sau đó. Lympho B hoạt hoá ở bệnh nhân SLE thường có đáp ứng vận chuyển canxi nội bào cao hơn bình thường. Các tế bào này cũng nhạy cảm hơn với kích thích của các cytokin như IL-6. Như vậy, lympho B ở bệnh nhân SLE có xu hướng thiên về hoạt hoá đa dòng sau khi có kích thích của kháng nguyên, cytokin và các kích thích khác [42].

Anolik J. H. (2005) thử nghiệm tác dụng của anti-CD20 và anti-CD22 nhằm vô hiệu hoá vai trò lympho B trong bệnh SLE. Kết quả đều cho thấy có tác dụng giảm kháng thể tự sinh, tình trạng lâm sàng bệnh nhân được cải thiện rõ rệt [43].

### *1.1.3.5. Sản xuất tự kháng thể*

Theo Sherer Y. (2004), cho đến nay đã phát hiện ra 116 loại tự kháng thể khác nhau ở bệnh nhân SLE. Tự kháng thể có thể kháng hầu hết các cơ quan như tự kháng thể kháng kháng nguyên nhân, kháng nguyên bào tương, kháng nguyên màng tế bào, kháng nguyên phospholipid, kháng nguyên tế bào máu, kháng nguyên tế bào nội mô và hệ thần kinh,... Các tự kháng thể đều được sản xuất sau đáp ứng với kháng nguyên cụ thể, do sự hoạt hoá lympho B đa dòng, kết hợp với tình trạng tổn thương cơ chế tự tiêu hoặc hậu quả của rối loạn điều hoà miễn dịch của tương tác idiotype – anti idiotype [44].

Trong các loại tự kháng thể, tự kháng thể kháng nhân là biểu hiện đặc trưng nhất và phát hiện thấy ở 95% bệnh nhân SLE. Tự kháng thể kháng chuỗi xoắn kép của DNA (anti-dsDNA) và tự kháng thể kháng kháng nguyên Sm (anti-Sm) là những tự kháng thể chỉ có ở bệnh nhân SLE và là một tiêu chuẩn trong phân loại SLE [44],[45],[46]. Kháng nguyên Sm là một ribonucleo-protein nhân nhỏ, gồm một khối phân tử RNA giàu uridine kết hợp với một nhóm protein lõi thông thường và một số protein khác lại kết hợp với các phân tử RNA khác. Kháng thể kháng Sm phản ứng với các protein lõi snRNP, trong khi kháng thể kháng DNA gắn với các quyết định acid nucleic đảo ngược có nhiều trên phân tử DNA. Hiệu giá kháng thể kháng DNA thay đổi thường xuyên theo thời gian và theo hoạt tính của bệnh; ngược lại, hiệu giá kháng thể kháng Sm lại tương đối hằng định [46].

Biểu hiện nổi bật nhất của kháng thể kháng DNA là tình trạng viêm cầu thận. Kháng thể kháng DNA có thể được phân lập từ chất thôi cầu thận ở bệnh nhân viêm thận luput tiến triển và kháng thể kháng DNA có thể gây viêm thận ở chuột bình thường cũng như chuột mắc chứng suy giảm miễn dịch kết hợp nguy kịch. Tuy nhiên, mối liên quan giữa kháng thể kháng DNA và viêm thận luput vẫn chưa hoàn toàn sáng tỏ, vì một số bệnh nhân viêm thận tiến triển lại

không có kháng thể kháng DNA, trong khi một vài bệnh nhân có hiệu giá kháng thể tồn tại dai dẳng lại không có biểu hiện bệnh lý gì tại thận. Kháng thể kháng DNA có nhiều thay đổi đặc tính, như các isotype, khả năng cố định bổ thể, khả năng gắn với cầu thận. Chỉ một số nhóm kháng thể kháng DNA có khả năng gây bệnh. Kháng thể kháng DNA có ý nghĩa bệnh lý ở bệnh nhân viêm thận luput [47].

Sự xuất hiện của tự kháng thể thường có liên quan đến biểu hiện lâm sàng ở bệnh nhân SLE. Có lẽ ở đây cũng có sự lắng đọng của phức hợp miễn dịch và hoạt hoá bổ thể tại những vị trí thích hợp, thể hiện bằng tình trạng giảm nồng độ bổ thể trong máu và viêm mạch máu tại những khu vực SLE hoạt động. Ngoài ra, còn có các tổn thương liên quan trực tiếp đến kháng thể và tình trạng độc tế bào ở các cơ quan đích. Tự kháng thể kháng bạch cầu hạt trung tính và kháng các tế bào tiền thân dòng hạt cũng thường gặp, đặc biệt ở bệnh nhân có tự kháng thể kháng Ro và kháng Sm. Các tự kháng thể này góp phần gây giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân SLE [48]. Kháng thể kháng Ro cũng chịu trách nhiệm chính ở bệnh nhân sơ sinh bị luput. Ở đây, kháng thể từ mẹ đi qua rau thai gây nên tình trạng bệnh lý ở con, với tổn thương đa cơ quan như tổn thương da, suy tim xung huyết, tổn thương huyết học và tổn thương gan,...[49].

Nghiên cứu vai trò của từng loại kháng thể liên quan tới các biểu hiện bệnh lý khác nhau cũng là một hướng được quan tâm và đã có một số kết quả. Tuy biểu hiện tâm thần chỉ chiếm dưới 4% số bệnh nhân SLE, nhưng Conti F. và cộng sự vẫn tìm hiểu vai trò một số loại kháng thể đối với biểu hiện này. Các kháng thể được theo dõi là loại chống tế bào nội mô, chống cardiolipin, β2 glycoprotein I, Ro, Ro52, La, glial fibrillary acidic protein, ribosomal P protein và chống ds-DNA. Nhóm tác giả thấy AECA (*Anti-Endothelial-Cell Antibodies)* có vai trò nổi bật [50].

### *1.1.3.6. Bất thường của hiện tượng chết theo chương trình*

Trong SLE, người ta đã phát hiện quá trình chết theo chương trình có những bất thường khiến kháng nguyên của tế bào được trình diện cho hệ miễn dịch dẫn tới hệ này chống lại kháng nguyên của cơ thể. Bất thường chết theo chương trình làm kéo dài đời sống của những lympho bất thường. Trong quá trình thành thục của hệ thống miễn dịch, hiện tượng chết theo chương trình của các lympho phản ứng tại các cơ quan lympho trung ương tạo nên trạng thái dung nạp miễn dịch [51],[52],[53],[54].

Các lympho sau khi hoạt hoá sẽ bị tiêu huỷ theo thông lệ, nhưng ở người SLE, nó diễn ra bất thường. Đầu tiên, các thụ thể gây chết đặc hiệu sẽ gắn lên màng tế bào, làm hoạt hoá một dòng thác phản ứng men, gây biến đổi về mặt hình thái. Tế bào và nhân bị cô đặc lại và tạo thành từng mảnh với những vết nứt trên màng bào tương. Từ những vết nứt đó, các tự kháng nguyên được bộc lộ ra và sẽ phản ứng với các tự kháng thể. Biến đổi của các thành phần tế bào trong quá trình chết theo chương trình xảy ra thông qua các hiện tượng oxy hoá, phosphoryl hoá,... sẽ cảm ứng đáp ứng miễn dịch. Điều này giải thích tại sao trong tự miễn, lại xuất hiện đáp ứng miễn dịch chống lại các kháng nguyên nội bào. Điều này cũng nhấn mạnh vai trò quan trọng của tế bào đang chết theo chương trình trong bệnh sinh của tự miễn dịch [52].

Việc tích tụ các tế bào chết theo chương trình có thể tạo ra tình trạng tự miễn dịch. Sự tích tụ này ở bệnh nhân SLE là do tăng sản xuất các tế bào chết theo chương trình, hay do giảm khả năng thực bào, hay do cả hai nguyên nhân... vẫn còn chưa rõ. Tuy nhiên, đã có bằng chứng cho thấy khả năng dung nạp bị tổn hại khi có lượng lớn tế bào chết theo chương trình. Thay vào đó, các điều biến sau chuyển dịch xảy ra trong quá trình chết theo chương trình kháng nguyên tế bào có thể bỏ qua sự dung nạp miễn dịch. Tình trạng mất

dung nạp sẽ cảm ứng sản xuất tự kháng thể, gắn với kháng nguyên bản thân khi các kháng nguyên này bộc lộ trên màng tế bào. Tự kháng thể xuất hiện sẽ tương tác với các tế bào gắn thụ thể Fcγ. Điều này sẽ tạo ra hiện tượng thực bào qua trung gian thụ thể Fc, cảm ứng phóng thích các cytokin tiền viêm. Cuối cùng, dòng thác bệnh lý dẫn đến quá trình viêm đặc trưng cho nhiều bệnh lý tự miễn dịch. Các biện pháp điều trị cần phải tập trung can thiệp đặc hiệu hơn vào các rối loạn cơ chế tự miễn dịch để giảm bớt mức độ trầm trọng của bệnh [27],[52],[53].

### 1.1.4. Đánh giá hoạt tính bệnh

#### *1.1.4.1. Các chỉ số đánh giá hoạt tính của bệnh*

Đánh giá hoạt tính của bệnh có vai trò then chốt trong lựa chọn quyết định điều trị. Việc xác định đúng mức độ hoạt tính của bệnh gặp nhiều khó khăn, do tổn thương đa cơ quan biểu hiện rất khác nhau giữa các bệnh nhân cũng như giữa các thời điểm khác nhau trên cùng một bệnh nhân. Cần phân biệt hoạt tính bệnh với tổn thương cơ quan, vì nó là chỉ dẫn quan trọng cho tiên lượng và điều trị [55],[56].

Một số thang điểm đang được dùng rộng rãi trong điều trị bệnh SLE, như thang điểm ECLAM (European Consensus Luput Activity Measure), thang điểm BILAG (British ISLEs Luput Assestment Group Scale), thang điểm SLAM  Systemic Luput Activity Measure), thang điểm SLEDAI (SLE Disease Activity Index)… Các thang điểm này là những chỉ điểm quan trọng về mức độ tổn thương và nguy cơ tử vong, cũng như hoạt tính của bệnh. Mỗi thang điểm có những giá trị nhất định, trong đó thang điểm SLEDAI được sử dụng thông dụng nhất trên lâm sàng [56].

### *1.1.4.2. Điểm số SLEDAI*

*Bảng 1.1 . Điểm số SLEDAI [56],[57]*

| Điểm SLEDAI | Chỉ điểm | Giải thích |
|---|---|---|
| 8 | Mệt lả - choáng | Mới khởi phát, loại trừ nguyên nhân chuyển hóa, nhiễm trùng hoặc do thuốc. |
| 8 | Biểu hiện tâm thần | Thay đổi khả năng thực hiện các hoạt động bình thường do rối loạn nặng nhận thức hiện thực... |
| 8 | Hội chứng não | Thay đổi chức năng tâm thần với rối loạn định hướng, giảm trí nhớ, mất ngủ, tăng hoặc giảm hoạt động tâm thần vận động hoặc giảm trí tuệ, khởi phát nhanh và biểu hiện lâm sàng dao động.... Loại trừ nguyên nhân do chuyển hoá và thuốc. |
| 8 | Thị lực | Biến đổi võng mạc do SLE: xuất hiện các thể dạng kén, xuất huyết võng mạc, viêm dây thần kinh thị giác... |
| 8 | Dây thần kinh sọ não | Tổn thương mới các nhánh cảm giác hoặc vận động của dây thần kinh sọ não. |
| 8 | Đau đầu do luput | Đau đầu nặng, dai dẳng, có lẽ là đau nửa đầu nhưng không đáp ứng với thuốc giảm đau gây ngủ. |
| 8 | Tai biến mạch máu não | Mới xuất hiện, loại trừ xơ vữa động mạch |
| 8 | Viêm mạch máu | Loét, hoại tử, các nốt cứng, nhồi máu, viêm mạch máu phát hiện qua sinh thiết hoặc chụp mạch. |
| 4 | Viêm khớp | Trên 2 khớp có biểu hiện đau và viêm (sưng, cứng và xuất tiết). |
| 4 | Viêm cơ | Đau cơ ở xa hoặc yếu cơ liên quan tới tăng creatine phosphokinase/ aldolase, thay đổi điện cơ hoặc sinh thiết cơ biểu hiện viêm cơ. |

| | | |
|---|---|---|
| 4 | Cặn nước tiểu | Có nhân HEM, trụ hạt hoặc hồng cầu. |
| 4 | Đái máu | > 5 hồng cầu trong mỗi vi trường độ phóng đại lớn, loại trừ các nguyên nhân như sỏi hoặc nhiễm trùng. |
| 4 | Protein niệu | > 0,5 gam protein niệu/ 24 giờ, mới phát hoặc mới tăng. |
| 4 | Đái mủ | > 5 bạch cầu trong mỗi vi trường độ phóng đại lớn, loại trừ nhiễm trùng. |
| 2 | Dát đỏ mới | Dát đỏ mới phát hoặc tái diễn dạng dát viêm. |
| 2 | Rụng tóc | Mới phát hoặc tái diễn. |
| 2 | Loét niêm mạc | Loét mũi miệng mới phát hoặc tái diễn. |
| 2 | Viêm màng phổi | Đau ngực do viêm màng phổi với tiếng cọ hoặc tràn dịch hoặc dày dính màng phổi. |
| 2 | Viêm ngoại tâm mạc | Đau màng ngoài tim có ít nhất 1 trong các dấu hiệu tiếng cọ hoặc tràn dịch. Xác định bằng điện tim hoặc siêu âm tim. |
| 2 | Giảm bổ thể | Giảm CH50, C3 hoặc C4. |
| 2 | Tăng gắn DNA | Tăng trên 25% độ gắn DNA đo bằng kỹ thuật Farr. |
| 1 | Sốt | Sốt trên $38^0$C loại trừ nhiễm trùng. |
| 1 | Giảm tiểu cầu | < 100 G/ lit. |
| 1 | Giảm bạch cầu | < 3,0 G/ lit không do thuốc. |
| 105 | *Tính điểm như trong bảng nếu các dấu hiệu dương tính khi thăm khám hoặc xuất hiện 10 ngày trước đó.*<br>*Không tính điểm cho những dấu hiệu âm tính.* | |

Điểm tính cho mỗi biến số không phải luôn luôn tương ứng với mức độ viêm nhiễm hiện tại mà liên quan đến độ trầm trọng của tổn thương cơ quan dựa trên bản chất đe dọa cuộc sống hoặc ảnh hưởng đến năng lực chức năng của bệnh nhân.

Ví dụ, điểm SLEDAI tính cho tổn thương thần kinh trung ương cao hơn so với tổn thương da. Do đó, xuất huyết võng mạc hoặc viêm thần kinh thị giác có thể ít có hoạt tính miễn dịch hơn so với các mảng sẩn dạng đĩa nhưng lại được cho 8 điểm trong khi tổn thương da chỉ được cho 2 điểm. Điểm số SLEDAI được ghi (có hay không có) trên 24 mục quan sát được trong vòng 10 ngày trước đó.

- 6 dấu hiệu thần kinh (mỗi dấu hiệu = 8 điểm) gồm choáng, biểu hiện tâm thần, triệu chứng thần kinh trung ương, rối loạn thị giác có tổn thương võng mạc, tổn thương dây thần kinh sọ não, tai biến mạch máu não mới.

- 2 dấu hiệu mạch máu: Viêm mạch máu và tai biến mạch máu não cũng được tính 8 điểm.

- 4 dấu hiệu tổn thương thận (mỗi dấu hiệu được tính 4 điểm) gồm protein niệu mới xuất hiện, cặn nước tiểu, đái máu, đái mủ.

- 2 dấu hiệu viêm khớp và viêm cơ được tính 4 điểm cho mỗi dấu hiệu.

- 7 dấu hiệu được tính 2 điểm: Viêm màng phổi, viêm ngoại tâm mạc, loét niêm mạc, ban sẩn mới và hói, giảm bổ thể và tăng gắn ds-DNA.

- 3 dấu hiệu được tính 1 điểm: Sốt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Cộng tất cả các mục trên sẽ có tổng điểm SLEDAI của bệnh nhân tại thời điểm thăm khám:

+ Điểm số SLEDAI thấp nhất bằng: 0.

+ Điểm số SLEDAI cao nhất bằng: 105

+ Điểm số SLEDAI≤ 10: bệnh ở giai đoạn nhẹ và vừa.

+ Điểm số SLEDAI> 10: bệnh đang trong giai đoạn hoạt tính.

+ Điểm số SLEDAI> 45: thực tế lâm sàng rất ít gặp.

Theo Gladman D.D. (2000), nếu điểm SLEDAI = 0 là lui bệnh và điểm SLEDAI>3 được coi là giai đoạn hoạt tính [58].

Cook R.J. (2000) nghiên cứu trên 806 bệnh nhân và nhận thấy nguy cơ tử vong tăng tỷ lệ thuận với điểm SLEDAI [59].

### 1.1.5. Điều trị bằng ức chế miễn dịch

#### *1.1.5.1. Ức chế miễn dịch bằng corticoid*

Năm 1949, Kendall đã chiết xuất được cortisone và sau đó Hench đã ứng dụng trong lâm sàng điều trị SLE. Từ đây, thời gian sống của bệnh nhân được kéo dài hơn và chất lượng sống được cải thiện hơn [trích dẫn qua 60].

Glucocorticoid có thể làm giảm nhanh chóng số lượng lympho ngoại vi, nhất là khi sử dụng liều cao trong vài giờ, do phân bố lại lympho lưu hành. Sau 24 giờ, số lượng lympho lưu hành có thể trở về mức ban đầu. Glucocorticoid ức chế sự tăng sinh lympho T. Lympho T phụ thuộc miễn dịch và bộc lộ gen mã hoá cytokin (IL-1, IL-2, IL-6, IFN-γ, TNF-α). Thông qua trung gian các cytokin này, glucocorticoid ức chế phân bào lympho T. Ngoài ra, glucocorticoid còn ngăn cản các tế bào viêm di chuyển từ tuần hoàn vào mô [61],[62],[63],[64],[65],[66].

Nhiều nghiên cứu cho thấy điều trị bằng glucocortioid uống hàng ngày với liều 40-60 mg có hiệu quả khá tốt, đồng thời hạn chế đáng kể tác dụng phụ không mong muốn của thuốc. Đối với SLE biểu hiện chủ yếu ở da, thời gian điều trị kéo dài 4-12 tuần; đối với SLE viêm thận kéo dài ít nhất 6 tuần, sau đó nhắc lại trong khoảng thời gian sớm nhất có thể được-tuỳ thuộc vào tiến triển của bệnh và tình trạng bệnh nhân. Có ba bất lợi là một số bệnh nhân không đáp ứng; một số bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị ban đầu nhưng tăng hoạt tính khi điều trị nhắc lại hoặc bệnh nhân không chịu được tác dụng phụ không mong muốn của thuốc [8],[67],[68],[69].

Để giảm thiểu bất lợi nói trên, nên cân nhắc mức độ lui bệnh lâm sàng chấp nhận được và thời gian điều trị để đạt được tình trạng lâm sàng mong muốn đó. Bởi vì, tiêu chuẩn lui bệnh bao gồm cả lâm sàng và cận lâm sàng, nhưng không phải trong mọi trường hợp, các dữ kiện lâm sàng và các thông số cận lâm sàng đều được cải thiện và được cải thiện song hành trong quá trình điều trị. Ví dụ đối với SLE biểu hiện viêm thận, lượng ure, creatinin và bổ thể trong máu được cải thiện ở phần lớn bệnh nhân trong khoảng 2-10 tuần điều trị; Hiệu giá kháng thể chống DNA cũng giảm dần trong khoảng thời gian đó; Protein niệu và chức năng thận cũng được cải thiện sau 2 đến 10 tuần điều trị hàng ngày bằng glucocorticoid liều cao. Ở một số ít bệnh nhân, tuy tình trạng lâm sàng được cải thiện rõ nhưng hiệu giá tự kháng thể hoặc nồng độ bổ thể trong máu không cải thiện. Ngược lại, hiện tượng tan hồng cầu và giảm tiểu cầu thường bắt đầu được cải thiện trong khoảng 5-15 ngày điều trị glucocorticoid. Tổn thương thần kinh trung ương trong SLE như đột quỵ cấp, đau đầu, hội chứng mất myelin lan toả,... thường được cải thiện sau vài ngày; những biểu hiện khác như tâm thần, bệnh lý hệ vận động và các thay đổi liên quan đến nhận thức có thể được cải thiện sau vài tuần [51].

Nếu không đạt được hiệu quả điều trị mong muốn sau một liệu trình điều trị, cần cân nhắc tăng liều corticoid, kéo dài thời gian điều trị hay ngừng thuốc. Ví dụ bệnh nhân SLE viêm thận sau vài tháng điều trị nhưng vẫn suy thận và chỉ số viêm thận qua sinh thiết không được cải thiện, nên cân nhắc lọc thận nhân tạo hoặc ghép thận [51].

Với mục tiêu tăng tỷ lệ đáp ứng, rút ngắn thời gian điều trị và hạn chế tác dụng phụ không mong muốn của glucocorticoid do điều trị liều cao hàng ngày gây ra, một số tác giả nghiên cứu tác dụng của methylprednisolone (10-30 mg/kg), tiêm tĩnh mạch 3-6 ngày liên tục, sau đó duy trì bằng liều cao đường uống hàng ngày (40-60 mg/ngày) trong 6- 12 tuần. Nếu bệnh tiến triển tốt, có

thể giảm liều từ 5-10% mỗi tuần. Các nghiên cứu không đối chứng cho thấy ≥ 75% bệnh nhân SLE viêm thận thể nặng, thể có biểu hiện thần kinh trung ương, viêm phổi, viêm mạch hoặc giảm tiểu cầu được cải thiện chỉ trong ít ngày. Một số bệnh nhân không đáp ứng với glucocorticoid liều cao hàng ngày đã được cải thiện hoạt tính khi dùng phương pháp điều trị liều cao ngắt quãng. Hầu hết những bệnh nhân SLE hoạt tính có protein niệu và creatinin máu tăng nhanh đáp ứng tốt với phương pháp điều trị ngắt quãng này. Bệnh nhân cũng có thể được điều trị mỗi tháng bắt đầu bằng tiêm tĩnh mạch glucocorticoid liều cao 500-1000mg/ngày, ngắt quãng trong 3 ngày sau đó dùng corticoid liều trung bình hàng ngày (40-60mg/ngày), trong 12 tháng. Chức năng thận được cải thiện tốt hơn và nhu cầu glucocorticoid duy trì thấp hơn nhóm chỉ dùng glucocorticoid tĩnh mạch ngắt quãng đơn thuần [70],[71],[72].

#### *1.1.5.2. Ức chế miễn dịch bằng thuốc gây độc tế bào*

Để giảm tác dụng phụ không mong muốn của corticoid và nâng cao hiệu quả điều trị, các thuốc chống viêm và thuốc độc tế bào được sử dụng kết hợp với corticoid trong các liệu trình điều trị cảm ứng và điều trị duy trì [73].

So sánh điều trị bệnh nhân SLE viêm thận  nặng bằng liều ngắt quãng hàng tháng tiêm tĩnh mạch methylprednisolone (1g/$m^2$ da) và tiêm tĩnh mạch cyclophosphamide cho thấy nhóm bệnh nhân dùng methylprednisolone có dấu hiệu tăng cao creatinin sau 2 năm điều trị; trong khi nhóm thứ 2 vẫn đảm bảo tình trạng ổn định chức năng thận [74].

Gabor G. Illei (2001) theo dõi đáp ứng điều trị sau 11 năm, thấy cyclophosphamide truyền ngắt quãng có hiệu quả ưu việt hơn methylprednisolone ngắt quãng đơn thuần trong điều trị viêm thận luput. Nếu kết hợp cyclophosphamide và corticoid liều ngắt quãng sẽ cho hiệu quả hơn cyclophosphamide đơn thuần, và không làm tăng tác dụng phụ [61].

Một nghiên cứu so sánh sử dụng cyclophosphamide ngắt quãng (0,5-1,0 g/$m^2$ da), sử dụng methylprednisolone ngắt quãng (1 g/$m^2$ da) hàng tháng trong thời gian ít nhất một năm và phác đồ phối hợp cho bệnh nhân SLE viêm thận. Tỷ lệ lui bệnh trên 5 năm ở nhóm phối hợp là 85%, nhóm cyclophosphamide là 62% và nhóm methylprenisolone là 29%. Không có sự khác biệt về ý nghĩa thống kê giữa kết quả nhóm phối hợp với nhóm cyclophosphamide nhưng lại khác biệt rõ rệt giữa nhóm cyclophosphamide với nhóm methylprednisolone. Tuy nhiên, hậu quả nhiễm trùng và nhiễm virut ở nhóm cyclophosphamide lại cao hơn đáng kể so với nhóm methylprednisolone [75]. Như vậy, phương pháp điều trị ngắt quãng bằng glucocorticoid có thể được chỉ định cho những bệnh nhân không sử dụng được các thuốc độc tế bào.

Theo Annegret Kuhn (2015), chỉ dùng glucocorticoid liều cao trong chỉ định khẩn. Các thuốc ức chế miễn dịch như azathioprine, methotrexate, hoặc mycophenolate mofetil dược dùng để làm giảm liều glucocorticoid theo khuyến cáo EULAR [76].

Trong giai đoạn cấp, nhất là đối với thể nặng, người ta có thể dùng các thuốc khác như methotrexate, cyclosporin A, ATG,...Các thuốc này tác động vào các vị trí khác nhau của quá trình đáp ứng miễn dịch nhưng đều chung tác dụng là ức chế tế bào lympho B và T do đó tạo ra đợt lui bệnh. Theo nhiều tác giả, kết quả lui bệnh từ 40 đến 90% các trường hợp, tuỳ theo liều lượng và mức độ bệnh. Tuy nhiên, phải hết sức cảnh giác tác dụng phụ của các thuốc này nhất là đối với gan và thận [76],[77],[78].

Theo Austin H. A.(2000), khi bệnh nhân cải thiện về lâm sàng sau khi dùng corticoid hoặc cyclosporin A, tỷ lệ lympho T-CD4/T-CD8 tăng và mức độ bộc lộ HLA-DR giảm. Cơ chế của thay đổi tỷ lệ T-CD4/T-CD8 tuỳ theo loại thuốc điều trị. Có lẽ lympho T-CD8 giữ vai trò quan trọng trong việc

giảm tỷ lệ T-CD4/T-CD8. Tỷ lệ T-CD4/T-CD8 và mức độ bộc lộ HLA-DR trên lympho T có lẽ là chỉ điểm tốt để đánh giá hiệu quả điều trị. Cơ chế tác dụng của anti CD4 trong SLE chưa rõ, nhưng có lẽ liên quan với việc phóng thích cytokin [75]. Theo Brink I. (1999), các cytokin tiền viêm có liên quan đến bệnh sinh SLE. Có lẽ anti CD4 có hiệu quả trong điều trị bệnh nhân SLE thể hoạt động qua tác dụng phóng thích cytokin. Giảm IL-6 sau điều trị bằng anti CD4 sẽ làm giảm các thông số viêm và giảm sản xuất tự kháng thể [79].

#### *1.1.5.3. Điều trị SLE bằng Mycophenolat mofetil (MMF)*

MMF ức chế chọn lọc sự tăng sinh của tế bào lympho T và lympho B do ức chế men Inosin monophosphat dehydrogenase ngăn cản sự tổng hợp base nhân purin [80]. Lúc đầu, MMF được sử dụng thay thế cyclophosphamide ở bệnh nhân SLE viêm thận nhằm hạn chế tác dụng phụ. Các nghiên cứu sử dụng MMF trên chuột SLE thực nghiệm cho thấy MMF có tác dụng làm giảm viêm thận và giảm tỷ lệ chết. Các thử nghiệm tiếp theo trên bệnh nhân SLE có và không có biểu hiện thận cho thấy có thể sử dụng MMF cho bệnh nhân SLE hoạt tính [81].

Chan T.M. (2000) nghiên cứu 42 bệnh nhân SLE có tổn thương tăng sinh lan toả ở thận, theo dõi so sánh giữa nhóm sử dụng prednisolon và MMF với nhóm dùng kết hợp prednisolon-cyclophosphamide trong 6 tháng đầu và prednisolon-azathioprin trong 6 tháng tiếp theo. Kết quả cho thấy tỷ lệ lui bệnh là 81% và 76%; tỷ lệ tái phát là 15% và 11%; tỷ lệ nhiễm trùng tương đương; nhưng tác dụng phụ chỉ quan sát thấy ở nhóm prednisolon-cyclophosphamide -azathioprine [82].

Ginzler E. M. (2004) thấy rằng Mycophenolate mofetil hiệu quả hơn cyclophosphamide truyền tĩnh mạch trong điều trị cảm ứng lui bệnh ở bệnh nhân viêm thận luput và an toàn hơn [67]. Kingdon E.J. (2001), Contreras G.

(2004) so sánh điều trị duy trì SLE thận sau cyclophosphamide bằng MMF và azathioprin đã cho thấy hiệu quả và tính an toàn cao hơn sử dụng cyclophosphamide tĩnh mạch [83],[84]. Ginzler E. (2004) cũng ghi nhận khi sử dụng MMF cho thấy tác dụng phụ được cải thiện đáng kể so với cyclophosphamide tĩnh mạch [67].

Hiện nay, MMF đang được coi là một lựa chọn thích hợp cả trong điều trị SLE độc lập và cả trong duy trì sau khi dùng cyclophosphamide [24],[85].

## 1.2. RỐI LOẠN TỰ MIỄN Ở BỆNH NHÂN SLE

### 1.2.1. Các yếu tố sinh học

#### *1.2.1.1. Các tự kháng thể*

Các tự kháng thể đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của SLE. Trên lâm sàng, xét nghiệm phát hiện tự kháng thể kháng nhân là bắt buộc trong chẩn đoán bệnh này. Mục tiêu chính là để loại trừ các bệnh lý có triệu chứng lâm sàng tương tự hơn là xác định chẩn đoán. Tuy rất đặc hiệu với bệnh, nhưng kháng thể kháng ds-DNA không phải luôn dương tính ở bệnh nhân SLE và cũng không cho biết hoạt tính của bệnh. Kháng thể này thường liên quan đến bệnh lý của phức hợp miễn dịch, đặc biệt là tại thận [86].

Nếu bệnh nhân thể không hoạt động mà nồng độ kháng thể kháng ds-DNA tăng lên thì nguy cơ tái phát khá cao, khoảng 40- 80%. Massardo L. (1999) nghiên cứu mối liên hệ giữa nồng độ kháng thể này với hoạt tính bệnh và giá trị dự báo nguy cơ tái phát. Ở bệnh nhân SLE thể không hoạt động, nồng độ kháng thể kháng ds-DNA tăng lên là dấu hiệu báo trước nguy cơ tái phát. Tuy nhiên, chỉ khoảng 50% số bệnh nhân thể không hoạt động có kháng thể tăng sẽ tái phát trong vòng 1 năm. Vì vậy cần cân nhắc có nên điều trị ngay đối với bệnh nhân đang ở giai đoạn không hoạt động có tăng kháng thể kháng ds-DNA hay không [trích dẫn qua 87].

#### *1.2.1.2. Bổ thể*

Nagy G. (2000) cho rằng định lượng các yếu tố của hệ thống bổ thể (đặc biệt các yếu tố của đường tắt) có giá trị đánh giá tiến triển của SLE. So sánh giữa người khỏe mạnh và bệnh nhân SLE về nồng độ C1rs-C1, C3b (Bb) P và SC5b-9, ông thấy rằng nồng độ C1rs-C1 tăng cao ở bệnh nhân SLE không hoạt động. Nồng độ C3b (Bb) P và SC5b-9 ở thể bệnh hoạt động tăng cao rõ rệt so với thể không hoạt động và tương quan khá chặt chẽ với thang điểm SLEDAI [88].

#### *1.2.1.3. Các cytokin*

* Cytokin IL-2

IL-2 là một polypeptid, có TLPT 15.400 D với 133 acid amin, được mã hóa trên NST số 4. IL-2 được sản xuất bởi tế bào lympho T đã được hoạt hóa. IL-2 tác động làm lympho T tăng khả năng độc tế bào, sản xuất TNF-γ, TNF-α, TGF; các cytokin kích thích phát triển lympho B như IL-4, IL-6; các chất kích thích sinh máu như IL-3, IL-5, GM-CSF. IL-2 cũng kích thích tăng khả năng gây độc tế bào của NK, kích thích NK tăng tiết IFN-γ, GM-CSF và TNF-α. IL-2 kích thích phân chia tế bào lympho B, kích thích tế bào lympho B, tương bào tăng tiết kháng thể. Ngoài ra, IL-2 còn kích thích hoạt động của đại thực bào, bạch cầu mono và bạch cầu hạt trung tính.

Ở bệnh nhân SLE, các tế bào đơn nhân tăng sinh kém hơn các tế bào bình thường nếu cùng được kích thích với các kháng nguyên hoặc chất kích thích phân bào. Dịch nổi từ môi trường chứa lympho T bệnh nhân SLE được kích thích bằng phản ứng lympho hỗn hợp tự thân hoặc PHA, sản xuất ra ít IL-2 hơn so với lympho T bình thường. Lympho T ở bệnh nhân SLE đáp ứng với kích thích của IL-2 kém hơn lympho T bình thường. Tuy nhiên, sự bộc lộ của IL-2 ở tế bào đơn nhân máu ngoại vi bệnh nhân lại tăng. Lympho T của bệnh nhân SLE có khả năng sản xuất lượng IL-2 bình thường khi đáp ứng với kích

thích tối ưu của PHA kết hợp với ester phorbol hoặc với kháng thể kháng CD-28. Giảm sản xuất IL-2 từ lympho T bệnh nhân SLE có lẽ do nhiều yếu tố, như hiệu quả điều hoà theo hướng giảm bớt của một số cytokin [89],[90],[91],[92],[93].

*Cytokin IL-4

Là một glycoprotein có TLPT 15.000-20.000 D do tế bào T-CD4 hoạt hóa (Th2) sản xuất. IL-4 là cytokin có phổ rộng hoạt tính sinh học trên một số tế bào đích. IL-4 có tác dụng hoạt hóa, kích thích tăng sinh và biệt hóa lympho B; IL-4 kiểm soát phân chia và hoạt hóa tổ chức bào, bạch cầu ưa acid trong việc sản xuất IgE. Ở nồng độ cao, IL-4 lại ức chế tế bào Th2, do đó IL-4 gián tiếp ức chế miễn dịch tế bào. IL-4 ức chế sản xuất các yếu tố viêm như IL-1, IL-6, TNF.

*Bảng 1.2. Các hoạt tính sinh học của IL-4[94]*

| Tế bào đích | Tác dụng |
|---|---|
| Tế bào lympho B | - Kích thích hoạt hoá các lympho B nghỉ ngơi thông qua việc tăng kích thước tế bào và tăng cường sự biểu lộ các phân tử hoà hợp mô chủ yếu lớp II.<br>- Làm cho các lympho B đã được hoạt hoá bởi kháng nguyên hoặc các chất kích thích phân bào tăng sinh và biệt hoá.<br>- Kích thích sự tổng hợp của IgG1 hoặc IgE. |
| Tế bào lympho T | - Tăng trưởng lympho T.<br>- Kích thích tăng sinh tế bào tuyến ức..<br>- Tăng hiện tượng gây độc bởi lympho T. |
| Đại thực bào | - Tăng cường sự biểu lộ các phân tử MCH lớp I và lớp II.<br>- Tăng cường hiện tượng thực bào. |
| Tổ chức bào | Kích thích tăng trưởng. |

Marie-Laure Santiago và các cộng sự (1997), nghiên cứu trên chuột thực nghiệm cho thấy IL-4 có tác dụng ngăn cản tiến triển luput [trích dẫn qua 90]. Các tác giả Viallard J.F (1999), Nagy G. Y. (2000),.. cho thấy vai trò của IL-4 thể hiện khác nhau trong các nghiên cứu [88],[92]. Enass A. Elewa và cộng sự (2014), nghiên cứu trên 40 bệnh nhân SLE và 30 người khỏe mạnh cho thấy không có mối liên hệ rõ ràng giữa điểm số SLEDAI với nồng độ IL-4 ở bệnh nhân SLE [95]. Hình như ở giai đoạn bệnh nhẹ, IL-4 có thể bình thường hoặc thấp nhưng khi bệnh tiến triển, IL-4 tăng. Vai trò của IL-4 trong bệnh SLE vẫn đang còn được nghiên cứu.

*Cytokin IL-6

IL-6 là cytokin có TLPT 22.000-30.000 D, gen cấu trúc nằm trên NST số 7. IL-6 là cytokin có các hoạt tính sinh học đa dạng, nhưng chủ yếu làm tăng tổng hợp IL-1 và TNF để phối hợp kích thích đáp ứng miễn dịch, nhất là đáp ứng của gen trong giai đoạn đầu làm tăng sao chép, tăng biệt hoá, tăng tiết kháng thể của lympho B, tăng sản xuất IL-2, tăng phối hợp kích thích sinh máu và sản xuất thrombopoietin, kích thích phát triển tế bào gan và tế bào myeloma ở tổ chức nuôi cấy. Elaine V. Lourenco và cộng sự (2013) cho rằng IL-6 có thể tác động độc lập hoặc phối hợp với các cytokin khác làm tăng biệt hóa và sản xuất kháng thể của lympho B; tăng sinh và biệt hóa lympho T [94].

Nghiên cứu trên chuột thực nghiệm được gây bệnh giống SLE, Shweta Jain và cộng sự (2016) thấy IL-6 có vai trò làm tăng tỷ lệ chết ở chuột thực nghiệm [96].

* TNF-α

TNF-α là một polypeptid có 157 acid amin, được sản xuất chủ yếu bởi đại thực bào hoạt hóa, lympho T hoạt hóa. Cùng với IL-1, TNF-α tác động trên nhiều loại tế bào miễn dịch, gồm lympho T, lympho B, bạch cầu hạt trung

tính, nguyên bào sợi, tế bào nội mô, tế bào sinh máu. Vai trò của TNF-α chưa hoàn toàn sáng tỏ. Kết quả nghiên cứu ở chuột và ở người SLE cho thấy nồng độ TNF-α tăng cao cả ở máu và ở thận so với bình thường. Thực nghiệm ở chuột, khi tiêm liều thấp TNF-α đã làm tăng tỷ lệ viêm thận và tỷ lệ chết, tuy nhiên, không quan sát thấy kết quả tương tự khi tiêm TNF-α liều cao [94].

* IFN-γ

IFN-γ là một protein, có TLPT 18.000 D, được sản xuất bởi lympho T-CD8 hoạt hóa, T-CD4 hoạt hóa và NK hoạt hóa. Các tế bào có receptor tương tác với IFN-γ, khi tương tác với IFN-γ sẽ tăng mật độ MCH lớp I, đồng thời cũng tăng MCH lớp II do đó làm tăng trình diện kháng nguyên cho lympho T-CD4. IFN-γ hoạt hóa đại thực bào tăng sản xuất IL-1, IL-6, IL-8 nội mạc. IFN-γ kích thích biệt hoá lympho B và lympho T, kích thích hoạt hóa lympho T. Vì vậy, IFN-γ tham gia vào điều hoà miễn dịch thể dịch và miễn dịch tế bào. Mặt khác, IFN-γ ức chế tác dụng của IL-4 trên lympho B làm tăng ức chế miễn dịch thể dịch, đặc biệt là sản xuất IgE [94].

Vai trò của IFN-γ tham gia vào cơ chế bệnh SLE đã được chứng minh trên chuột thực nghiệm và ở người [97]. Bệnh nhân SLE tăng IFN-γ liên quan đến hoạt tính bệnh [98].

* Mối liên quan giữa các cytokin và tế bào miễn dịch

Robak E. (2004) nghiên cứu mối liên quan giữa số lượng các tế bào đuôi gai, tế bào dạng plasmo, tế bào dòng tuỷ với nồng độ các cytokin như IFN-α, IFN-γ, TNF-α, IL-4 và IL-6 ở bệnh nhân SLE. Số lượng tế bào đuôi gai và tế bào dạng plasmo ở bệnh nhân SLE thấp hơn nhiều so với người bình thường; trong khi nồng độ các cytokin như IFN-α, IFN-γ và TNF-α ở bệnh nhân lại cao hơn [99].

Mối liên quan ngược giữa các tế bào và các cytokin như trên có ý nghĩa trong bệnh sinh SLE và đang được vận dụng trong điều trị bệnh này bằng các chế phẩm kháng cytokin [43],[100],[101],[102],[103]. Baechler E. C. (2004) phát hiện lượng IFN typ I tăng cao trong máu bệnh nhân SLE, có mối liên quan đến mức độ biểu hiện gen và mức độ trầm trọng của bệnh [trích dẫn qua 86].

Sử dụng kháng thể kháng TNF-α (infliximab) để điều trị bệnh nhân SLE, Aringer M. (2004) thấy rằng mặc dù còn một vài tác dụng phụ, nồng độ kháng thể anti-dsDNA và kháng thể kháng cardiolipin tăng lên, nhưng bệnh nhân lại đáp ứng tốt với điều trị, hoạt tính bệnh thuyên giảm, nồng độ bổ thể huyết thanh tăng, triệu chứng tổn thương mạch máu giảm và không xuất hiện những cơn vượng lên. Đây là một hướng đi mới trong việc sử dụng các kháng cytokin để điều trị bệnh SLE do khẳng định được vai trò bệnh sinh của các cytokin này [101].

#### *1.2.1.4. Các tế bào máu ngoại vi*

Các rối loạn huyết học như thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, rối loạn đông máu thường được phát hiện trong quá trình chẩn đoán và theo dõi cùng với tổn thương hệ thống như da, khớp, hệ thần kinh trung ương, tim mạch. Giảm cả ba dòng tế bào máu ít khi biểu hiện đơn thuần, riêng lẻ trong SLE. Trong thời gian tiến triển bệnh thường có biểu hiện thiếu máu hồng cầu nhỏ do rối loạn hấp thu sắt, hậu quả của quá trình viêm mạn tính. Cũng có thể gặp thiếu máu tan máu do tự kháng thể kháng hồng cầu. Các rối loạn huyết học nói chung đáp ứng tốt với điều trị corticoid [51],[67],[104].

Giảm lympho có thể do bệnh hoặc do điều trị ức chế miễn dịch. Nếu bệnh nhân không được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch thì giảm lympho biểu hiện tình trạng hoạt hóa miễn dịch. Giảm bạch cầu hạt trung tính hiếm gặp và thường chỉ giảm vừa phải, ít khi giảm nặng đến mức tăng nguy cơ

nhiễm trùng. Nếu có nhiễm trùng xảy ra ở bệnh nhân SLE thì thường không phải do giảm bạch cầu hạt trung tính [99].

Giảm tiểu cầu thường gặp hơn. Bệnh nhân có thể có biểu hiện xuất huyết nếu giảm tiểu cầu khá nặng. Đôi khi cần chỉ định cắt lách nếu giảm tiểu cầu rất nặng, kéo dài và không đáp ứng với điều trị. Tuy nhiên, hiệu quả của cắt lách thường không cao, bệnh nhân thường tái phát tình trạng giảm tiểu cầu. Đây là khác biệt quan trọng giữa giảm tiểu cầu ở bệnh nhân xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch và bệnh nhân SLE. Hơn nữa, cắt lách có thể làm tăng nguy cơ viêm mạch máu vùng da hoặc nhiễm trùng. Nếu giảm tiểu cầu kèm kháng thể kháng phospholipid hoặc giảm tiểu cầu do tắc mạch huyết khối thì lâm sàng thường rất nặng nề. Đôi khi gặp ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối kịch phát [99],[104].

### 1.2.2. Biểu hiện lâm sàng của SLE

#### *1.2.2.1. Biểu hiện toàn thân*

Khoảng 75% bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng trong tiến triển của bệnh, và là dấu hiệu đầu tiên trong 25% số bệnh nhân. Biểu hiện lâm sàng chủ yếu liên quan đến lắng đọng phức hợp miễn dịch tại các mô và cơ quan, cố định bổ thể và hoạt hóa phản ứng viêm [55],[86].

#### *1.2.2.2. Biểu hiện ngoài da và niêm mạc*

Ban hình cánh bướm ở 2 má, sống mũi, có thể lan đến tai. Thường gặp ban sẩn, ban dạng đĩa lan toả ở những vùng tiếp xúc ánh sáng, nhất là khi bệnh vượng lên. Tóc khô, màu đỏ như râu ngô, rụng nhiều, có thể mất tóc vùng trán từng mảng hoặc lan toả, tóc có thể mọc lại tại những vùng tổn thương luput, trừ vùng luput dạng đĩa. Có thể thấy mảng xanh tím dạng lưới do co thắt các mạch máu nhỏ gây thiếu máu cục bộ, loét da hoặc loét niêm mạc miệng, ban xuất huyết.... [86],[105].

#### *1.2.2.3. Biểu hiện tại cơ xương khớp*

Thường có biểu hiện đau khớp, viêm khớp cách hồi. Đau thường không tương quan với tổn thương thực thể. Đôi khi có biến dạng khớp như biến dạng hình cổ ngỗng của các khớp ngón tay và khớp bàn ngón. Viêm cơ, yếu cơ và đau cơ có thể do viêm hoặc do lắng đọng canxi làm canxi hóa các đầu cân, hoặc do hậu quả của điều trị corticoid. Đôi khi tổn thương ở xương, hoại tử do thiếu máu cục bộ trong xương gây đau khớp háng, đau đầu gối, đau vai... khi điều trị corticoid kéo dài [105],[106].

Một số nghiên cứu cho thấy ở bệnh nhân SLE có giảm mật độ canxi trong xương so với người khỏe mạnh cùng lứa tuổi. Do vậy điều đặc biệt quan trọng là thường xuyên kiểm tra độ loãng xương cho những người bệnh trong độ tuổi tiền mãn kinh, mãn kinh, có tiền sử gãy xương tự nhiên, đã hoặc đang dùng corticoid, có tiền sử gia đình, ăn kiêng, uống rượu, hút thuốc lá, tập luyện giảm cân, kém hấp thu và thiếu ánh nắng mặt trời. Cần bổ sung thêm canxi và vitamin D đầy đủ và hợp lý [24].

#### *1.2.2.4. Biểu hiện tại thận*

Tổn thương thận trong SLE có 5 mức độ, từ độ I không có tổn thương và biểu hiện lâm sàng, đến độ V với viêm thận mạn [87].

Viêm thận cầu thận do lắng đọng các phức hợp miễn dịch lưu hành trong máu hoặc do các phức hợp miễn dịch tạo thành tại chỗ. Sinh thiết thận giúp xác định khu trú của lắng đọng và phức hợp miễn dịch, tổn thương mô bệnh học và hoạt tính bệnh, rất hữu ích cho tiên lượng và lựa chọn phương án điều trị thích hợp. Nếu viêm thận cầu thận nhẹ, có thể thấy globulin miễn dịch lắng đọng tại nhu mô thận, không biến đổi về mô bệnh học và không tăng sinh nhu mô. Tiên lượng xấu nếu có globulin miễn dịch và bổ thể lắng đọng ngoài nhu mô tại các mao mạch ở màng đáy cầu thận. Sinh thiết thận có thể thấy thay

đổi mô bệnh học, như viêm thận cầu thận tăng sinh khu trú, tăng sinh dạng màng và tăng sinh lan tỏa. Những trường hợp này phải tăng cường điều trị ức chế miễn dịch [107]. Theo Jim L.C Yong và cộng sự (2013), tiêu bản sinh thiết thận quan sát bằng kính hiển vi quang học và hóa mô miễn dịch vẫn là tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán và xác định mức độ bệnh lý trong viêm thận luput [108].

Mặc dù các phức hợp miễn dịch luôn lắng đọng tại cầu thận, nhưng chỉ khoảng 50% số bệnh nhân viêm thận luput có protein niệu,có thể có phù do thận hư. Nước tiểu thường có hồng cầu, trụ niệu và protein niệu. Bruce I. N. (1999) đã nghiên cứu ảnh hưởng của suy thận mạn và điều trị thay thế thận đối với hoạt tính bệnh ở các cơ quan ngoài thận thấy rằng, về phương diện bệnh lý thận, bệnh nhân SLE được chia 2 giai đoạn là giai đoạn suy thận mạn và giai đoạn điều trị thẩm phân [109]. Tỷ lệ xuất hiện cơn luput giữa nhóm bệnh nhân suy thận và không suy thận không khác nhau đáng kể [24],[104].

#### *1.2.2.5. Biểu hiện tại hệ thần kinh trung ương*

Mọi vị trí của hệ thần kinh trung ương đều có thể bị tổn thương và thường trong bệnh cảnh tổn thương hệ thống khi bệnh đang trong giai đoạn hoạt động. Thường gặp các rối loạn nhận thức, đau nửa đầu, choáng... Ngoài ra, có thể gặp triệu chứng tâm thần, nhồi máu não, triệu chứng ngoại tháp, tổn thương vùng dưới đồi- tuyến yên gây tăng tiết ADH bất thường, viêm màng não vô trùng, viêm dây thần kinh thị giác... Điện não đồ thường phát hiện những bất thường dạng ổ hoặc sóng chậm lan tỏa. Dịch não tủy có thể tăng protein và tăng bạch cầu đơn nhân. Chụp cắt lớp vi tính não và chụp mạch máu não rất hữu ích khi bệnh khu trú, nhưng ít giá trị khi tổn thương não lan tỏa [104].

#### *1.2.2.6. Biểu hiện trên hệ tim mạch và hô hấp*

Biểu hiện trên tim mạch có thể xảy ra ở mọi vị trí như các van, cơ tim, hệ

thống dẫn truyền hoặc màng ngoài tim như viêm ngoại tâm mạc có thể có tràn dịch màng tim, viêm mạch vành có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim, viêm nội tâm mạc, nhịp tim nhanh, suy tim, loạn nhịp tim có khi dẫn đến tử vong [104].

Thường gặp huyết khối do viêm mạch máu hoặc do xuất hiện các tự kháng thể kháng phospholipid, kháng cardiolipin. Tổn thương mạch máu do tiếp xúc kéo dài với các phức hợp miễn dịch và tình trạng tăng lipid máu liên quan đến điều trị corticoid kéo dài cũng gây tổn thương thành mạch [104].

Biểu hiện trên hô hấp do lắng đọng phức hợp miễn dịch và xơ hóa, tắc mạch phổi, viêm màng phổi xuất tiết, tràn dịch màng phổi và có khi xuất huyết phổi, thoát dịch mao mạch hoặc viêm thanh tơ huyết... Biểu hiện điển hình của tổn thương phổi là ho và đau khi thở hoặc khó thở [104].

#### *1.2.2.7. Biểu hiện trên hệ tiêu hoá*

Tổn thương ở miệng biểu hiện những dát đỏ, xuất huyết, loét niêm mạc, đau, đáy vết loét có màu vàng bẩn, môi khô, nứt, phù nề... Các triệu chứng thường gặp là buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng, ỉa chảy, nặng tức bụng,... hoặc viêm phúc mạc khi bệnh vượng lên. Viêm mạch máu ở ruột là biến chứng nặng nề, với biểu hiện đau bụng dạng co cứng cấp, nôn mửa, ỉa chảy, đôi khi bị thủng ruột và cần can thiệp phẫu thuật cấp cứu. Ngoài ra, có thể gặp dạng giả tắc ruột với triệu chứng đau bụng, X quang bụng không chuẩn bị có các quai ruột giãn và phù nề. Thường gặp tăng men gan nhưng không phải do tổn thương tế bào gan và men gan sẽ trở về bình thường khi bệnh đáp ứng điều trị. Điều trị corticoid thường có đáp ứng rất tốt [24],[104].

### 1.2.3. Mối liên quan giữa nồng độ cytokin với hoạt tính bệnh

Davas E. M. (1999) sử dụng kỹ thuật ELISA để định lượng IL-6, TNF-α, thụ thể hoà tan p55 và thụ thể hoà tan p75 của TNF-α, thụ thể hoà tan IL-2α

trong huyết thanh bệnh nhân SLE thể không hoạt động và thể hoạt động. Kết quả cho thấy nồng độ các cytokin ở bệnh nhân thể hoạt động cao hơn đáng kể so với thể không hoạt động; nồng độ các cytokin ở bệnh nhân SLE thể không hoạt động cao hơn so với người bình thường (p đều nhỏ hơn 0,001). Nồng độ TNF-α, thụ thể hoà tan p55 và p75 của TNF-α, thụ thể hoà tan IL-2α tương quan mật thiết với thang điểm SLEDAI và ECLAM, với nồng độ kháng thể kháng ds-DNA, bổ thể C3, C4 và CH50. Nồng độ các thụ thể p55 của TNF-α, p75 của TNF-α, IL-2α hoà tan trong huyết thanh ở bệnh nhân SLE có viêm thận tăng cao trước điều trị và sẽ giảm rõ sau 6 tháng điều trị hiệu quả. Xu hướng này cũng được thấy qua phân tích thang điểm SLEDAI, ECLAM và đo hiệu giá kháng thể kháng ds-DNA. Như vậy, các thụ thể cytokin hoà tan nhạy hơn đo hoạt tính bổ thể trong việc đánh giá đáp ứng điều trị [65].

Grondal G. (2000) tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ các yếu tố liên quan đến sản xuất cytokin như kháng thể kháng ds-DNA, khả năng sản xuất cytokin và nồng độ cytokin huyết thanh với hoạt tính lâm sàng ở 52 bệnh nhân SLE. Hoạt tính bệnh được đo bằng cả 2 hệ thống SLAM và SLEDAI. Khả năng sản xuất cytokin (IFN-γ, IL-4, IL-6 và IL-10) được đo bằng kỹ thuật ELISPOT trên tế bào đơn nhân máu ngoại vi bệnh nhân mới được phân lập, không được kích thích hoặc được kích thích phân bào bằng PHA. Nồng độ IL-10 được đo bằng kỹ thuật ELISA; nồng độ IL-6 được đo bằng kỹ thuật phân tích sinh học còn nồng độ kháng thể kháng ds-DNA được đo bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang. Kết quả nghiên cứu cho thấy ở bệnh nhân SLE, tỷ lệ tế bào sản xuất IL-10 và IL-6 tự phát hoặc sau khi kích thích bằng PHA tăng cao so với người bình thường. Nồng độ IL-10 và IL-6 trong huyết thanh bệnh nhân cũng tăng rất cao và tương quan rõ với hiệu giá kháng thể kháng ds-DNA. Tuy nhiên, không thấy có tương quan đáng kể nào giữa hoạt tính bệnh hay đặc điểm lâm sàng với khả năng sản xuất cytokin, hiệu giá các

cytokin này trong huyết thanh [110]. Có lẽ hoạt tính bệnh chịu tác động của nhiều yếu tố khác hoặc các cytokin khác ngoài IL-10 và IL-6.

Bengtsson A. A. (2000) khảo sát mối liên quan giữa các cytokin với hoạt tính lâm sàng của bệnh nhân bằng cách theo dõi dọc qua các giai đoạn bệnh khác nhau dựa trên thang điểm SLEDAI. IFN-α được định lượng bằng kỹ thuật ELISA. Hoạt tính yếu tố cảm ứng sản xuất IFN-α nội sinh được đo bằng khả năng của huyết thanh bệnh nhân cảm ứng sản xuất IFN-α qua nuôi cấy tế bào đơn nhân máu ngoại vi bình thường. Ở bệnh nhân SLE, nồng độ IFN-α huyết thanh và hoạt tính yếu tố cảm ứng sản xuất IFN-α nội sinh đều tăng cao khi xuất hiện cơn luput bộc phát. Nồng độ IFN-α tương quan thuận với điểm số SLEDAI, nồng độ kháng thể kháng ds-DNA, IL-10 và mức độ tổn thương cơ quan, tương quan nghịch với nồng độ bổ thể C1q, C3 và số lượng bạch cầu. Có lẽ sự hoạt hóa IFN type I giữ vai trò quan trọng trong bệnh sinh và tiến triển bệnh [111].

Ở bệnh nhân SLE, thận là một trong những cơ quan chịu ảnh hưởng nặng nề của tổn thương viêm. Để đánh giá tổn thương thận và hoạt tính của bệnh, Chan R. W. (2004) đã định lượng yếu tố tăng trưởng chuyển dạng β (TGF- β) và protein hóa ứng động với monocyte 1 (MCP-1) trong cặn nước tiểu của 106 bệnh nhân SLE ở những giai đoạn bệnh khác nhau theo thang điểm SLEDAI. Ông xác định ARN thông tin của 2 yếu tố trên bằng kỹ thuật PCR định lượng chuẩn thời gian (real time) và định lượng protein sản phẩm bằng kỹ thuật ELISA. Kết quả cho thấy ARN thông tin của cả TGF- β và MCP-1 đều tăng đáng kể ở thể bệnh hoạt động, tương quan rất chặt với thang điểm SLEDAI ($r > 0,7$) và tương quan cả với chỉ số hoạt tính bệnh mô học qua sinh thiết. Nồng độ protein MCP-1 tương quan chặt chẽ với điểm SLEDAI, nhưng nồng độ protein TGF- β không tương quan [25].

### 1.2.4. Điều trị SLE bằng các phương pháp sinh học

#### *1.2.4.1. Loại trừ vai trò lympho B*

Rối loạn chức năng lympho B đóng vai trò trung tâm trong bệnh sinh SLE. Lympho B được hoạt hoá một cách bất thường ở bệnh nhân SLE. Số lượng lympho B hoạt hoá tăng trong máu bệnh nhân SLE hoạt tính. Các biểu hiện bất thường này của lympho B dự báo khả năng xuất hiện bệnh lý SLE sau đó. Lympho B hoạt hoá ở bệnh nhân SLE thường có đáp ứng vận chuyển canxi nội bào cao hơn bình thường. Các tế bào này cũng nhạy cảm hơn với kích thích của các cytokin như IL-6. Như vậy, lympho B ở bệnh nhân SLE có xu hướng thiên về hoạt hoá đa dòng sau khi có kích thích của kháng nguyên, cytokin và các kích thích khác. Đây chính là cơ sở nghiên cứu phương pháp sử dụng rituximab là một kháng thể đơn dòng chống CD-20 ở người [112],[113],[114],[115].

Trước đây, rituximab được sử dụng điều trị bệnh nhân u lympho không Hodgkin độ ác tính thấp, xuất huyết giảm tiểu cầu và phối hợp với các tác nhân ức chế miễn dịch khác để điều trị viêm khớp. Mới đây, rituximab được nghiên cứu sử dụng cho bệnh nhân SLE không đáp ứng hoặc kém đáp ứng với các phác đồ điều trị thông thường [116],[117].

Theo Anolik J.H. (2002), rituximab có khả năng dung nạp và có hiệu quả tốt trên những bệnh nhân SLE hoạt tính trung bình, không có biểu hiện tổn thương nặng các cơ quan, với liều đơn 100 mg/$m^2$ da cơ thể và 375 mg/$m^2$ cơ thể mỗi tuần. Với liều cao hơn cho thấy kết quả loại trừ vai trò lympho B lâu dài và bền vững hơn. Đặc biệt, các tác giả nhận thấy mặc dù được cải thiện tốt về lâm sàng, nhưng không có biến đổi ds-DNA hoặc bổ thể trong những bệnh nhân nghiên cứu [112].

Leandro M.J. (2002) nghiên cứu 6 bệnh nhân sử dụng kết hợp rituximab, cyclophosphamide và liều cao đường uống corticosteroid cho thấy tất cả bệnh

nhân được cải thiện lâm sàng, cải thiện các thông số huyết học, nồng độ C3 và hiệu giá kháng thể kháng ds-DNA. Hai trong số bệnh nhân lui bệnh không cần dùng thuốc trong 2-3 năm sau loại trừ lympho B. Tái phát xuất hiện trong hoặc sau khi quần thể lympho B được tái lập [114].

Anolik J.H. và cộng sự (2003) nghiên cứu trên 14 bệnh nhân SLE thận độ IV- V, không đáp ứng với cyclophosphamide tiêm tĩnh mạch, được điều trị bằng phác đồ 2 liều 1000 mg rituximab, 2 liều 750 mg cyclophosphamide và liều cao corticoid trong hơn 2 tuần, cho thấy giảm hoạt tính bệnh, cải thiện chức năng thận, cải thiện các thông số miễn dịch và huyết học [118].

Mặc dù cơ chế chính xác của việc loại trừ vai trò B lympho tác động như thế nào đến bệnh chưa rõ, nhưng rituximab có thể được xem là một lựa chọn cho điều trị SLE hoạt động không đáp ứng hoặc đáp ứng không hoàn toàn với các phác đồ thông thường.

#### *1.2.4.2. Loại trừ vai trò của lympho T*

Mối liên kết phối hợp miễn dịch CD40L/CD40 là con đường truyền tín hiệu kháng nguyên nhận biết được bởi lympho T đến lympho B để sản xuất kháng thể đặc hiệu. CD40L là một protein xuyên màng có trên lympho T hoạt hoá [119].

Thực nghiệm trên chuột cho thấy có sự tăng quá mức CD40L trên lympho T ở chuột luput; điều trị sớm bằng anti-CD40L đã làm chậm tiến triển bệnh bằng giảm các marker hoạt hoá lympho B, giảm tự kháng thể và giảm lắng đọng phức hợp miễn dịch ở thận [120]. Kalled S.L. (1998) thông báo khi điều trị bằng anti-CD40L đã làm giảm hoặc bình thường hoá tự kháng nguyên trình diện trên các tế bào tự tiêu và hạn chế tăng sinh tế bào đuôi gai; sử dụng anti-CD40L điều trị chuột luput thực nghiệm thấy giảm mức độ viêm thận, kéo dài thời gian sống thêm của chuột thực nghiệm. Điều này gợi ý rằng sử

dụng sớm và kéo dài anti-CD40L sẽ làm giảm kháng nguyên ds-DNA và cải thiện biểu hiện thận của bệnh [121].

Tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu trên người còn nhiều tranh cãi. Các nghiên cứu cho thấy có tăng và bất thường điều hoà CD40L trên tế bào lympho T người SLE, tăng CD40 và CD40L trên tế bào đơn nhân ở bệnh nhân SLE viêm thận độ III và IV (phân loại của WHO), tăng CD40L hoà tan ở bệnh nhân SLE [122]. Nghiên cứu thử nghiệm pha I với kháng thể đơn dòng anti-CD40L cho thấy tính an toàn và dung nạp tốt, chỉ biểu hiện tác dụng phụ rất nhẹ như đau đầu và buồn nôn. Những nghiên cứu tiếp theo cho những kết quả không đồng nhất. Một nghiên cứu trên nhóm nhỏ bệnh nhân SLE thể hoạt động (2010), cho thấy nhanh chóng giảm kháng thể anti-DNA, cải thiện protein niệu, giảm điểm số SLEDAI. Ngược lại, một nghiên cứu pha II mù kép có đối chứng không thấy có khác biệt hoạt tính bệnh sau 6 lần tiêm kháng thể đơn dòng anti-CD40L [24],[47],[123],[124].

#### *1.2.4.3. Sử dụng kháng thể chống TNF-α (infliximab)*

Vai trò của kháng thể chống TNF-α trong điều trị SLE vẫn chưa hoàn toàn sáng tỏ. TNF-α có vai trò trong quá trình rối loạn miễn dịch trong SLE, biểu hiện bằng tăng nồng độ TNF-α trong máu bệnh nhân, tăng các sản phẩm cytokin tiền viêm khác như IL-1, IL-6, IL-8 và sự thay đổi phức hợp miễn dịch lưu hành [25]. Jim L.C Yong (2013) phát hiện thấy TNF-α trong sinh thiết thận của bệnh nhân SLE và nhận thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa biểu hiện nói trên với nồng độ TNF-α máu và hoạt tính của bệnh ở bệnh nhân SLE [108]. Theo Segal R. (1997), sự xuất hiện luput thực nghiệm ở chuột trải qua hai giai đoạn, đầu tiên tăng sản xuất Th1 và sau đó tăng cảm ứng các cytokin của Th2. Lượng TNF-α và IL-1 tăng cao và duy trì suốt quá trình bệnh [125]. Tesar V. (1998) thấy có tương quan thuận giữa nồng độ TNF-α và IL-1 với tình trạng viêm mạch thận và mức độ suy thận [126]. Segal R. (2001)

thấy biểu hiện lâm sàng của SLE thực nghiệm tương quan với tăng tiết sớm TNF-α và IL-1 [127].

Sử dụng kháng thể chống TNF-α để điều trị bệnh nhân SLE, Aringer M. (2004) thấy rằng mặc dù còn một vài tác dụng phụ, mặc dù nồng độ kháng thể kháng ds-DNA và kháng thể kháng cardiolipin tăng lên, nhưng bệnh nhân lại đáp ứng tốt với điều trị, nồng độ bổ thể huyết thanh tăng, triệu chứng tổn thương mạch máu giảm và không xuất hiện những cơn vượng lên của SLE [102]. Đây là một hướng đi mới, sử dụng các kháng cytokin để điều trị bệnh SLE do khẳng định được vai trò bệnh sinh của các cytokin này.

Một số nghiên cứu khác trên chuột thực nghiệm và cả trên người lại cho thấy các kết quả không đồng nhất. Vì vậy, đáp số cụ thể của việc sử dụng infliximab cho bệnh nhân SLE đang còn trong tương lai.

#### *1.2.4.4. Các điều trị sinh học khác*

Andersen L. S. (1999) và Strand V. (2001) cho rằng sự lắng đọng phức hợp miễn dịch chịu trách nhiệm chính trong nhiều biểu hiện bệnh học ở bệnh nhân SLE. Tổn thương mô do phức hợp miễn dịch trong viêm cầu thận là qua trung gian IL-1. Tăng sản xuất IL-1 và bất thường chức năng của cytokin này góp phần gây nên biểu hiện bệnh lý trong SLE [128]. Cross J.T. (1999) cho rằng IL-6 và IL-10 giữ vai trò then chốt trong việc điều hoà hoạt tính lympho B sản xuất ra tự kháng thể ở bệnh nhân SLE [63]. Theo Csiszar A. (2000), tăng sản xuất IFN-γ từ bạch cầu đơn nhân có thể gây ra phản ứng viêm ; tăng sản xuất IL-10 đã thúc đẩy lympho B bệnh nhân SLE sản xuất tự kháng thể [64].

Viallard J. F. (1999) đo nồng độ cytokin trong dịch nổi sau 48 giờ nuôi cấy tế bào máu toàn phần bệnh nhân SLE được kích thích và không được kích thích với PHA hoặc LPS. Nồng độ IL-6 tăng cao ở mọi nhóm bệnh nhân,

IL-10 tăng cao ở bệnh nhân có hệ số SLAM thấp cả khi được kích thích lẫn không được kích thích, yếu tố ức chế leukemia chỉ tăng ở nhóm có hệ số SLAM cao được kích thích. Như vậy việc sản xuất cytokin liên quan đến điều hoà lympho T thay đổi ở bệnh nhân SLE có thể liên quan đến hoạt tính của bệnh [92]. Grondal G. (2000) nhận thấy bệnh nhân SLE có thể sản xuất IL-10 và IL-6 tự phát. IL-10 huyết thanh tăng song song với hiệu giá kháng thể ds-DNA, nhưng không thấy tương quan rõ rệt giữa hoạt tính của bệnh với lượng cytokin huyết thanh [110].

#### *1.2.4.5. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân*

Loại bỏ miễn dịch bằng ghép tế bào gốc tự thân đã được nghiên cứu thăm dò trên bệnh nhân SLE không đáp ứng với các phác đồ thông thường hoặc không chịu đựng được tác dụng phụ khi dùng thuốc. Ghép tế bào gốc tự thân thông thường được sử dụng để điều trị bệnh máu, cho phép tái lập sự phân bố tuỷ xương với những tế bào gốc sinh máu bình thường sau khi hoá trị liệu mạnh nhằm loại bỏ tế bào ác tính [47],[129]. Ghép tế bào gốc tự thân cũng đã được chỉ định cho bệnh nhân mắc bệnh lý tự miễn dịch [129].

Ghép tế bào gốc tự thân được chỉ định cho bệnh nhân SLE đầu tiên vào năm 1997 [129]. Cho đến nay, hầu hết các tác giả sử dụng phác đồ điều kiện hoá bệnh nhân trước ghép bằng cyclophosphamide + ATG ± methylprednisolone; tế bào gốc tạo máu được huy động bằng liều cao cyclophosphamide và G-CSF để kích thích tăng sinh mạnh trong tủy xương và tăng phóng thích ra máu ngoại vi, giúp tăng lượng tế bào gốc thu thập được qua máy tách tế bào gốc tự động. Traynor A.E. nghiên cứu 15 bệnh nhân SLE nặng được ghép tế bào gốc tự thân, hoạt tính bệnh được cải thiện, chức năng các cơ quan đã được bình thường hoá và duy trì liên tục. Trong nhóm nghiên cứu không có trường hợp nào tử vong do ghép. 12 bệnh nhân có điểm số SLEDAI giảm ≤ 5; cả 15 bệnh

nhân bình thường hoá nồng độ bổ thể và ds-DNA. 10/15 bệnh nhân ngừng hẳn các thuốc ức chế miễn dịch sau 12 tháng; 2 bệnh nhân tái phát [129].

Nói chung, tỷ lệ lui bệnh sau ghép từ 50% đến 66%, tái phát muộn 33% và tỷ lệ chết 12%. Biến chứng của ghép tự thân cũng rất nặng nề và là nguyên nhân chính gây tử vong. Vì thế, ghép tế bào gốc máu tự thân không phải là phương pháp điều trị phổ biến cho người bệnh SLE [47],[130].

### 1.3. NGHIÊN CỨU BỆNH SLE TẠI VIỆT NAM

Từ đầu những năm 1970, ngoài nghiên cứu về biểu hiện lâm sàng, Lê Kinh Duệ và các cộng sự đã xem xét một số biến đổi sinh học của bệnh và đặc biệt nghiên cứu cải tiến kỹ thuật phát hiện tế bào Hargraves, áp dụng kỹ thuật kháng thể kháng nhân trong chẩn đoán SLE [11],[12]. Đỗ Trung Phấn và Lê Kinh Duệ (1980) nghiên cứu vai trò của đáp ứng miễn dịch tế bào trong SLE thấy rằng có vai trò quan trọng của lympho T ức chế trong cơ chế bệnh sinh SLE [16]. Nguyễn Thị Lai, Đỗ Kháng Chiến, Đỗ Thị Liệu, Nguyễn Xuân Sơn nghiên cứu các đặc điểm lâm sàng và miễn dịch trong viêm cầu thận luput [10],[14],[15],[17]. Phạm Thị Huệ (1985) nghiên cứu các đặc điểm miễn dịch tế bào ở 30 bệnh nhân SLE và 30 người khoẻ mạnh bằng kỹ thuật hoa hồng cho thấy lympho T giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng trong khi lympho B không khác biệt so với nhóm chứng (P>0,05) [13]. Gần đây hơn (1991), Nguyễn Quốc Tuấn đã nghiên cứu kháng thể kháng chuỗi kép DNA và các thành phần kháng nguyên nhân trong bệnh SLE cho thấy hiệu giá các kháng thể này có liên quan chặt chẽ đến mức độ thiếu máu và tình trạng suy thận ở bệnh nhân [19]. Nguyễn Thị Thảo (1998) bước đầu tìm hiểu một số biến đổi miễn dịch và huyết học ở các bệnh nhân SLE được điều trị tại viện Da liễu Việt Nam cho thấy các thông số miễn dịch T-CD3$^+$, T-CD4$^+$, tỷ lệ T-CD4/T-CD8, B-CD19$^+$ và bổ thể C3 đều giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng [18].

Mặc dù còn nhiều hạn chế, các tác giả đã cố gắng tiếp cận các hướng nghiên cứu chính và có tính cơ bản của bệnh như đặc điểm lâm sàng và diễn biến điều trị, rối loạn miễn dịch và sinh học. Tuy nhiên, chưa có điều kiện nghiên cứu sâu về vai trò của cytokin và các dưới nhóm lympho trong tiến trình bệnh. Đây là những vấn đề cần được giải quyết trong thời gian tới để góp phần điều trị hiệu quả hơn đối với căn bệnh phức tạp này.

# Chương 2
# ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

## 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

### 2.1.1. Nhóm nghiên cứu

Bệnh nhân SLE từ 15 tuổi trở lên điều trị tại Bệnh viện Da liễu trung ương và khoa Thận-Tiết niệu, Bệnh viện Bạch Mai. Số lượng 90 người.

Chọn mẫu thuận tiện. Lựa chọn bệnh nhân đáp ứng yêu cầu đối tượng nghiên cứu theo thứ tự bệnh nhân nhập viện cho đến đủ 30 mỗi nhóm.

#### *2.1.1.1. Phục vụ cho mục tiêu nghiên cứu 1, bao gồm hai nhóm:*

- *Nhóm bệnh nhân SLE không viêm thận (nhóm 1):* Gồm 30 bệnh nhân SLE, không có biểu hiện viêm thận theo tiêu chuẩn của ACR (American College of Rheumatology) [22], được điều trị tại Bệnh viện Da liễu trung ương năm 2005 [phụ lục 1-7].

- *Nhóm bệnh nhân SLE có viêm thận (nhóm 2):* Gồm 30 bệnh nhân SLE có biểu hiện viêm thận theo tiêu chuẩn của ACR [22], được điều trị tại khoa Thận-Tiết niệu, Bệnh viện Bạch Mai năm 2005 [phụ lục 8-14].

#### *2.1.1.2. Phục vụ cho mục tiêu nghiên cứu 2:*

*Nhóm bệnh nhân SLE không viêm thận (nhóm 3):* Gồm 30 bệnh nhân SLE, không có biểu hiện viêm thận theo tiêu chuẩn của ACR [22], được điều trị tại Bệnh viện Da liễu trung ương năm 2011 [phụ lục 15-19].

#### *2.1.1.3. Các tiêu chuẩn chẩn đoán*

*+ Chẩn đoán xác định*

Chẩn đoán xác định SLE theo tiêu chuẩn của hội Bệnh thấp Hoa Kỳ (ARA-1982) sửa đổi năm 1997. Một người được coi là mắc SLE nếu có ít nhất 4 trong 11 triệu chứng, riêng rẽ hay đồng thời trong khoảng thời gian quan sát. Các triệu chứng là: ban ở má, ban dạng đĩa, cảm ứng ánh sáng, loét

miệng, viêm khớp, viêm các màng (màng phổi, màng tim), biểu hiện thận, biểu hiện thần kinh, biểu hiện ở máu (tan máu, giảm bạch cầu, giảm lympho, giảm tiểu cầu), rối loạn miễn dịch (kháng thể kháng DNA, kháng thể kháng Sm, test huyết thanh dương tính giả với giang mai), kháng thể kháng nhân.

*+ Chẩn đoán bệnh nhân SLE có viêm thận*

Theo tiêu chuẩn của ACR. Chẩn đoán viêm thận khi bệnh nhân SLE có protein niệu > 0,5g/24 giờ (định lượng) hoặc > 3+ (định tính); hoặc có cặn tế bào trong nước tiểu: có thể là hồng cầu, huyết sắc tố, bạch cầu hạt, trụ hoặc hỗn hợp [22].

*+ Tiêu chuẩn loại trừ:*

- Bệnh nhân SLE có tổn thương nặng cần hồi sức chuyên khoa đặc biệt: thở máy, chạy thận nhân tạo, hồi sức tim mạch, hồi sức tích cực.

- Bệnh nhân SLE không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2.1.2. Nhóm chứng

Người khỏe mạnh (cả nam và nữ) đang sống và làm việc bình thường, trên 15 tuổi. Khám nội khoa hệ thống để loại trừ các bệnh lý cấp tính và mãn tính. Số lượng nhóm chứng 1 là 30 người (năm 2005) [phụ lục 20-22] và nhóm chứng 2 là 30 người (năm 2011) [phụ lục 23-24].

## 2.2. VẬT LIỆU

### 2.2.1. Mẫu bệnh phẩm bệnh nhân SLE

***2.2.1.1. Đếm lympho T-CD3$^+$, T-CD4$^+$, T-CD8$^+$, B-CD19$^+$, NK-CD56$^+$:*** Máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA $K_3$, lấy máu khi bệnh nhân chưa ăn sáng, xét nghiệm trong vòng 4 giờ kể từ khi lấy máu.

- Xét nghiệm đếm số lượng lympho T-CD3$^+$, T-CD4$^+$, T-CD8$^+$, B-CD19$^+$, NK- CD56$^+$ (năm 2005) được tiến hành tại Viện Huyết học-Truyền máu trung ương (trong Bệnh viện Bạch Mai), xét nghiệm ngay sau khi lấy máu.

- Xét nghiệm đếm số lượng lympho T-CD3$^+$, T-CD4$^+$, T-CD8$^+$, B-CD19$^+$, NK-CD56$^+$ (năm 2011) được tiến hành tại khoa Huyết học-Truyền máu Bệnh viện trung ương Quân đội 108, xét nghiệm ngay sau khi lấy máu.

***2.2.1.2. Định lượng các cytokin (IL-2, IL-4, IL-6, TNF-α, IFN-γ):***

Lấy máu tĩnh mạch khi bệnh nhân chưa ăn sáng, máu không chống đông, để 30 phút trong tủ ấm 37$^0$ C vô trùng, ly tâm 3000 g/phút trong 15 phút, tách huyết thanh, bảo quản ngay ở -80$^0$C. Xét nghiệm được tiến hành ngay sau khi làm tan đông mẫu huyết thanh [131].

- Xét nghiệm IL-2, TNF-α năm 2005 được tiến hành tại Trung tâm nghiên cứu y học và bảo vệ phóng xạ Quân đội. Ngay sau khi tách, huyết thanh được bảo quản ở -80$^0$C tại Viện Huyết học-Truyền máu trung ương. Xét nghiệm được tiến hành < 2 tháng kể từ khi lấy mẫu. Mẫu huyết thanh vận chuyển từ Viện Huyết học-Truyền máu trung ương đến Trung tâm nghiên cứu y học và bảo vệ phóng xạ Quân đội được bảo quản trong hộp bảo ôn chuyên dụng có đá cacbon lạnh đảm bảo nhiệt độ âm sâu < -20$^0$C. Vận chuyển bằng xe máy, thời gian vận chuyển < 1 giờ, sau đó làm tan đông tại Trung tâm nghiên cứu y học và bảo vệ phóng xạ Quân đội, tiến hành xét nghiệm ngay.

- Xét nghiệm IL-4, IFN-γ năm 2005 được tiến hành tại khoa Hóa sinh Bệnh viện Chợ Rẫy, thành phố Hồ Chí Minh. Ngay sau khi tách, huyết thanh được bảo quản ở -80$^0$C tại Viện Huyết học-Truyền máu trung ương. Xét nghiệm được tiến hành < 2 tháng kể từ khi lấy mẫu. Mẫu huyết thanh vận chuyển từ Viện Huyết học-Truyền máu trung ương đến khoa Hóa sinh Bệnh viện Chợ Rẫy được bảo quản trong hộp bảo ôn chuyên dụng có đá cacbon lạnh đảm bảo nhiệt độ âm sâu < -20$^0$C. Thời gian vận chuyển < 4 giờ bằng đường hàng không, sau đó làm tan đông tại khoa Hóa sinh Bệnh viện Chợ Rẫy, tiến hành xét nghiệm ngay.

- Xét nghiệm IL-2, IL-4, IL-6, TNF-α, IFN-γ năm 2011 được tiến hành tại khoa Miễn dịch Bệnh viện trung ương Quân đội 108. Ngay sau khi lấy máu, mẫu máu được chuyển đến khoa Miễn dịch Bệnh viện trung ương Quân đội 108. Mẫu máu được bảo quản trong hộp bảo ôn chuyên dụng có đá cacbon lạnh đảm bảo nhiệt độ 20-25$^0$C. Thời gian vận chuyển <30 phút bằng xe máy. Huyết thanh được tách và bảo quản ở -80$^0$C tại khoa Miễn dịch Bệnh viện trung ương Quân đội 108. Xét nghiệm được tiến hành < 2 tháng kể từ khi lấy mẫu.

### 2.2.2. Mẫu bệnh phẩm người khỏe mạnh

Người khỏe mạnh được lấy máu trong khoảng thời gian thu thập mẫu máu ở bệnh nhân SLE năm 2005 và năm 2011. Qui trình lấy máu, tách huyết thanh, bảo quản mẫu, gửi mẫu và xét nghiệm giống như các mẫu bệnh phẩm bệnh nhân SLE năm 2005 và năm 2011.

### 2.2.3. Sinh phẩm

#### *2.2.3.1. Sinh phẩm sử dụng cho mục tiêu nghiên cứu 1*

+ Kít IMK-480 của Viện năng lượng nguyên tử quốc gia Trung Quốc (China Institute of Atomic Energy) dùng định lượng cytokin IL-2 và TNF-α.

+ Kit cytokin panel Cat.No. EV 3544 của Randox (Anh) định lượng cytokin IL-4 và IFN-γ.

+ Kít miễn dịch huỳnh quang trực tiếp (Simultest) của Becton-Dickinson (Mỹ) dùng đếm số lượng tế bào lympho T-CD3$^+$,T-CD4$^+$, T-CD8$^+$, B-CD19$^+$, NK-CD56$^+$.

#### *2.2.3.2. Sinh phẩm sử dụng cho mục tiêu nghiên cứu 2*

+ Bộ kít ELISA của DRG (Đức) sử dụng định lượng các cytokin.

+ Kít miễn dịch huỳnh quang trực tiếp (Simultest) của Becton-Dickinson (Mỹ) dùng đếm số lượng tế bào lympho T-CD3$^+$, T-CD4$^+$, T-CD8$^+$, B-CD19$^+$, NK-CD56$^+$.

### 2.2.4. Thiết bị

#### *2.2.4.1. Thiết bị sử dụng cho mục tiêu nghiên cứu 1*

+ Máy đếm tế bào tự động Sysmex KX21, Nhật Bản.

+ Máy đếm γ Counter Willzar 1470 với phần mềm RIACAL (Hà Lan).

+ Kính hiển vi quang học và huỳnh quang Nikon, Nhật.

+ Máy Evidence® biochip array technology của Randox (Anh).

#### *2.2.4.2. Thiết bị sử dụng cho mục tiêu nghiên cứu 2*

+ Máy xét nghiệm ELISA Biotek (Mỹ) sử dụng định lượng các cytokin.

+ Máy xét nghiệm FACS-Calibur (BD-CHLB Đức) sử dụng đếm tế bào lympho T-$CD3^+$, T-$CD4^+$, T-$CD8^+$, B-$CD19^+$, NK-$CD56^+$.

### 2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Sử dụng phương pháp nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang, can thiệp có so sánh trước và sau điều trị.

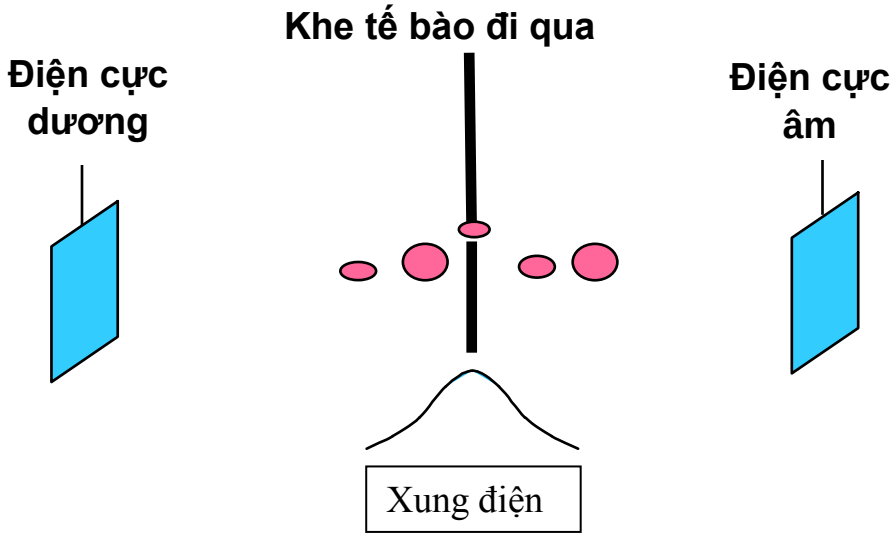
### 2.3.1. Phác đồ điều trị

- Bệnh nhân SLE nhóm 1 và 3: Prednisolone 2 mg/kg/24 giờ trong giai đoạn bệnh hoạt tính, sau đó giảm liều đến 0,5-1 mg/kg/24 giờ.

- Bệnh nhân SLE nhóm 2: Cyclophosphamide 2mg/kg/24 giờ + Prednisolon 60 mg/ 24 giờ trong giai đoạn bệnh hoạt tính, sau đó Cyclophosphamide 1mg/kg/24 giờ + Prednisolon 30 mg/ 24 giờ trong nhiều tháng tiếp theo.

### 2.3.2. Các kỹ thuật xét nghiệm dùng trong nghiên cứu

+ Đếm tế bào máu bằng máy xét nghiệm KX21: Khi tế bào đi qua điện trường theo hàng một sẽ gây biến đổi hiệu điện thế. Tuỳ kích thước tế bào mà hiệu điện thế biến đổi nhiều hay ít. Mỗi tế bào sẽ gây ra một thay đổi điện thế, được ghi lại dưới dạng một xung điện từ. Số lượng tế bào được tính qua số lượng các xung điện từ trong thời gian đếm.




*Hình 2.1. Nguyên lý đếm hạt của máy đếm tế bào KX21.*

+ Phân loại thành phần bạch cầu bằng kính hiển vi quang học trên tiêu bản nhuộm giemsa, đếm 500 bạch cầu.

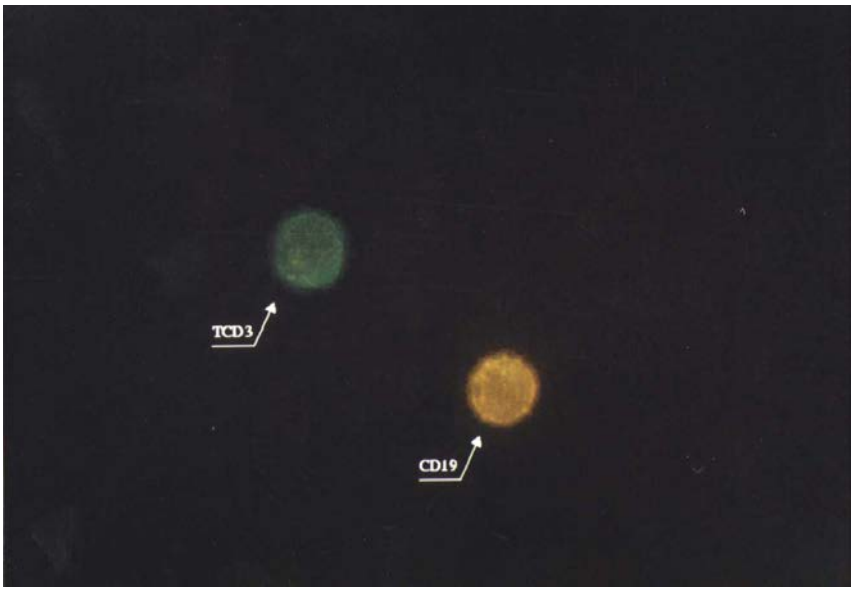
+ Xét nghiệm cặn nước tiểu tại phòng Tế bào, viện Huyết học-Truyền máu trung ương. Sử dụng phương pháp soi tươi bằng kính hiển vi quang học Nikon, Nhật Bản (nhóm 2, mục tiêu 1).

+ Xét nghiệm protein niệu tại khoa Hoá sinh, bệnh viện Bạch Mai. Sử dụng phương pháp hoá sinh khô, máy Clinitex 100, Mỹ (nhóm 2, mục tiêu 1).

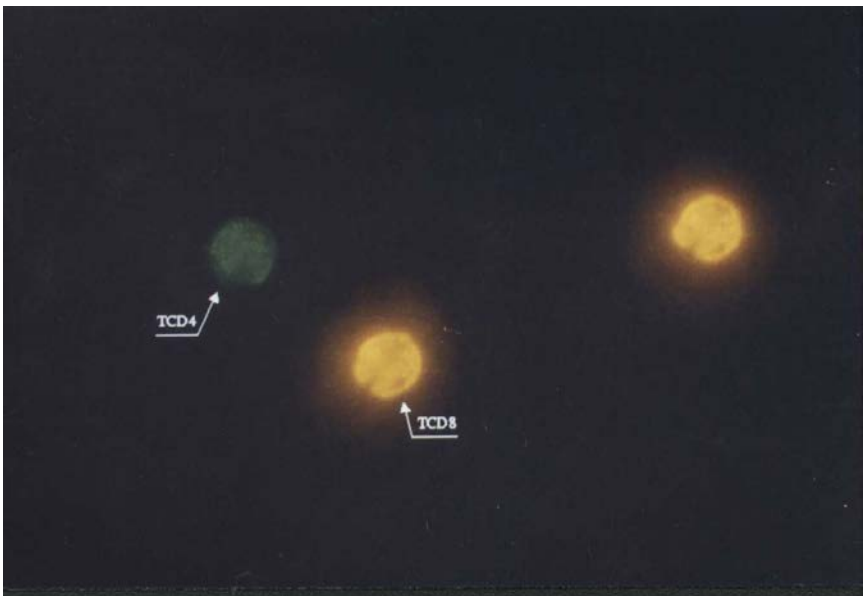
+ Đếm số lượng tiểu quần thể tế bào lympho T-CD3$^+$, T-CD4$^+$, T-CD8$^+$, B-CD19$^+$, NK-CD56$^+$ bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang trực tiếp tại viện Huyết học-Truyền máu Trung ương (mục tiêu 1) và khoa Huyết học-Truyền máu bệnh viện Trung ương quân đội 108 (mục tiêu 2) với bộ sinh phẩm giống nhau. Các kháng thể đặc hiệu đã gắn sẵn chất huỳnh quang, sẽ kết hợp với kháng nguyên tương ứng trên màng tế bào. Sau các bước rửa và cố định, đọc kết quả trên buồng đếm tế bào bằng kính hiển vi huỳnh quang ở bước sóng 490 nm, đếm tổng số 500 tế bào, tính số lượng mỗi loại trong 1 lit máu - hình 2.2 và 2.3 chụp trực tiếp từ kính hiển vi huỳnh quang (mục tiêu 1) hoặc đọc kết quả tự động bằng máy FACS Calibur (mục tiêu 2). Tế bào có kháng thể gắn huỳnh quang sẽ phát quang thể hiện bằng các chấm sáng màu hoặc vòng sáng màu trên bề mặt tế bào. Đó là các kháng nguyên đặc hiệu trên màng (Cluster of

differentiation antigen-CD) phản ứng với kháng thể gắn huỳnh quang tương ứng. Các bước tiến hành theo "Kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang trực tiếp với kít simultest", 1994, và hướng dẫn sử dụng kít (Cat. 349211, 349212, 349213, 349221), 1995, hãng Becton-Dickinson.

+ Hình ảnh tế bào phát quang trên kính hiển vi huỳnh quang:

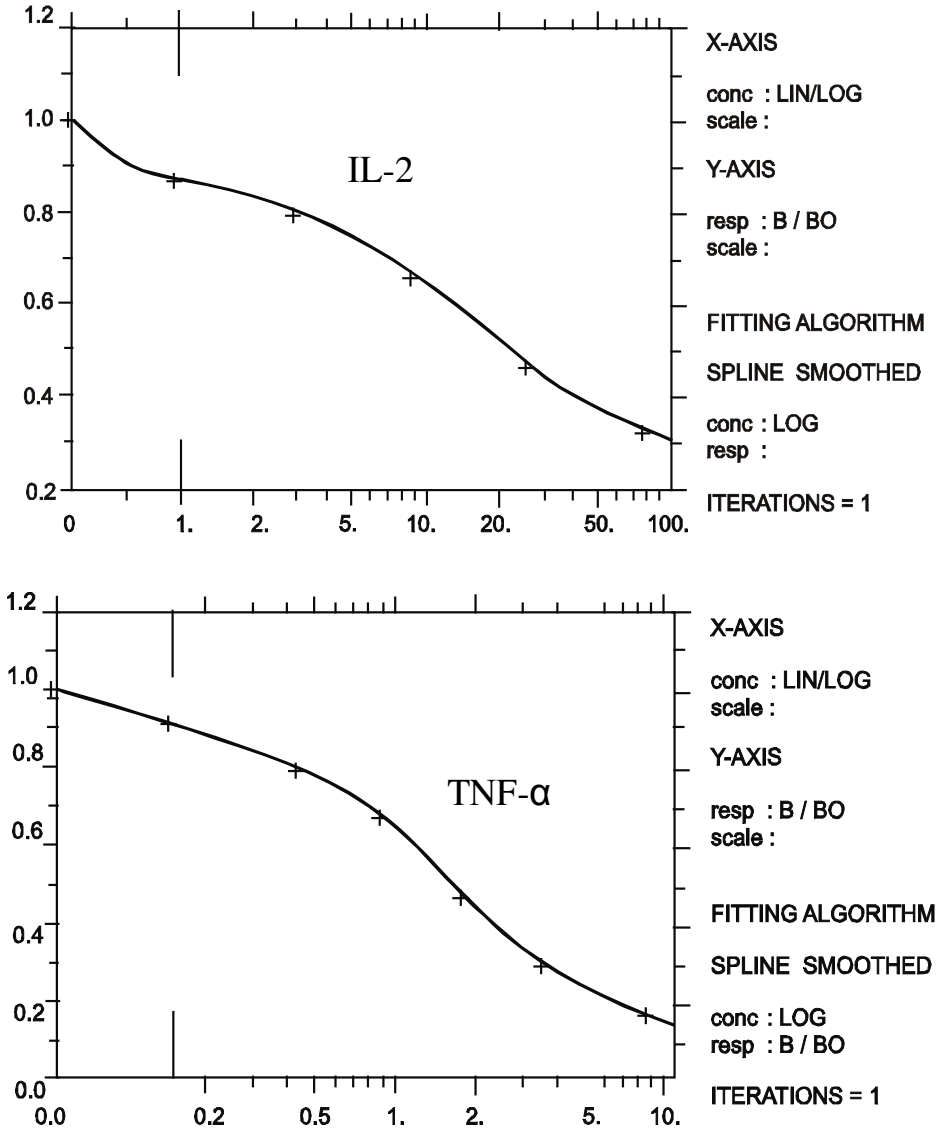



*Hình 2.2. $CD3^+$ gắn FITC phát quang màu xanh lục (x40)*
*$CD19^+$ gắn PE phát quang màu vàng cam ( x40)*




*Hình 2.3. $CD4^+$ gắn FITC phát quang màu xanh lục ( x40)*
*$CD8^+$ gắn PE phát quang màu vàng cam ( x 40)*

+ Định lượng cytokin IL-2 và TNF-α bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ (Radioimmuno assay- RIA) tại Trung tâm nghiên cứu y học và bảo vệ phóng xạ Quân đội (mục tiêu 1) bằng kỹ thuật định lượng kháng nguyên theo phương pháp miễn dịch phóng xạ tuân theo luật cạnh tranh IL-2, TNF-α. Nồng độ IL-2 hoặc TNF-α gắn iod phóng xạ đã được biết trước và vừa đủ để kết hợp hết kháng thể đặc hiệu, nên nồng độ IL-2 hoặc TNF-α bệnh nhân trong phức hợp miễn dịch sẽ tỷ lệ nghịch với nồng độ IL-2 hoặc TNF-α gắn iod phóng xạ. Phức hợp miễn dịch sẽ được tủa nhờ ly tâm và hoạt độ phóng xạ được đo trên máy T Counter. Nồng độ IL-2 hoặc TNF-α được đọc từ đường cong chuẩn.




*Hình 2.4. Đường cong chuẩn trong kỹ thuật định lượng IL-2 và TNF-α*

+ Định lượng cytokin IL-4 và IFN-γ bằng phương pháp hoá miễn dịch phát quang Biochip tại khoa Hoá sinh bệnh viện Chợ Rẫy thành phố Hồ Chí Minh (mục tiêu 1). Cytokin IL-4 và IFN-γ trong huyết thanh sẽ kết hợp với kháng thể đơn dòng đặc hiệu gắn bản và kháng thể đơn dòng đặc hiệu gắn men peroxydase (nguyên lý Sandwich) khi ủ huyết thanh xét nghiệm với sinh phẩm ở nhiệt độ $37^0$C. Sau khi rửa để loại bỏ phần tự do không đặc hiệu, chất kích thích phát quang sẽ làm men peroxydase còn lại phát sáng. Cường độ phát sáng của men peroxydase tỷ lệ thuận với nồng độ cytokin có trong mẫu xét nghiệm. Nồng độ cytokin xét nghiệm được tính từ đường chuẩn. Phạm vi kết quả (cytokin range) chính xác là 0-1000 pg/ml.

+ Định lượng cytokin IL-2, IL-4, IL-6, TNF-α, IFN-γ bằng phương pháp miễn dịch ELISA tại khoa Miễn dịch bệnh viện Trung ương quân đội 108 (mục tiêu 2).

### 2.3.3. Theo dõi tiến triển của bệnh về lâm sàng, xét nghiệm

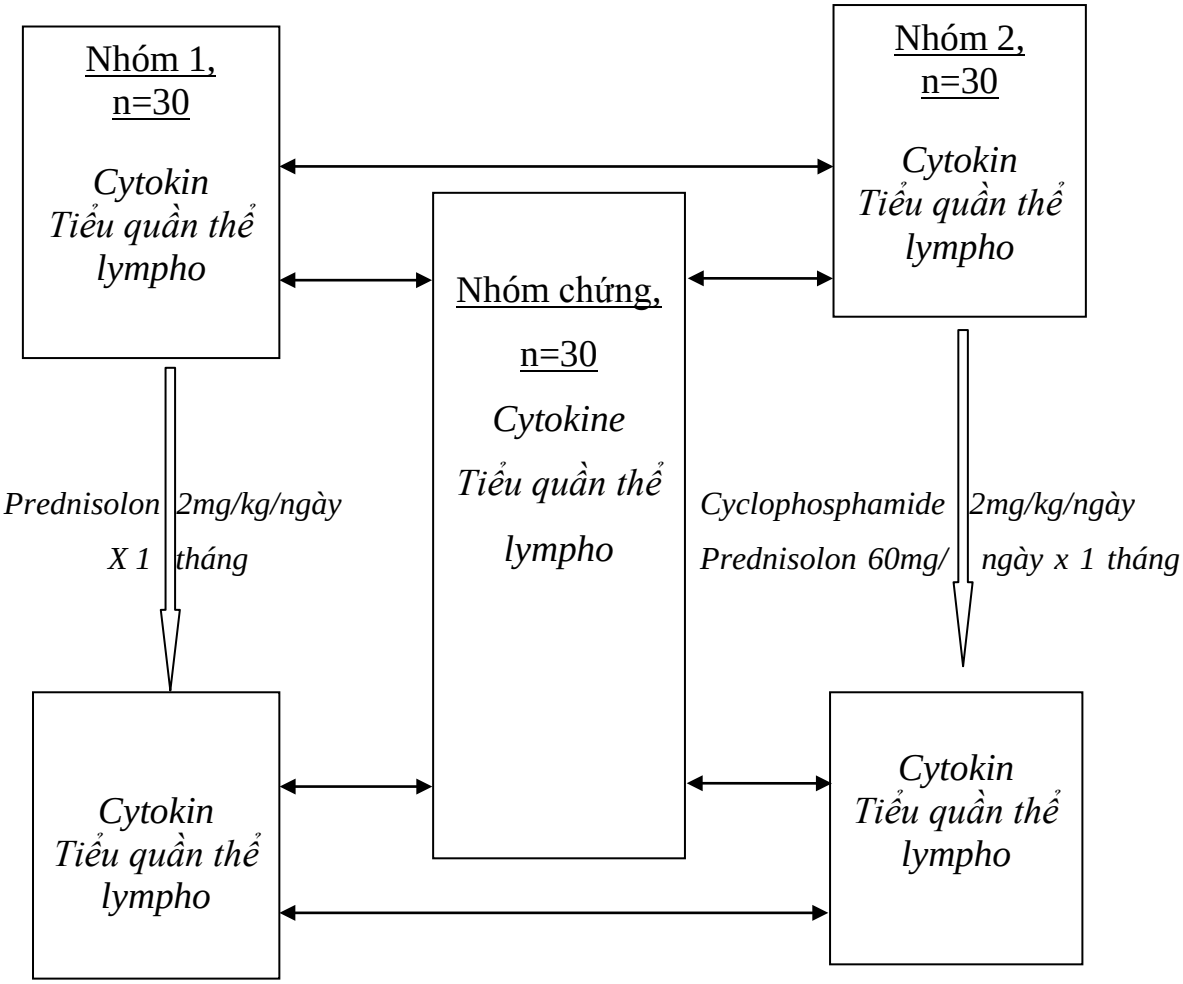
Đánh giá hoạt tính của bệnh theo thang điểm SLEDAI, sự thay đổi nồng độ các cytokin và các tiểu quần thể lympho trước điều trị, sau một tháng điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch:

- Điểm SLEDAI <3: Bệnh bất hoạt; đáp ứng tốt (sau điều trị).

- Điểm 3 ≤ SLEDAI <10: Bệnh hoạt động nhẹ; đáp ứng chưa tốt (sau điều trị).

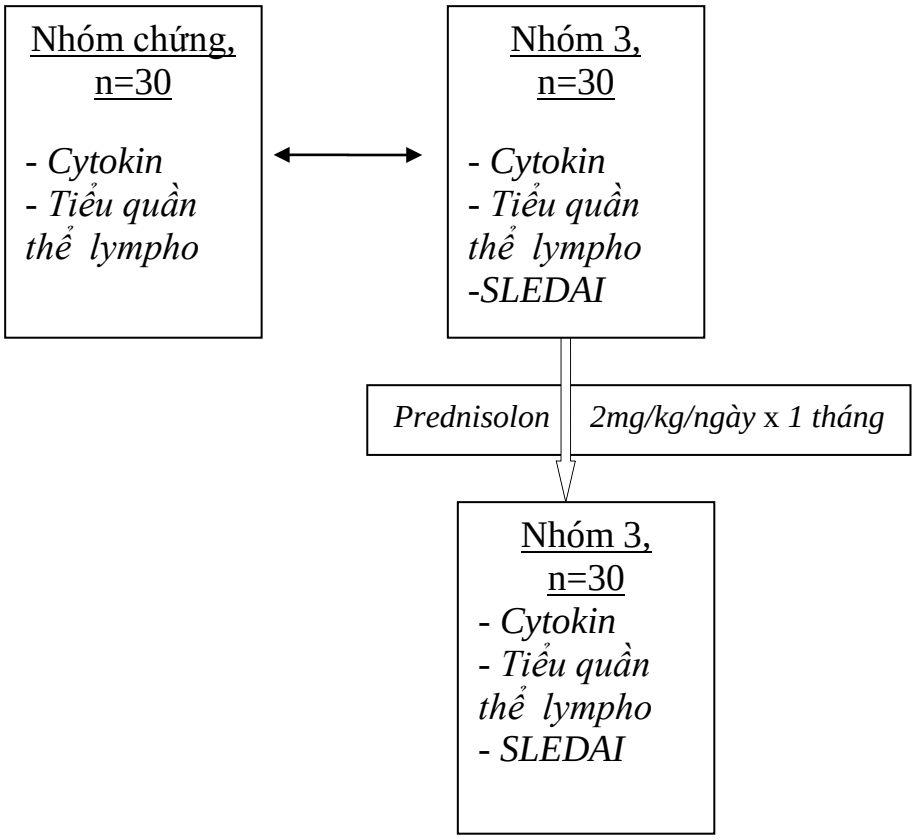
### 2.3.4. Mô hình nghiên cứu

#### *2.3.4.1. Mô hình nghiên cứu mục tiêu 1 (2005)*




*Hình 2.5.Mô hình nghiên cứu mục tiêu 1*

### *2.3.4.2. Mô hình nghiên cứu mục tiêu 2 (2011)*




*Hình 2.6.Mô hình nghiên cứu mục tiêu 2*

### 2.3.5. Xử lý kết quả

Tính tỷ lệ phần trăm, số trung bình, độ lệch chuẩn, so sánh thống kê, tính hệ số tương quan sử dụng chương trình SPSS 15.0; EPINFO 6.0.

So sánh tương đồng bằng Fisher test.

## 2.4. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

### 2.4.1. Tính hợp pháp

Nghiên cứu được tiến hành trong khuôn khổ đề tài nghiên cứu sinh của Trường Đại học Y Hà Nội, đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng chấm đề cương nghiên cứu sinh thông qua, cho phép tiến hành.

Nghiên cứu được tiến hành ở bệnh nhân SLE điều trị tại Bệnh viện Da

liễu trung ương và khoa Thận-Tiết niệu Bệnh viện Bạch Mai, đã được lãnh đạo Bệnh viện, Khoa đồng ý.

Các xét nghiệm nghiên cứu (cytokin, tiểu quần thể lympho) không sử dụng nguồn kinh phí chi trả của bệnh nhân hoặc Bảo hiểm Y tế.

### 2.4.2. Tính hợp lý

Các bệnh nhân SLE tham gia nghiên cứu được giải thích rõ mục đích, ý nghĩa của nghiên cứu; không có nguy cơ tiềm ẩn có hại vì các xét nghiệm được tiến hành trên mẫu máu số lượng ít. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Đối với người khỏe mạnh, tham gia nhóm chứng cũng được giải thích rõ mục đích, ý nghĩa của nghiên cứu; không có nguy cơ tiềm ẩn có hại vì các xét nghiệm được tiến hành trên mẫu máu số lượng ít; tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Các xét nghiệm nghiên cứu (cytokin, tiểu quần thể lympho) không sử dụng nguồn kinh phí chi trả của bệnh nhân SLE hoặc Bảo hiểm Y tế và của người khỏe mạnh (nhóm chứng).

### 2.4.3. Tính nhân đạo

Các kết quả nghiên cứu nhằm góp phần điều trị hiệu quả hơn đối với bệnh nhân SLE ở Việt Nam.

# Chương 3
# KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

## 3.1. ĐẶC ĐIỂM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

*Bảng 3.1.Tuổi và giới đối tượng nghiên cứu*

| Đối tượng | Thời gian | Mục tiêu nghiên cứu | Tuổi | Giới (Nữ/Nam) |
|---|---|---|---|---|
| Nhóm 1 | 2005 | 1 | 15-49<br>25,83±8,49 | 29/1 |
| Nhóm 2 | 2005 | 1 | 17-55<br>32,43±10,87 | 30/0 |
| Nhóm 3 | 2011 | 2 | 15-53<br>29,87±10,99 | 30/0 |
| Nhóm chứng 1 | 2005 | 1 | 23-46<br>31,33±7,83 | 29/1 |
| Nhóm chứng 2 | 2011 | 2 | 19-57<br>28,56±9,55 | 29/1 |

F test (nhóm 1; nhóm 2) = 0,6100 < 1,8620;

F test (nhóm 1; chứng 1) = 0,8511 < 1,8620;

F test (nhóm 2; chứng 1) = 0,5192 < 1,8620;

F test (chứng 1; chứng 2) = 1,1867 < 1,8620;

F test (nhóm 3; chứng 2) = 0,7516 < 1,8620;

F test, α=0,05: 1,8620.

*Nhận xét :* Bệnh chủ yếu gặp ở nữ, tuổi trẻ. Tuổi của đối tượng nghiên cứu nhóm 1, nhóm 2, nhóm 3 và 2 nhóm chứng tương đồng với α = 0,05.

## 3.2. THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ CYTOKIN VÀ TIỂU QUẦN THỂ LYMPHO Ở BỆNH NHÂN SLE

### 3.2.1. Thay đổi nồng độ cytokin ở bệnh nhân SLE

*Bảng 3.2. So sánh nồng độ IL-2, IL-4, IFN-γ, TNF-α giữa bệnh nhân nhóm 1 trước điều trị với người khỏe mạnh*

| Cytokin | Nhóm 1 (n=30) | Chứng 1 (n=30) | p |
|---|---|---|---|
| IL-2 (ng/ml) | 3,59 ± 2,36 | *9,07 ± 4,47* | <0,001 |
| IL-4 (pg/ml) | 1,32 ± 1,96 | *0,30 ± 0,10* | <0,05 |
| TNF-α (ng/ml) | 0,72 ± 1,23 | *0,20 ± 0,14* | <0,05 |
| IFN-γ (pg/ml) | 10,33 ± 12,86 | *0,63 ± 0,14* | <0,001 |

*Nhận xét :*

+ Trước điều trị, nồng độ IL-2 ở bệnh nhân nhóm 1 thấp hơn có ý nghĩa so với người khỏe mạnh (p<0,001);

+ Ngược lại, nồng độ các cytokin IL-4, TNF-α và IFN-γ đều cao hơn có ý nghĩa so với người khỏe mạnh (p< 0,05- 0,01);

*Bảng 3.3. So sánh nồng độ IL-2, IL-4, IFN-γ, TNF-α giữa bệnh nhân nhóm 2 trước điều trị với người khỏe mạnh*

| Cytokin | Nhóm 2 (n=30) | Chứng 1 (n=30) | P |
|---|---|---|---|
| IL-2 (ng/ml) | 5,19 ± 2,34 | *9,07 ± 4,47* | <0,001 |
| IL-4 (pg/ml) | 2,09 ± 2,94 | *0,30 ± 0,10* | <0,05 |
| TNF-α (ng/ml) | 0,59 ± 0,30 | *0,20 ± 0,14* | <0,001 |
| IFN-γ (pg/ml) | 4,13 ± 6,04 | *0,63 ± 0,14* | <0,001 |

*Nhận xét :*

+ Trước điều trị, nồng độ IL-2 ở bệnh nhân nhóm 2 thấp hơn có ý nghĩa so với người khỏe mạnh (p<0,001) ;

+ Ngược lại, nồng độ các cytokin IL-4, TNF-α và IFN-γ đều cao hơn có ý nghĩa so với người khỏe mạnh (p< 0,05- 0,001);

*Bảng 3.4. So sánh nồng độ IL-2, IL-4, TNF-α, IFN-γ giữa bệnh nhân nhóm 1 và bệnh nhân nhóm 2 trước điều trị*

| Cytokin | Nhóm 1 (n=30) | Nhóm 2 (n=30) | p |
|---|---|---|---|
| IL-2 (ng/ml) | 3,59 ± 2,36 | 5,19 ± 2,34 | <0,01 |
| IL-4 (pg/ml) | 1,32 ± 1,96 | 2,09 ± 2,94 | >0,05 |
| TNF-α (ng/ml) | 0,72 ± 1,23 | 0,59 ± 0,30 | >0,05 |
| IFN-γ (pg/ml) | 10,33 ± 12,86 | 4,13 ± 6,04 | <0,05 |

*Nhận xét :*

+ Trước điều trị, nồng độ IL-2 ở bệnh nhân nhóm 1thấp hơn nồng độ IL-2 ở bệnh nhân nhóm 2 có ý nghĩa (p<0,01);

+ Ngược lại, nồng độ IFN-γ ở bệnh nhân nhóm 1cao hơn nồng độ IFN-γ ở bệnh nhân nhóm 2 có ý nghĩa (p<0,05);

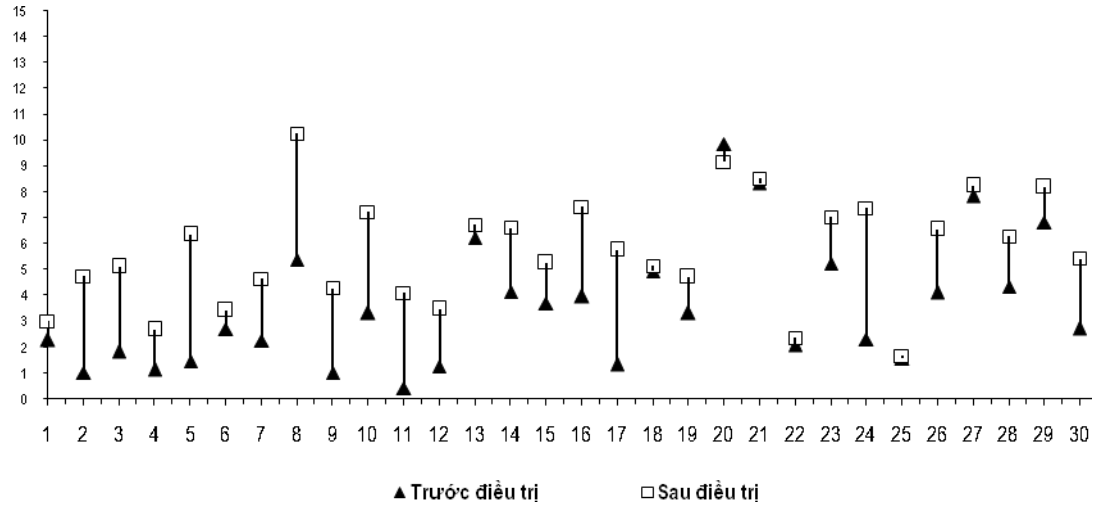
*Bảng 3.5. So sánh thay đổi nồng độ các cytokin ở bệnh nhân nhóm 1sau điều trị so với trước điều trị*

| Cytokin | Trước điều trị (n=30) | Sau điều trị (n=30) | p |
|---|---|---|---|
| IL-2 (ng/ml) | 3,59 ± 2,36 | 5,76 ± 2,08 | <0,001 |
| IL-4 (pg/ml) | 1,32 ± 1,96 | 1,15 ± 1,61 | >0,05 |
| TNF-α (ng/ml) | 0,72 ± 1,23 | 0,39 ± 0,32 | >0,05 |
| IFN-γ (pg/ml) | 10,33 ± 12,86 | 3,20 ± 4,11 | <0,05 |

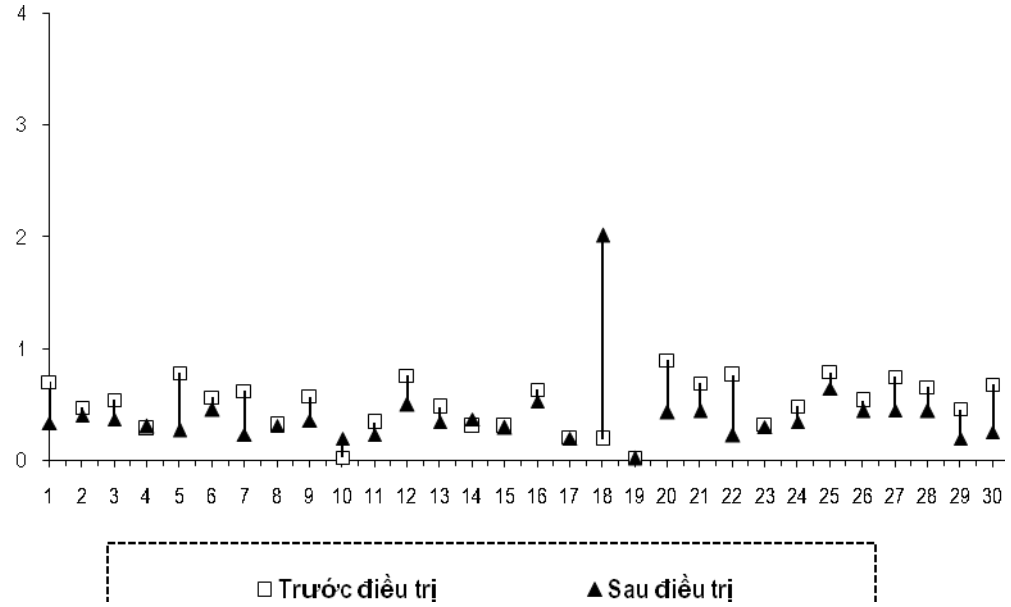
*Nhận xét:*

+ Ở bệnh nhân nhóm 1 sau điều trị 1 tháng, nồng độ IL-2 tăng lên, cao hơn có ý nghĩa so với trước điều trị (p<0,001);

+ Ngược lại, nồng độ IFN-γ sau điều trị giảm có ý nghĩa so với trước điều trị (p<0,05);




*Biểu đồ 3.1. Hướng thay đổi nồng độ IL-2 ở bệnh nhân nhóm 1 sau điều trị: 96,66% bệnh nhân có nồng độ IL-2 tăng lên.*




*Biểu đồ 3.2. Hướng thay đổi nồng độ TNF-α ở bệnh nhân nhóm 1 sau điều trị: 90% bệnh nhân có nồng độ TNF-α giảm.*

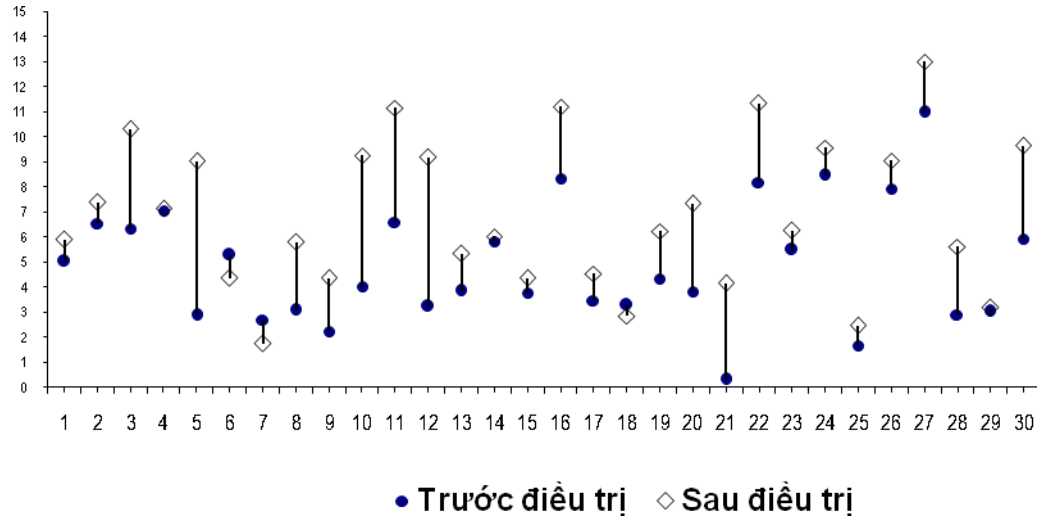
*Bảng 3.6. So sánh thay đổi nồng độ các cytokin ở bệnh nhân nhóm 2 sau điều trị so với trước điều trị*

| Cytokin | Trước điều trị (n=30) | Sau điều trị (n=30) | p |
|---|---|---|---|
| IL-2 (ng/ml) | 5,19 ±2,34 | 6,78±3,00 | <0,05 |
| IL-4 (pg/ml) | 2,09 ±2,94 | 0,59 ±1,38 | <0,05 |
| TNF-α (ng/ml) | 0,59 ±0,30 | 0,32 ±0,19 | <0,001 |
| IFN-γ (pg/ml) | 4,13 ±6,04 | 1,45 ±2,94 | <0,05 |

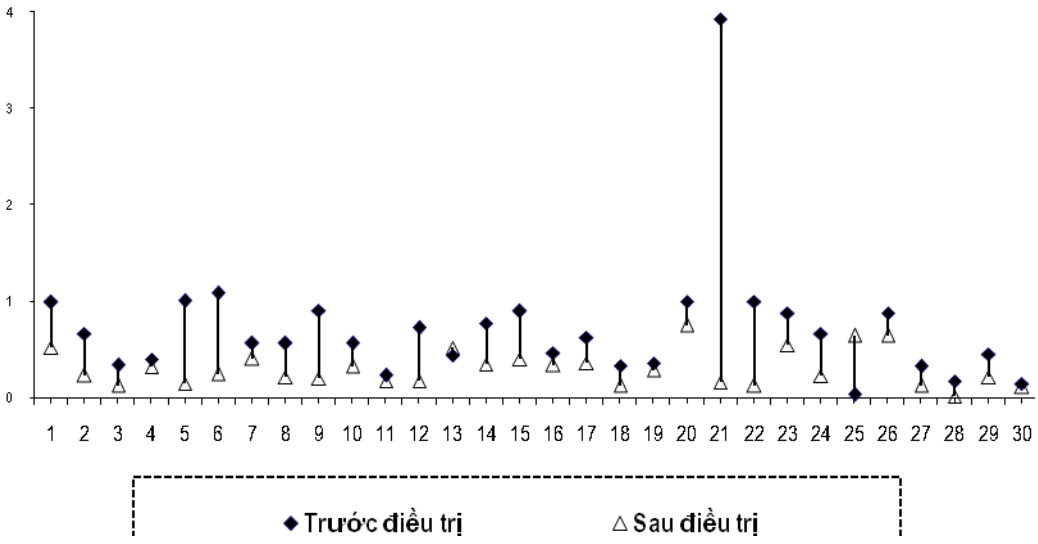
*Nhận xét:*

+ Ở bệnh nhân nhóm 2, sau điều trị 1 tháng, nồng độ IL-2 tăng cao hơn có ý nghĩa so với trước điều trị (p<0,05);

+ Ngược lại, nồng độ các cytokin IL-4, TNF-α và IFN-γ đều giảm thấp có ý nghĩa so với trước điều trị (p<0,05-0,001);




*Biểu đồ 3.3. Hướng thay đổi nồng độ IL-2 ở bệnh nhân nhóm 2 sau điều trị: 73,33% bệnh nhân có nồng độ IL-2 tăng lên.*




*Biểu đồ 3.4. Hướng thay đổi nồng độ TNF-α ở bệnh nhân nhóm 2 sau điều trị: 90% bệnh nhân có nồng độ TNF-α giảm xuống.*

*Bảng 3.7. Thay đổi nồng độ các cytokin ở bệnh nhân nhóm 1 sau điều trị so với người khỏe mạnh*

| Cytokin | Nhóm 1 (n=30) | Chứng 1 (n=30) | p |
|---|---|---|---|
| IL-2 (ng/ml) | 5,76 ± 2,08 | 9,07 ± 4,47 | <0,001 |
| IL-4 (pg/ml) | 1,15 ± 1,61 | 0,30 ± 0,10 | <0,01 |
| TNF-α (ng/ml) | 0,39 ± 0,32 | 0,20 ± 0,14 | <0,01 |
| IFN-γ (pg/ml) | 3,20 ± 4,11 | 0,63 ± 0,14 | <0,001 |

*Nhận xét:*

+ Sau điều trị, nồng độ IL-2 ở bệnh nhân nhóm 1đã phục hồi, nhưng vẫn thấp hơn có ý nghĩa so với người khỏe mạnh (p<0,001);

+ Nồng độ các cytokin khác vẫn cao hơn có ý nghĩa so với người khỏe mạnh (p<0,01- 0,001);

*Bảng 3.8. Thay đổi nồng độ các cytokin ở bệnh nhân nhóm 2 sau điều trị so với người khỏe mạnh*

| Cytokin | Nhóm 2 (n=30) | Chứng 1 (n=30) | p |
|---|---|---|---|
| IL-2 (ng/ml) | 6,78±3,00 | 9,07 ± 4,47 | <0,05 |
| IL-4 (pg/ml) | 0,59 ±1,38 | 0,30 ± 0,10 | >0,05 |
| TNF-α (ng/ml) | 0,32 ±0,19 | 0,20 ± 0,14 | <0,001 |
| IFN-γ (pg/ml) | 1,45±2,94 | 0,63 ± 0,14 | <0,001 |

*Nhận xét:*

+ Sau 1 tháng điều trị, nồng độ IL-2 ở bệnh nhân nhóm 2 tăng lên, nhưng vẫn thấp hơn có ý nghĩa so với người khỏe mạnh ($p<0,05$);

+ Nồng độTNF-α và IFN-γ giảm xuống, nhưng vẫn cao hơn có ý nghĩa so với người khỏe mạnh ($p<0,001$);

+ Nồng độ IL-4 giảm xuống và không khác biệt có ý nghĩa so với người khỏe mạnh ($p>0,05$);

*Bảng 3.9. So sánh thay đổi nồng độ các cytokin giữa bệnh nhân nhóm 1 và nhóm 2 sau điều trị*

| Cytokin | Nhóm 1 (n=30) | Nhóm 2 (n=30) | p |
|---|---|---|---|
| IL-2 (ng/ml) | 5,76 ±2,08 | 6,78±3,00 | >0,05 |
| IL-4 (pg/ml) | 1,15 ±1,61 | 0,59 ±1,38 | >0,05 |
| TNF-α (ng/ml) | 0,39 ±0,32 | 0,32 ±0,19 | >0,05 |
| IFN-γ (pg/ml) | 3,20 ±4,11 | 1,45 ±2,94 | <0,05 |

*Nhận xét:*

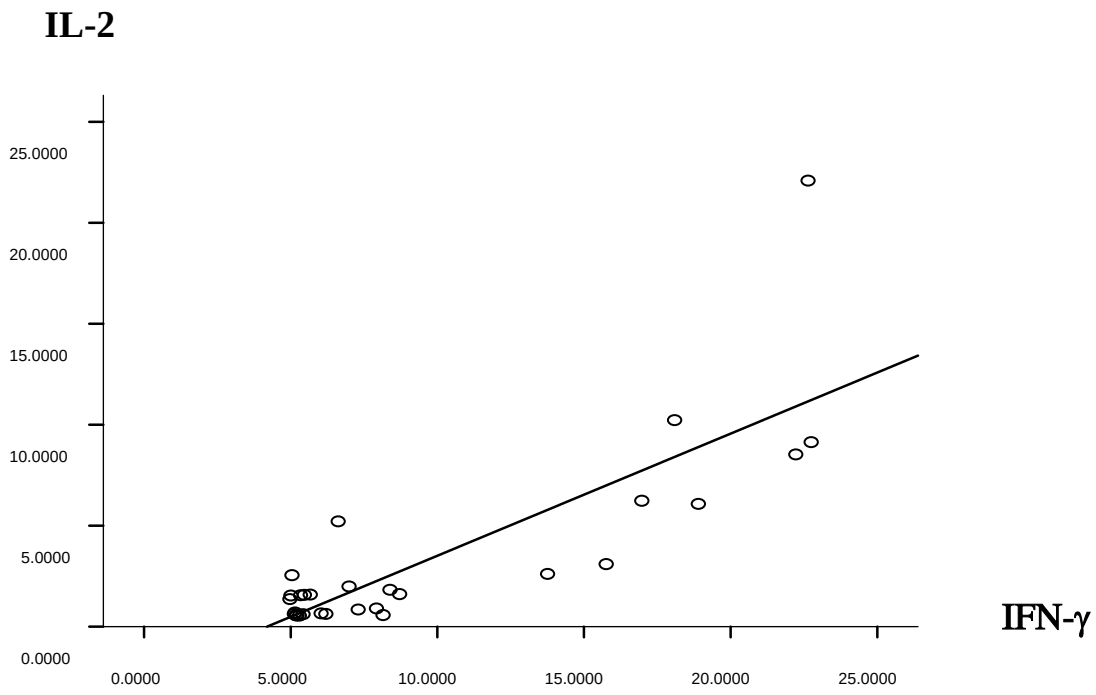
Sau 1 tháng điều trị, nồng độ IFN-γ ở bệnh nhân nhóm 1 cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân nhóm 2 ($p<0,05$);

*Bảng 3.10. Tương quan giữa biến đổi nồng độ cytokin IL-2 và IFN-γ ở bệnh nhân nhóm 1(n=30)*

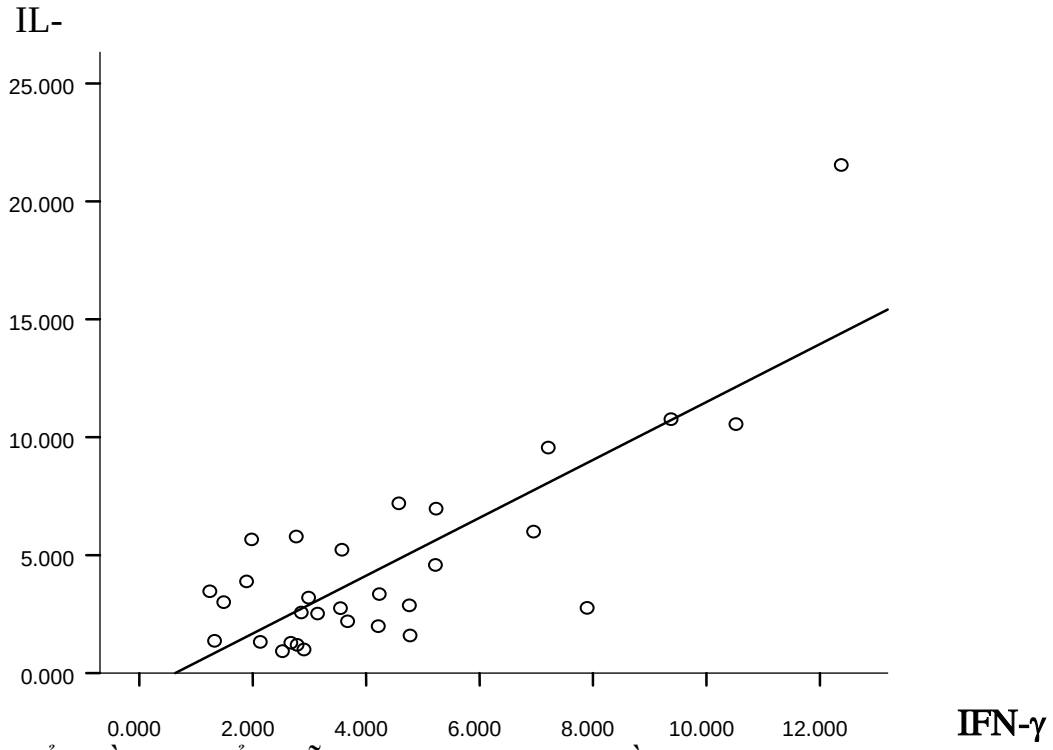
| Nồng độcytokin | $r^2$ | p |
|---|---|---|
| Trước điều trị | 0,663 | <0,001 |
| Sau điều trị | 0,641 | <0,001 |
| Thay đổi trong điều trị | 0,188 | <0,05 |

*Nhận xét:*

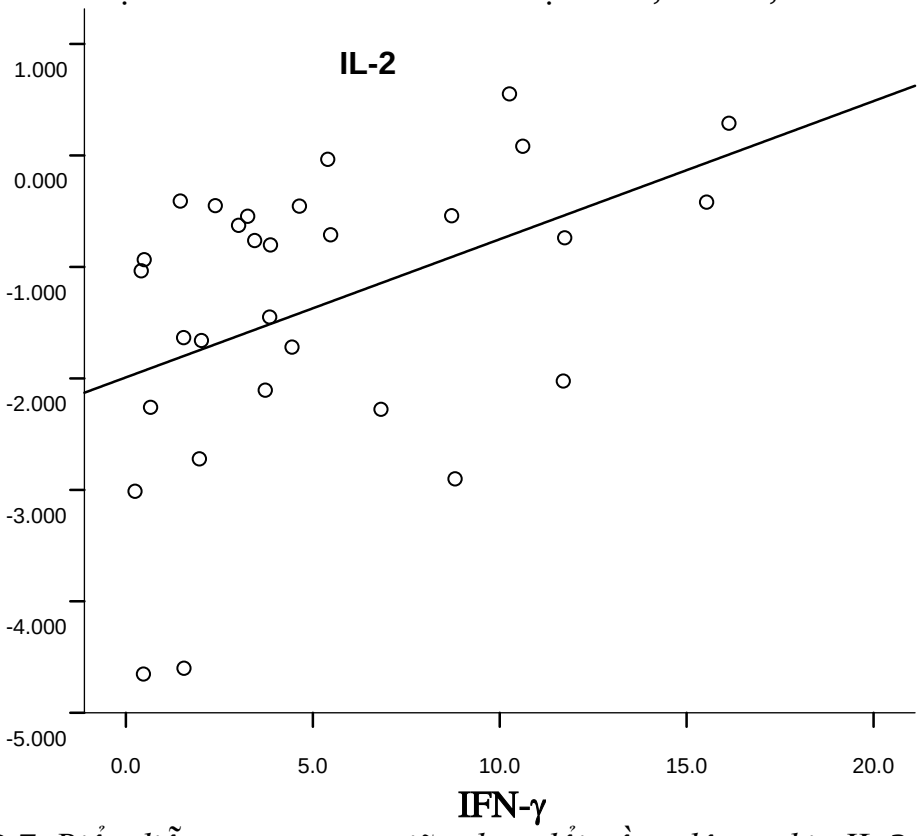
Ở bệnh nhân nhóm 1, có tương quan tuyến tính, chặt chẽ giữa nồng độ IL-2 với IFN-γ (p< 0,05 - 0,001);




*Biểu đồ 3.5. Biểu diễn tương quan giữa biến đổi cytokin IL-2 và IFN-γ ở bệnh nhân nhóm 1 trước điều trị: Y=0,814 X -2,535*




*Biểu đồ 3.6. Biểu diễn tương quan giữa nồng độ cytokin IL-2 và IFN-γ ở bệnh nhân nhóm 1 sau điều trị: Y=0,8 X – 0,778*




*Biểu đồ 3.7. Biểu diễn tương quan giữa thay đổi nồng độ cytokin IL-2 và IFN-γ ở bệnh nhân nhóm 1 sau điều trị: Y=0,434 X - 1,99*

### 3.2.2. Thay đổi số lượng tiểu quần thể lympho ở bệnh nhân SLE

*Bảng 3.11. So sánh số lượngtiểu quần thể tế bào lympho giữa bệnh nhân nhóm 1 trước điều trị với người khỏe mạnh*

| Tế bào ($x10^6$/l) | Nhóm 1 (n=30) | Chứng 1 (n=30) | p |
|---|---|---|---|
| T-$CD3^+$ | 1397 ± 673 | 1622 ± 223 | >0,05 |
| T-$CD4^+$ | 565 ± 378 | 874 ± 134 | <0,001 |
| T-$CD8^+$ | 737 ± 331 | 684 ± 103 | >0,05 |
| B-$CD19^+$ | 277 ± 202 | 387 ± 121 | >0,05 |
| NK-$CD56^+$ | 94 ± 70 | 236 ± 56 | <0,001 |

*Nhận xét:*

+ Ở bệnh nhân nhóm 1trước điều trị, số lượng lympho T-$CD4^+$ và tế bào NK-$CD56^+$ thấp hơn có ý nghĩa so với người khỏe mạnh ($p<0,001$) ;

*Bảng 3.12. So sánh số lượng tiểu quần thể tế bào lympho giữa bệnh nhân nhóm 2 trước điều trị với người khỏe mạnh*

| Tế bào ($x10^6$/l) | Nhóm 2 (n=30) | Chứng 1 (n=30) | p |
|---|---|---|---|
| T-$CD3^+$ | 994 ± 341 | 1622 ± 223 | <0,001 |
| T-$CD4^+$ | 483 ± 160 | 874 ± 134 | <0,001 |
| T-$CD8^+$ | 484 ± 215 | 684 ± 103 | <0,001 |
| B-$CD19^+$ | 177 ± 86 | 387 ± 121 | <0,001 |
| NK-$CD56^+$ | 128 ± 61 | 236 ± 56 | <0,001 |

*Nhận xét:*

Ở bệnh nhân nhóm 2 trước điều trị, số lượng tế bào lympho T-$CD3^+$, lympho T-$CD4^+$, lympho T-$CD8^+$, lympho B-$CD19^+$ và tế bào NK-$CD56^+$ đều thấp hơn có ý nghĩa so với người khỏe mạnh (p<0,001) ;

*Bảng 3.13. So sánh số lượng tiểu quần thể tế bào lympho giữa bệnh nhân nhóm 1 và bệnh nhân nhóm 2 trước điều trị*

| Tế bào ($x10^6$/l) | Nhóm 1(n=30) | Nhóm 2 (n=30) | p |
|---|---|---|---|
| T-$CD3^+$ | 1397 ± 673 | 994 ± 341 | <0,01 |
| T-$CD4^+$ | 565 ± 378 | 483 ± 160 | >0,05 |
| T-$CD8^+$ | 737 ± 331 | 484 ± 215 | <0,001 |
| B-$CD19^+$ | 277 ± 202 | 177±86 | <0,05 |
| NK-$CD56^+$ | 94 ± 70 | 128±61 | >0,05 |

*Nhận xét:*

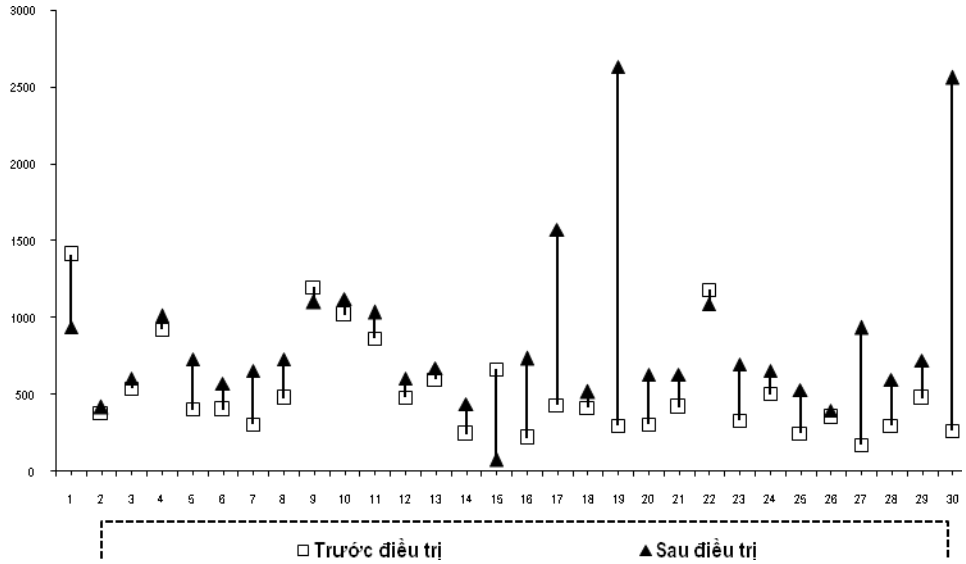
Trước điều trị, số lượng lympho T-$CD3^+$, lympho B-$CD19^+$ và đặc biệt là lympho T-$CD8^+$ ở bệnh nhân nhóm 2 thấp hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân nhóm 1(p< 0,05- 0,001);

*Bảng 3.14. Thay đổi số lượng tiểu quần thể tế bào lympho ở bệnh nhân nhóm 1 sau điều trị so với trước điều trị*

| Tế bào ($x10^6$/l) | Trước điều trị (n=30) | Sau điều trị (n=30) | p |
|---|---|---|---|
| T-$CD3^+$ | 1397 ± 673 | 2014 ± 1.122 | <0,05 |
| T-$CD4^+$ | 565 ± 378 | 898 ± 532 | <0,001 |
| T-$CD8^+$ | 737 ± 331 | 983 ± 556 | <0,05 |
| B-$CD19^+$ | 277 ± 202 | 464 ± 262 | <0,01 |
| NK-$CD56^+$ | 94 ± 70 | 182 ± 85 | <0,001 |

*Nhận xét:*

+ Ở bệnh nhân nhóm 1, sau 1 tháng điều trị, số lượng tế bào lympho T-$CD3^+$, lympho T-$CD4^+$, lympho T-$CD8^+$, lympho B-$CD19^+$ và tế bào NK-$CD56^+$ đều cao hơn có ý nghĩa so với trước điều trị (p<0,05-0,001);

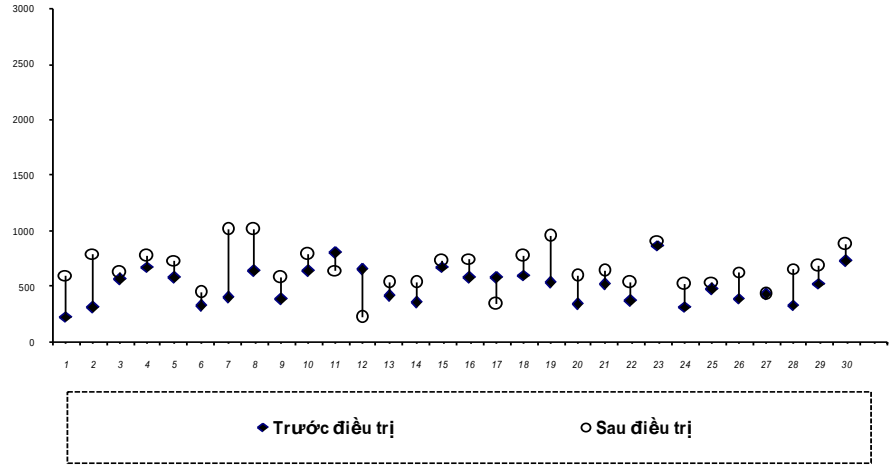



*Biểu đồ 3.8. Hướng thay đổi số lượng lympho T-CD4$^+$ ở bệnh nhân nhóm 1 sau điều trị: 90% bệnh nhân có lympho T-CD4$^+$ tăng.*

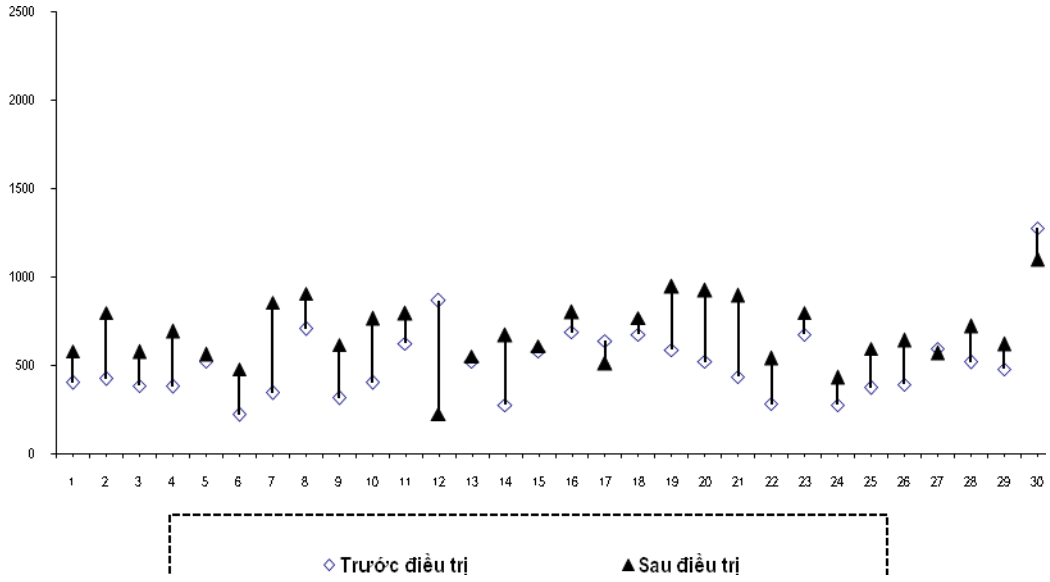
*Bảng 3.15. So sánh thay đổi số lượng tiểu quần thể tế bào lympho ở bệnh nhân nhóm 2 sau điều trị so với trước điều trị*

| Tế bào (x10$^6$/l) | Trước điều trị (n=30) | Sau điều trị (n=30) | P |
|---|---|---|---|
| T-CD3$^+$ | 994±341 | 1449±308 | <0,001 |
| T-CD4$^+$ | 483±160 | 696±161 | <0,001 |
| T-CD8$^+$ | 484±215 | 714±163 | <0,001 |
| B-CD19$^+$ | 177±86 | 305±112 | <0,001 |
| NK-CD56$^+$ | 128±61 | 239±95 | <0,001 |

*Nhận xét :* Số lượng tế bào lympho T-CD3$^+$, lympho T-CD4$^+$, lympho T-CD8$^+$, lympho B-CD19$^+$ và tế bào NK-CD56$^+$ ở bệnh nhân nhóm 2 sau 1 tháng điều trị đều cao hơn có ý nghĩa so với trước điều trị (p<0,001);




*Biểu đồ 3.9. Hướng thay đổi số lượng lympho T-CD4$^+$ ở bệnh nhân nhóm 2 sau điều trị: 100% bệnh nhân có số lượng lympho T-CD4$^+$ tăng lên.*




*Biểu đồ 3.10. Hướng thay đổi số lượng lympho T-CD8$^+$ ở bệnh nhân nhóm 2 sau điều trị: 100% bệnh nhân có số lượng lympho T-CD8$^+$ tăng lên.*

*Bảng 3.16. Thay đổi số lượng tiểu quần thể tế bào lympho ở bệnh nhân nhóm 1 sau điều trị so với người khỏe mạnh*

| Tế bào ($x10^6$/l) | Nhóm 1 (n=30) | Chứng 1 (n=30) | p |
|---|---|---|---|
| T-$CD3^+$ | 2014 ± 1122 | 1622 ± 223 | >0,05 |
| T-$CD4^+$ | 898 ± 532 | 874 ± 134 | >0,05 |
| T-$CD8^+$ | 983 ± 556 | 684 ± 103 | <0,05 |
| B-$CD19^+$ | 464 ± 262 | 387 ± 121 | >0,05 |
| NK-$CD56^+$ | 182 ± 85 | 236 ± 56 | <0,05 |

*Nhận xét :*

Sau 1 tháng điều trị, số lượng tiểu quần thể tế bào lympho ở bệnh nhân nhóm 1 đã phục hồi gần với trị số người khỏe mạnh; tuy nhiên, số lượng lympho T-$CD8^+$ và tế bào NK-$CD56^+$ vẫn thấp hơn so với người khỏe mạnh ($p<0,05$);

*Bảng 3.17. Thay đổi số lượng tiểu quần thể tế bào lympho ở bệnh nhân nhóm 2 sau điều trị so với người khỏe mạnh*

| Tế bào ($x10^6$/l) | Nhóm 2 (n=30) | Chứng 1 (n=30) | p |
|---|---|---|---|
| T-$CD3^+$ | 1449 ± 308 | 1622 ± 223 | <0,05 |
| T-$CD4^+$ | 696 ± 161 | 874 ± 134 | <0,001 |
| T-$CD8^+$ | 714 ± 163 | 684 ± 103 | >0,05 |
| B-$CD19^+$ | 305 ± 112 | 387 ± 121 | <0,01 |
| NK-$CD56^+$ | 239 ± 95 | 236 ± 56 | >0,05 |

*Nhận xét:*

Sau 1 tháng điều trị, số lượng tế bào lympho T-CD3$^+$, lympho T-CD4$^+$ và lympho B-CD19$^+$ ở bệnh nhân nhóm 2 đã phục hồi, nhưng vẫn thấp hơn có ý nghĩa so với người khỏe mạnh (p<0,05-0,001);

*Bảng 3.18. So sánh thay đổi số lượng tiểu quần thể tế bào lympho giữa bệnh nhân nhóm 1 và nhóm 2 sau điều trị*

| Tế bào (x10$^6$/l) | Nhóm 1(n=30) | Nhóm 2 (n=30) | p |
|---|---|---|---|
| T-CD3$^+$ | 2014 ± 1122 | 1449 ± 308 | p>0,05 |
| T-CD4$^+$ | 898 ± 532 | 696 ± 161 | p>0,05 |
| T-CD8$^+$ | 983 ± 556 | 714 ± 163 | p>0,05 |
| B-CD19$^+$ | 464 ± 262 | 305 ± 112 | p>0,05 |
| NK-CD56$^+$ | 182 ± 85 | 239 ± 95 | p<0,05 |

*Nhận xét:*

Số lượng tế bào NK-CD56$^+$ sau điều trị 1 tháng ở bệnh nhân nhóm 2 cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân nhóm 1(p<0,05);

## 3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ CYTOKIN VÀ SỐ LƯỢNG TIỂU QUẦN THỂ TẾ BÀO LYMPHO VỚI CHỈ SỐ HOẠT ĐỘNG BỆNH TRÊN LÂM SÀNG

*Bảng 3.19. Cải thiện về triệu chứng lâm sàng (n=30)*

| Triệu chứng | Trước điều trị(%) | Sau điều trị(%) | p |
|---|---|---|---|
| Dát đỏ mới | 96,7 | 63,3 | < 0,001 |
| Viêm khớp | 73,3 | 0 | < 0,001 |
| Mệt lả | 70 | 0 | < 0,001 |
| Rụng tóc | 50 | 43,3 | > 0,05 |
| Viêm mạch máu | 46,7 | 0 | < 0,001 |
| Protein niệu | 46,7 | 10 | < 0,001 |
| Đái máu | 23,3 | 0 | < 0,001 |
| Loét niêm mạc | 23,3 | 6,7 | < 0,05 |
| Sốt | 10 | 0 | < 0,05 |
| Viêm màng phổi | 6,7 | 0 | > 0,05 |
| Cặn nước tiểu | 3,3 | 0 | > 0,05 |
| Viêm ngoại tâm mạc | 3,3 | 0 | > 0,05 |

*Nhận xét:*

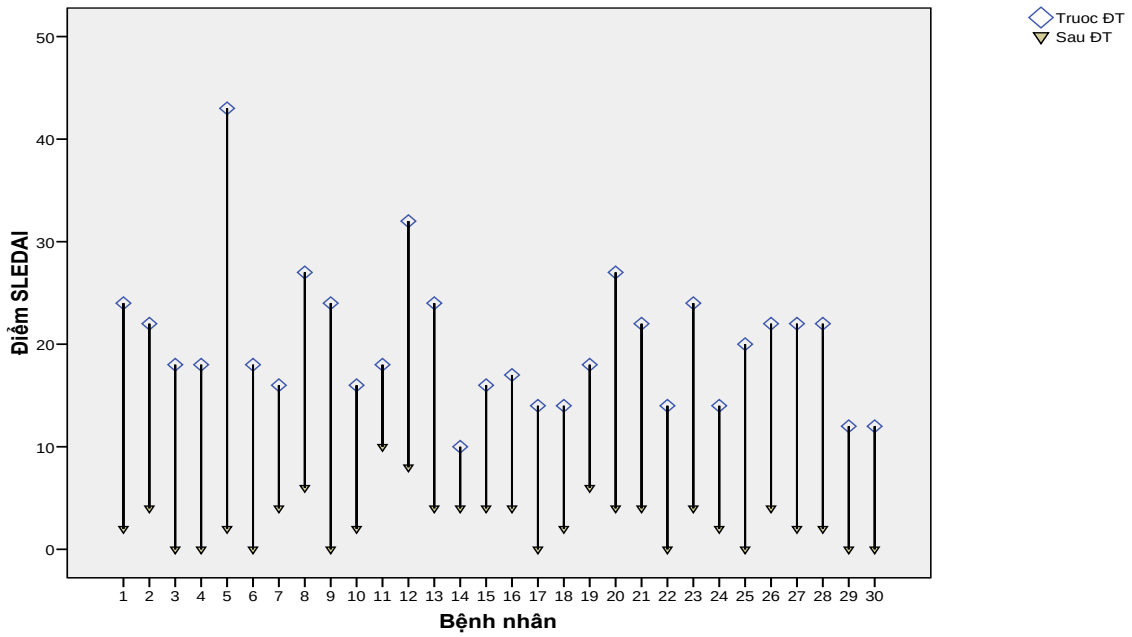
Phần lớn các triệu chứng lâm sàng giảm có ý nghĩa hoặc mất hẳn sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch (p <0,05 - 0,001); Riêng rụng tóc có thuyên giảm nhưng chưa có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

*Bảng 3.20. Đáp ứng lâm sàng ở bệnh nhân nhóm 3 theo điểm SLEDAI*

| Nhóm bệnh nhân | SLEDAI trước điều trị | SLEDAI sau điều trị | p |
|---|---|---|---|
| Đáp ứng tốt (n=16) | 19,06 ± 7,55 | 0,88 ± 1,02 | <0,001 |
| Đáp ứng chưa tốt (n=14) | 21,07 ± 5,68 | 5,0 ± 1,88 | <0,001 |
| Chung | 100% > 3 | 10> 46,7% > 3 | < 0,001 |

*Nhận xét:*

Sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch, 100% bệnh nhân nhóm 3 có chỉ số SLEDAI giảm có ý nghĩa thống kê (p <0,001); trong đó 16/30 (53,3%) bệnh nhân có SLEDAI <3 (lui bệnh hoàn toàn) và không có bệnh nhân nào có chỉ số SLEDAI ≥10.




*Biểu đồ 3.11. Hướng thay đổi điểm số SLEDAI ở bệnh nhân nhóm 3 sau điều trị 1 tháng ức chế miễn dịch*

*Nhận xét* : Sau điều trị 1 tháng, 100% bệnh nhân có điểm SLEDAI giảm có ý nghĩa thống kê (p<0,001).

*Bảng 3.21. Cải thiện về huyết học ở bệnh nhân nhóm 3 (n = 30)*

| Triệu chứng | Trước điều trị | Sau điều trị | p |
|---|---|---|---|
| Thiếu máu (%) | 63,3 | 36,7 | < 0,01 |
| Giảm bạch cầu (%) | 16,7 | 6,7 | > 0,05 |
| Giảm tiểu cầu (%) | 13,3 | 0 | < 0,001 |

*Nhận xét:*Tình trạng thiếu máu và giảm tiểu cầu cải thiện có ý nghĩa sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch (p< 0,001).

*Bảng 3.22. Cải thiện về triệu chứng lâm sàng ở nhóm đáp ứng tốt, SLEDAI <3 (n=16)*

| Triệu chứng | Trước điều trị | Sau điều trị | p |
|---|---|---|---|
| Dát đỏ mới | 15/16=93,75% | 5/16=31,25% | < 0,001 |
| Viêm khớp | 9/16=56,25% | 0 | <0,01 |
| Mệt lả | 12/16=75,0% | 0 | <0,001 |
| Rụng tóc | 5/16=31,25% | 3/16=18,75% | >0,05 |
| Viêm mạch máu | 6/16=37,5% | 0 | < 0,05 |
| Protein niệu | 7/16=43,75% | 0 | >0,05 |
| Đái máu | 4/16=25,0% | 0 | >0,05 |
| Loét niêm mạc | 2/16=12,5% | 0 | >0,05 |
| Sốt | 1/16=6,25% | 0 | >0,05 |
| Viêm màng phổi | 2/16=12,5% | 0 | >0,05 |
| Cặn nước tiểu | 1/16=6,25% | 0 | >0,05 |
| Viêm ngoại tâm mạc | 2/16=12,5% | 0 | >0,05 |

*Nhận xét:*

Có 10/12 triệu chứng lâm sàng nghiên cứu không còn biểu hiện sau điều trị; Tỷ lệ bệnh nhân có dát đỏ mới giảm có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Riêng triệu chứng rụng tóc có giảm nhưng chưa có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

*Bảng 3.23. Cải thiện về triệu chứng lâm sàng ở nhóm đáp ứng chưa tốt, SLEDAI ≥3 (n=14)*

| Triệu chứng | Trước điều trị | Sau điều trị | p |
|---|---|---|---|
| Dát đỏ mới | 14/14=100% | 14/14=100% | > 0,05 |
| Viêm khớp | 13/14=92,85% | 0 | < 0,001 |
| Mệt lả | 9/14=64,28% | 0 | < 0,01 |
| Rụng tóc | 10/14=71,42% | 10/14=71,42% | > 0,05 |
| Viêm mạch máu | 8/14=57,14% | 0 | < 0,01 |
| Protein niệu | 7/14=50,0% | 3/14=21,42% | > 0,05 |
| Đái máu | 3/14=21,42% | 0 | > 0,05 |
| Loét niêm mạc | 5/14=35,71% | 2/14=14,28% | > 0,05 |
| Sốt | 3/14=21,42% | 0 | > 0,05 |
| Viêm màng phổi | 0 | 0 | - |
| Cặn nước tiểu | 0 | 0 | - |
| Viêm ngoại tâm mạc | 0 | 0 | - |

*Nhận xét:*

Có 8/12 triệu chứng lâm sàng nghiên cứu có biểu hiện trước điều trị; sau điều trị có 4/8 triệu chứng không còn biểu hiện; có 2 triệu chứng là dát đỏ mới và rụng tóc chưa thuyên giảm.

*Bảng 3.24. So sánh cải thiện về triệu chứng lâm sàng ở nhóm đáp ứng chưa tốt SLEDAI ≥3 và nhóm đáp ứng tốt SLEDAI <3*

| Triệu chứng | Đáp ứng tốt (n=16) | Đáp ứng chưa tốt (n=14) | p |
|---|---|---|---|
| Dát đỏ mới | 5/16=31,25% | 14/14=100% | < 0,001 |
| Viêm khớp | 0 | 0 | - |
| Mệt lả | 0 | 0 | - |
| Rụng tóc | 3/16=18,75% | 10/14=71,42% | < 0,01- |
| Viêm mạch máu | 0 | 0 | - |
| Protein niệu | 0 | 3/14=21,42 | > 0,05 |
| Đái máu | 0 | 0 | - |
| Loét niêm mạc | 0 | 2/14=14,28 | > 0,05 |
| Sốt | 0 | 0 | - |
| Viêm màng phổi | 0 | 0 | - |
| Cặn nước tiểu | 0 | 0 | - |
| Viêm ngoại tâm mạc | 0 | 0 | - |

*Nhận xét:*

Sau điều trị chỉ có 2/12 triệu chứng lâm sàng nghiên cứu (dát đỏ mới và rụng tóc) có tỷ lệ khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu (p<0,01và p< 0,001).

*Bảng 3.25. Thay đổi nồng độ cytokin ở bệnh nhân đáp ứng tốt (n=16)*

| Cytokin | Trước điều trị (1) | Sau điều trị (2) | Chứng 2 (3) | p |
|---|---|---|---|---|
| IL-2 (ng/ml) | 2,64 ±2,61 | 4,02 ±2,59 | 2,983±1,525 | p1,2< 0,01<br>p1,3< 0,05<br>p2,3< 0,01 |
| IL-4 (pg/ml) | 1,24 ±1,59 | 0,53 ± 0,75 | 0,102±0,004 | p1,2< 0,05<br>p1,3< 0,001<br>p2,3<0,05 |
| IL-6 (pg/ml) | 20,99±7,71 | 10,91 ±6,31 | 0,114±0,007 | p1,2< 0,001<br>p1,3< 0,001<br>p2,3<0,001 |
| TNF-α (ng/ml) | 1,87 ±0,67 | 0,45 ±0,35 | 0,163±0,014 | p1,2< 0,01<br>p1,3< 0,001<br>p2,3< 0,05 |
| IFN-γ (pg/ml) | 22,64 ±5,79 | 3,90 ±1,79 | 0,575±0,293 | p1,2< 0,01<br>p1,3<0,001<br>p2,3<0,01 |

*Nhận xét:*

Trước điều trị, IL-2 ở bệnh nhân giảm, sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch, nồng độ IL-2 ở những bệnh nhân đáp ứng tốt tăng có ý nghĩa thống kê (p<0,01);

Ngược lại với IL-2, nồng độ cytokin IL-4, IL-6, TNF-α, IFN-γ tăng trước điều trị, sau điều trị 1 tháng, các cytokin này đều giảm có ý nghĩa thống kê (p< 0,05 - 0,001);

*Bảng 3.26. Thay đổi số lượng tiểu quần thể tế bào lympho ở bệnh nhân đáp ứng điều trị tốt (n=16)*

| Tế bào ($x10^6$/l) | Trước điều trị (1) | Sau điều trị (2) | Chứng 2 (3) | p |
|---|---|---|---|---|
| T-$CD3^+$ | 1319±619 | 1747±471 | 1391±464 | p1,2< 0,01<br>p1,3> 0,05<br>p2,3< 0,01 |
| T-$CD4^+$ | 510±188 | 822±267 | 732±246 | p1,2<0,001<br>p1,3<0,05<br>p2,3>0,05 |
| T-$CD8^+$ | 669±398 | 758±286 | 550±182 | p1,2> 0,05<br>p1,3>0,05<br>p2,3<0,05 |
| B-$CD19^+$ | 305±125 | 368±130 | 309±109 | p1,2>0,05<br>p1,3>0,05<br>p2,3>0,05 |
| NK-$CD56^+$ | 59±46 | 176±121 | 293±156 | p1,2<0,01<br>p1,3<0,001<br>p2,3<0,05 |

*Nhận xét:*

Sau 1 tháng điều trị, số lượng lympho T-$CD3^+$, T-$CD4^+$, NK-$CD56^+$ ở bệnh nhân đáp ứng tốt tăng có ý nghĩa (p < 0,01 – 0,001).

*Bảng 3.27. Thay đổi nồng độ cytokin ở bệnh nhân đáp ứng chưa tốt (n=14)*

| Cytokin | Trước điều trị (1) | Sau điều trị (2) | Chứng 2 (3) | p |
|---|---|---|---|---|
| IL-2 (ng/ml) | 3,71 ±6,11 | 5,20±5,61 | 2,983±1,525 | p1,2< 0,01<br>p1,3>0,05<br>p2,3<0,01 |
| IL-4 (pg/ml) | 1,28 ±1,24 | 0,34 ±0,23 | 0,102±0,004 | p1,2< 0,01<br>p1,3<0,01<br>p2,3>0,05 |
| IL-6 (pg/ml) | 23,12±11,77 | 11,83 ±7,38 | 0,114±0,007 | p1,2<0,001<br>p1,3<0,001<br>p2,3< 0,001 |
| TNF-α (ng/ml) | 0,93 ±0,42 | 0,55 ±0,33 | 0,163±0,014 | p1,2< 0,001<br>p1,3<0,001<br>p2,3<0,01 |
| IFN-γ (pg/ml) | 9,54 ±6,41 | 4,89 ±3,57 | 0,575±0,293 | p1,2< 0,001<br>p1,3< 0,001<br>p2,3<0,01 |

*Nhận xét:*

Sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch, nồng độ IL-2 ở bệnh nhân đáp ứng chưa tốt tăng; nồng độ cytokin IL-4, IL-6, TNF-α, IFN-γ giảm có ý nghĩa (p<0,01-0,001).

*Bảng 3.28. Thay đổi số lượng tiểu quần thể tế bào lympho ở bệnh nhân đáp ứng chưa tốt (n=14)*

| Tế bào ($x10^6$/l) | Trước điều trị (1) | Sau điều trị (2) | Chứng 2 (3) | p |
|---|---|---|---|---|
| T-$CD3^+$ | 1718±544 | 2095±560 | 1391±464 | p1,2<0,05<br>p1,3<0,05<br>p2,3<0,01 |
| T-$CD4^+$ | 732±259 | 930±244 | 732±246 | p1,2<0,05<br>p1,3>0,05<br>p2,3<0,05 |
| T-$CD8^+$ | 892±313 | 862±307 | 550±182 | p1,2>0,05<br>p1,3<0,05<br>p2,3<0,05 |
| B-$CD19^+$ | 279±130 | 342±106 | 309±109 | p1,2<0,01<br>p1,3<0,05<br>p2,3<0,01 |
| NK-$CD56^+$ | 117±111 | 214±107 | 293±156 | p1,2<0,01<br>p1,3<0,01<br>p2,3>0,05 |

*Nhận xét:*

Sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch, số lượng lympho T-$CD3^+$, T-$CD4^+$, NK-$CD56^+$ ở bệnh nhân đáp ứng chưa tốt tăng có ý nghĩa (p <0,05 - 0,01). Số lượng lympho B-$CD19^+$ tăng có ý nghĩa (p<0,01).

*Bảng 3.29. So sánh nồng độ cytokin giữa nhóm đáp ứng tốt và nhóm đáp ứng chưa tốt*

| Cytokin | Trước điều trị (p) | Sau điều trị (p) |
|---|---|---|
| IL-2 (ng/ml) | 0,165 | 0,116 |
| IL-4 (pg/ml) | 0,836 | 0,393 |
| IL-6 (pg/ml) | 0,069 | 0,342 |
| TNF-α (ng/ml) | 0,001 | 0,642 |
| IFN-γ (pg/ml) | 0,0001 | 0,104 |

*Nhận xét:*

Trước điều trị, nồng độ TNF-α ở nhóm đáp ứng tốt (1,87±0,67 ng/ml) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm đáp ứng chưa tốt (0,93± 0,42 ng/ml), $p < 0,01$. Nồng độ IFN-γ ở nhóm đáp ứng tốt (22,64±5,79pg/ml) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm đáp ứng chưa tốt (9,54± 6,41pg/ml), $p < 0,001$.

*Bảng 3.30. So sánh số lượng tiểu quần thể tế bào lympho giữa nhóm đáp ứng tốt và nhóm đáp ứng chưa tốt*

| Tế bào ($x10^6$/l) | Trước điều trị (p) | Sau điều trị (p) |
|---|---|---|
| T-$CD3^+$ | 0,0001 | 0,0001 |
| T-$CD4^+$ | 0,0001 | 0,0001 |
| T-$CD8^+$ | 0,0001 | 0,0001 |
| B-$CD19^+$ | 0,0001 | 0,0001 |
| NK-$CD56^+$ | 0,0001 | 0,0001 |

*Nhận xét:*

Cả trước và sau điều trị, lympho T-$CD3^+$, T-$CD4^+$, T-$CD8^+$, NK-$CD56^+$ ở nhóm đáp ứng chưa tốt cao hơn có ý nghĩa so với nhóm đáp ứng tốt $p < 0,001$. Riêng lympho B-$CD19^+$ ở nhóm đáp ứng chưa tốt lại thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm đáp ứng tốt, $p < 0,001$.

*Bảng 3.31. Tương quan đơn biến giữa điểm số SLEDAI với nồng độ cytokin (n=30)*

| SLEDAI / Cytokin | Trước điều trị (r) | Sau điều trị (r) | Trước-Sau điều trị (r) |
|---|---|---|---|
| IL-2 | 0,192 | 0,03 | 0,181 |
| IL-4 | 0,258 | 0,211 | 0,068 |
| IL-6 | 0,152 | 0,127 | 0,03 |
| TNF-α | 0,117 | 0,169 | 0,147 |
| IFN-γ | 0,040 | 0,113 | 0,107 |

* p>0,05

*Nhận xét:*

Chưa thấy có tương quan chặt chẽ giữa điểm số SLEDAI với nồng độ cytokin IL-2, IL-4, IL-6, TNF-α, IFN-γ (p > 0,05).

*Bảng 3.32. Tương quan đa biến giữa điểm số SLEDAI với nồng độ các cytokin (n=30)*

| Thông số | r | p |
|---|---|---|
| Trước điều trị | 0,493 | >0,05 |
| Sau điều trị | 0,345 | > 0,05 |
| Trước-Sau điều trị | 0,356 | > 0,05 |

*Nhận xét:*

Chưa thấy có tương quan chặt chẽ giữa điểm số SLEDAI với nồng độ các cytokin (p > 0,05).

*Bảng 3.33. Tương quan đơn biến giữa điểm số SLEDAI với số lượng tiểu quần thể tế bào lympho (n=30)*

| SLEDAI / Lympho | Trước điều trị (r) | Sau điều trị (r) | Trước-Sau điều trị (r) |
|---|---|---|---|
| T-CD3$^+$ | 0,018 | 0,157 | 0,032 |
| T-CD4$^+$ | 0,098 | 0,091 | 0,266 |
| T-CD8$^+$ | 0,022 | 0,232 | 0,129 |
| B-CD19$^+$ | 0,259 | 0,076 | 0,206 |
| NK-CD56$^+$ | 0,194 | 0,060 | 0,037 |

* p>0,05

*Nhận xét:*

Chưa thấy có tương quan chặt chẽ giữa điểm số SLEDAI với số lượng tiểu quần thể tế bào lympho (p > 0,05).

*Bảng 3.34. Tương quan đa biến giữa điểm số SLEDAI với số lượng tiểu quần thể tế bào lympho (n=30)*

| Thông số | r | p |
|---|---|---|
| Trước điều trị | 0,37 | <0,001 |
| Sau điều trị | 0,26 | > 0,05 |
| Trước-Sau điều trị | 0,45 | <0,001 |

*Nhận xét:*

Có tương quan thuận, chặt chẽ giữa điểm số SLEDAI với số lượng tiểu quần thể tế bào lympho trước điều trị, r = 0,37; với sự thay đổi số lượng tiểu quần thể tế bào lympho sau điều trị, r = 0,45 (p<0,001).

*Bảng 3.35. Tương quan đa biến giữa điểm số SLEDAI với biến đổi các cytokin và số lượng tiểu quần thể tế bào lympho(n=30)*

| Thông số | r | p |
|---|---|---|
| Trước điều trị | 0,61 | > 0,05 |
| Sau điều trị | 0,40 | > 0,05 |
| Trước-Sau điều trị | 0,69 | > 0,05 |

*Nhận xét:*

Chưa thấy có tương quan đa biến chặt chẽ giữa chỉ số SLEDAI với nồng độ các cytokin và số lượng tiểu quần thể tế bào lympho (p>0,05).

# Chương 4
# BÀN LUẬN

## 4.1. ĐẶC ĐIỂM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

### 4.1.1. Đối tượng nghiên cứu mục tiêu 1

Để đáp ứng mục tiêu nghiên cứu 1, chúng tôi lựa chọn 2 nhóm bệnh nhân và một nhóm đối chứng (nhóm chứng 1). Nhóm bệnh nhân 1 là bệnh nhân SLE không có biểu hiện viêm thận điều trị tại Bệnh viện Da liễu trung ương năm 2005, bao gồm 29 nữ, 1 nam, tuổi từ 15 đến 50 (trung bình 25,83±8,49); nhóm bệnh nhân 2 là bệnh nhân SLE có biểu hiện viêm thận điều trị tại khoa Thận-Tiết niệu Bệnh viện Bạch Mai năm 2005, bao gồm 30 nữ, tuổi từ 17 đến 55 (trung bình 32,43±10,87). Chúng tôi chọn nhóm người khỏe mạnh (nhóm chứng 1), năm 2005, bao gồm 29 nữ; 1 nam, tuổi từ 23 đến 46 (trung bình 31,33±7,83). Sử dụng test F đánh giá mức độ tương đồng về tuổi của 3 nhóm nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm 1 và nhóm 2; giữa nhóm 1 và nhóm chứng 1; giữa nhóm 2 và nhóm chứng 1 ($p>0,05$).

Sima Sedigh (2014) nghiên cứu mối tương quan giữa nồng độ IL-2 với hoạt tính bệnh ở bệnh nhân SLE. 73 bệnh nhân SLE và 73 người khỏe mạnh được xét nghiệm IL-2 bằng kỹ thuật ELISA. Nồng độ IL-2 từ 15 pg/ml trở lên được coi là dương tính và dưới đó được coi là âm tính. Kết quả cho thấy nồng độ IL-2 dương tính trong 45,2% bệnh nhân và âm tính trong 54,8%, trong khi nồng độ IL-2 ở nhóm chứng chỉ có 11% dương tính và 89% âm tính. Có mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ IL-2 với tuổi, chiều cao, cân nặng nhưng không rõ mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ IL-2 với điểm số SLEDAI [132].

Định lượng nồng độ cytokin không phải là kỹ thuật khó, nhưng nồng độ cytokin có thể khác nhau ngay cả khi cùng kỹ thuật xét nghiệm ở các labo khác nhau. Kết quả IL-6 và TNF-α trong nhóm chứng là người khỏe mạnh của hai nghiên cứu cùng sử dụng kỹ thuật ELISA sau đây là một minh chứng:

*Bảng 4.1. So sánh nồng độ IL-6 và TNF-α ở 2 nhóm chứng [23],[131]*

| Tác giả | Thời gian | IL-6 (pg/ml) | TNF-α (pg/ml) |
|---|---|---|---|
| Alaa A. Sabry (n=20) | 2005 | 21,15±10,99 | 172,7±39,19 |
| Carmen Avrămescu (n=35) | 2010 | 7,11±3,23 | 7,87±3,49 |
| p | | <0,05 | <0,05 |

Vì thế, chúng tôi chọn nhóm chứng 1 là 30 người khỏe mạnh để đảm bảo độ tin cậy khi so sánh các thông số nghiên cứu giữa nhóm 1, nhóm 2 và nhóm chứng 1.

Chúng tôi phân tích các thông số miễn dịch của 30 người khỏe mạnh, tương ứng với các thông số của bệnh nhân SLE được nghiên cứu. Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả của các nghiên cứu của Nguyễn Hữu Toàn, Phan Thị Thu Anh, Lê Văn Don và Nguyễn Ngọc Quang [133],[134].

*Bảng 4.2. Số lượng tế bào miễn dịch ở người Việt Nam khỏe mạnh, qua một số nghiên cứu [133],[134]*

| Tế bào $mm^3$ | Nguyễn Hữu Toàn 1998 (n=38) | Phan Thị Thu Anh 2003 (n=46) | Nguyễn Thị Thảo 2005 (n=30) |
|---|---|---|---|
| Lympho T-$CD3^+$ | 1720 ± 460 | 1685 ± 261 | 1622 ± 223 |
| Lympho T-$CD4^+$ | 940 ± 260 | 839 ± 158 | 874 ± 134 |
| Lympho T-$CD8^+$ | 710 ± 220 | 698 ± 173 | 684 ± 103 |
| Lympho B-$CD19^+$ | 540 ± 190 | 419 ± 207 | 387±121 |
| Tế bào NK-$CD56^+$ | 200 ± 60 | - | 236 ± 56 |

*Bảng 4.3. Nồng độ các cytokin ở người Việt Nam khỏe mạnh, qua một số nghiên cứu [134]*

| Cytokin | Lê Văn Don 1999 (n=30) | Nguyễn N. Quang 2002 (n=34) | Nguyễn Thị Thảo 2005 (n=30) |
|---|---|---|---|
| IL-2 (ng/ml) | - | - | 9,07 ± 4,47 |
| IL-4 (pg/ml) | - | - | 0,30 ± 0,10 |
| TNF-α (ng/ml) | 0,13 ± 0,14 | 0,20 ± 0,11 | 0,20 ± 0,14 |
| IFN-γ (pg/ml) | - | - | 0,63 ± 0,14 |

Hiện tại, có hai khó khăn được đặt ra cho các nghiên cứu nói chung, đặc biệt là nghiên cứu các cytokin nói riêng. Đó là:

- Về nguyên tắc, không có khoảng tham chiếu chung cho các phòng xét nghiệm mà mỗi phòng xét nghiệm cần có khoảng tham chiếu sinh học cho riêng mình, phù hợp với thiết bị, sinh phẩm, qui trình và các điều kiện đảm bảo chất lượng khác của phòng xét nghiệm [135],[136].

- Định lượng cytokin, cho đến nay, vẫn còn là xét nghiệm chủ yếu phục vụ cho các nghiên cứu cụ thể, chưa có phòng xét nghiệm tiến hành thường qui các xét nghiệm này.

Chính vì thực tế đó, để thực hiện nghiên cứu này, chúng tôi đã sử dụng ba kỹ thuật định lượng cytokin là miễn dịch phóng xạ (Trung tâm nghiên cứu y học và bảo vệ phóng xạ Quân đội), hóa miễn dịch phát quang Biochip (khoa Hóa sinh Bệnh viện Chợ Rẫy) và ELISA (khoa Miễn dịch Bệnh viện trung ương Quân đội 108). Đây cũng là một khó khăn trong việc phân tích kết quả.

**4.1.2. Đối tượng nghiên cứu mục tiêu 2**

Để đáp ứng mục tiêu nghiên cứu 2, chúng tôi lựa chọn 30 bệnh nhân SLE không có biểu hiện viêm thận, điều trị tại Bệnh viện Da liễu trung ương

năm 2011, bao gồm 30 nữ, tuổi từ 16 đến 53. Nhóm bệnh nhân này được nghiên cứu mối liên quan giữa hoạt tính bệnh trước và sau điều trị với sự biến đổi nồng độ các cytokin và số lượng tiểu quần thể tế bào lympho, không liên quan tới 2 nhóm bệnh nhân SLE năm 2005 (nhóm 1 và nhóm 2). Chúng tôi chọn một nhóm chứng (nhóm chứng 2) không liên quan đến nhóm chứng 1 để tiện so sánh sự biến đổi của các thông số nghiên cứu cho mục tiêu nghiên cứu 2.

## 4.2. THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ CYTOKIN VÀ SỐ LƯỢNG TIỂU QUẦN THỂ TẾ BÀO LYMPHO Ở BỆNH NHÂN SLE

### 4.2.1. Thay đổi nồng độ cytokin ở bệnh nhân SLE

Đến nay đã có hơn 50 cytokin được nghiên cứu, trong đó có một số cytokin đã được sản xuất bằng công nghệ gen. Cytokin là những peptid giống hormon protein có trọng lượng phân tử thấp, được sản xuất chủ yếu bởi lympho hoạt hoá và đại thực bào. Ngoài ra, chúng còn được sản xuất từ một số các tế bào khác như tế bào thần kinh, biểu bì, nguyên bào xơ, tuyến ruột,...[6],[20]. Bình thường, cytokin có ba tác dụng cơ bản là duy trì sự sống tế bào, điều hoà sinh sản tế bào, làm trưởng thành và biệt hoá tế bào. Trong một số bệnh lý, chính sự mất cân bằng hoặc bất thường cytokin đã trở thành yếu tố duy trì hoặc làm nặng bệnh.

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về vai trò của cytokin trong cơ chế bệnh sinh của SLE [23],[40],[46],[62],[84],[86]. Trong đó kết quả của một số nghiên cứu đã được ứng dụng thử nghiệm trong điều trị SLE như kháng thể chống TNF-α, kháng thể chống yếu tố kích thích hoạt hoá lympho B,...[23],[26],[49],[82]. Tuy nhiên, đây vẫn là một lĩnh vực còn rất nhiều điều chưa sáng tỏ, đang còn tranh luận, nghiên cứu thêm. Ở Việt Nam, các số liệu về nồng độ cytokin ở người khoẻ mạnh đến nay còn ít, chủ yếu là nhóm đối chứng trong các luận án thạc sĩ, tiến sĩ y học [18],[133],[134]. Chưa có nghiên

cứu nào về cytokin trong bệnh SLE ở người Việt Nam. Đây là một khó khăn trong việc đánh giá kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

***4.2.1.1. Interleukin 2 (IL-2)***

IL-2 chủ yếu do tế bào lympho T hoạt hoá tiết ra. Một số tế bào khác như lympho B hoạt hoá, tế bào NK, tế bào LAK (lymphokine activated killer) cũng tiết IL-2 nhưng với một nồng độ rất nhỏ. IL-2 tác dụng kích thích tăng sinh tế bào T, hoạt hoá tế bào B, tăng tổng hợp cytokin từ tế bào T, tăng sinh tế bào NK, monocyte, thymocyte, tăng hoạt tính chết theo chương trình thông qua FAS. Chính vì thế, có thể nói rằng IL-2 như một yếu tố trung tâm điều hoà miễn dịch giữa lympho T và lympho B. Theo Mok C.C., Lau C.S. (2003), ở bệnh nhân SLE, có những rối loạn liên quan đến IL-2, đó là tăng biểu lộ IL-2 từ tế bào đa nhân máu ngoại vi, tăng biểu lộ IL-2 mRNA từ lympho, tăng biểu lộ thụ thể IL-2R huyết thanh, giảm sản xuất IL-2 từ lympho T đối với các kích thích kháng nguyên và chất kích thích phân bào [39].

Theo Huang Y. P. (1988), nồng độ IL-2 máu ngoại vi bệnh nhân SLE giảm trước điều trị, và hồi phục dần sau điều trị ức chế miễn dịch [137].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nồng độ IL-2 ở bệnh nhân SLE trước điều trị giảm rõ rệt so với người khỏe mạnh (3,59 ± 2,36 ng/ml ở bệnh nhân SLE nhóm 1và 5,19 ± 2,34 ng/ml ở bệnh nhân SLE nhóm 2, so với 9,07 ± 4,47 ng/ml ở người trưởng thành khỏe mạnh, $p<0,01$ - 0,001). Nồng độ IL-2 ở bệnh nhân SLE nhóm 1giảm thấp hơn so với bệnh nhân SLE nhóm 2 (3,59 ± 2,36 ng/ml so với 5,19 ± 2,34 ng/ml, $p<0,01$).

Sau 1 tháng điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, nồng độ IL-2 ở bệnh nhân SLE đã tăng lên đáng kể so với trước điều trị (5,76 ± 2,08 ng/ml ở bệnh nhân SLE nhóm 1; 6,78 ± 3,00 ng/ml ở bệnh nhân SLE nhóm 2, $p<0,01$ –

0,001). Tuy nhiên, nồng độ này vẫn chưa trở lại bình thường như người khỏe mạnh (p<0,05- 0,01). Như vậy, 1 tháng điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch đã có tác dụng điều chỉnh nồng độ IL-2, nhưng thời gian điều trị như vậy là chưa đủ để nồng độ IL-2 phục hồi đến mức bình thường.

Sima Sedighi (2011-2012) [138] tiến hành nghiên cứu 73 bệnh nhân SLE đồng thời 73 người khỏe mạnh, thấy rằng, nồng độ IL-2 giảm ở 33 bệnh nhân (45,2%) và có mối liên quan giữa nồng độ IL-2 với tuổi bệnh nhân và prednisone.

Nguyên nhân gây giảm nồng độ IL-2 ở bệnh nhân SLE vẫn chưa rõ. Theo Mok C.C. (2003) và Kyttaris V.C. (2004), tế bào đơn nhân máu ngoại vi của bệnh nhân SLE giảm đáp ứng với kháng nguyên cũng như các chất kích thích phân bào so với bình thường. Khi kích thích bằng PHA, tế bào lympho T của bệnh nhân SLE tiết IL-2 ít hơn so với lympho T bình thường [39],[122]. Một trong những nguyên nhân của hiện tượng này là do giảm hiệu quả điều hoà của một số cytokin nhóm Th2. Điều này có lẽ giúp giải thích tại sao ở bệnh nhân SLE thể hoạt động, số lượng lympho T hoạt hoá tăng, nhưng nồng độ IL-2 lại giảm. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ tại sao nồng độ IL-2 ở bệnh nhân SLE nhóm 1 lại giảm thấp hơn so với bệnh nhân SLE nhóm 2? Trong khi trên thực tế, bệnh nhân SLE nhóm 2 thường có bệnh cảnh nặng nề hơn so với bệnh nhân SLE nhóm 1. Vấn đề này cần được tiếp tục nghiên cứu.

***4.2.1.2. Interleukin 4 (IL-4)***

IL-4 là cytokin thuộc Th2, được sản xuất chủ yếu từ tế bào lympho T hoạt hoá. Ngoài ra, các dưỡng bào, bạch cầu hạt ưa acid, bạch cầu hạt ưa bazơ máu ngoại vi cũng có khả năng tiết IL-4. IL-4 được kích thích tăng nồng độ bởi IL-2 nhưng lại bị ức chế bởi TGFβ [139]. Theo Nakajima A., Hirose S. (1997), IL-4 có tác dụng hoạt hoá cả lympho B, lympho T và đại thực bào

[90]. Đây là  những loại tế bào quan trọng trong việc tiết các cytokin và tự kháng thể ở bệnh nhân SLE. Vai trò của IL-4 trong cơ chế bệnh sinh của SLE đã được thừa nhận, nhưng cơ chế cụ thể còn đang được tiếp tục nghiên cứu [75],[88].

Viallard J.F (1999) nghiên cứu in vitro khả năng tiết cytokin của tế bào đơn nhân máu ngoại vi ở 24 bệnh nhân SLE so với 10 người bình thường làm đối chứng, sử dụng kỹ thuật định lượng ELISA. Tác giả thấy rằng trong điều kiện nuôi cấy không có chất kích thích, nồng độ IL-4 do tế bào của bệnh nhân SLE tiết ra đạt 0,37- 28,37 pg/ml, cao hơn so với 0,27-0,84 pg/ml ở người bình thường, p< 0,001. Trong điều kiện nuôi cấy có chất kích thích phân bào (LPS+PHA), nồng độ IL-4 do tế bào ở bệnh nhân SLE tiết ra đạt 1,54- 292 pg/ml, cũng cao hơn so với 1,06-643,55 pg/ml ở người khỏe mạnh, p< 0,05 [92]. Số liệu này cho thấy, mức độ dao động của nồng độ IL-4 giữa các bệnh nhân SLE rất rộng.

Nagy G. Y. (2000) cho thấy, nồng độ IL-4 và IFN-γ nội bào của lympho T ở bệnh nhân SLE không khác biệt đáng kể so với người bình thường. Tuy nhiên, ở bệnh nhân thể nặng, có tăng sản xuất IL-4 và giảm IFN-γ rõ rệt. Điều trị bằng corticoid và các thuốc ức chế miễn dịch có thể làm bình thường hóa tỷ lệ IFN-γ/ IL-4 [88]. Csiszar A. (2000), nghiên cứu mức độ bộc lộ IL-4 mRNA của tế bào đơn nhân bệnh nhân SLE. Tác giả thấy rằng mức độ bộc lộ IL-4 mRNA giảm so với người bình thường. Tác giả cho rằng đây là một nguyên nhân dẫn đến tăng IL-1 và IL-6 ở bệnh nhân SLE [64]. Robak E. và các cộng sự (2004) nghiên cứu 36 bệnh nhân SLE và 19 người khoẻ mạnh cho thấy nồng độ IL-4 không khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu [99].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IL-4 ở bệnh nhân SLE tăng cao hơn so với IL-4 ở người khoẻ mạnh (1,32 ± 1,96 pg/ml ở bệnh nhân SLE nhóm 1 và 2,09 ± 2,94 pg/ml ở bệnh nhân SLE nhóm 2, so với 0,30 ± 0,10 pg/ml ở người khỏe mạnh, p< 0,001). Cũng như trong nghiên cứu của Viallard ở trên [92], nồng độ IL-4 giữa các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu dao động rất rộng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, trước điều trị có 30% số bệnh nhân SLE nhóm 1 và 20% số bệnh nhân SLE nhóm 2 có nồng độ IL-4 tăng rất cao, trong khi phần lớn những bệnh nhân khác lại có xu hướng giảm thấp [phụ lục 4, phụ lục 11]. Sự chệnh lệch nồng độ IL-4 rất lớn giữa các bệnh nhân SLE trước điều trị nói lên điều gì ? Đây là một câu hỏi cần được tiếp tục nghiên cứu.

Sau 1 tháng điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, những bệnh nhân có nồng độ IL-4 cao trước đó có xu hướng giảm về gần mức bình thường. Còn những bệnh nhân có nồng độ IL-4 giảm trước điều trị chưa thấy tăng lên rõ rệt. Có lẽ cần theo dõi bệnh nhân SLE trong thời gian dài hơn, để thấy rõ hơn xu hướng biến đổi nồng độ IL-4. Các số liệu hiện có cũng cho thấy, nồng độ IL-4 ở bệnh nhân SLE trước điều trị rất khác biệt nhau, có thể tăng rất cao, có thể bình thường hoặc giảm. Và có lẽ, hiệu quả điều trị sẽ giúp "bình thường hóa" nồng độ IL-4, chứ không phải là giúp làm IL-4 "tăng lên" hay "giảm xuống" theo một chiều đơn thuần.

Enass A. Elewa (2014) nghiên cứu 40 bệnh nhân SLE tuổi 17-50 và 30 người khỏe mạnh tuổi từ 20 đến 53 làm đối chứng cho thấy 100% bệnh nhân SLE có biến đổi nồng độ IL-4. Có sự tăng dần nồng độ IL-4 theo điểm số SLEDAI ở các nhóm bệnh nhân điểm SLEDAI =0, 1-5, 6-10, 11-19; nhưng ở nhóm điểm SLEDAI ≥ 20 thì nồng độ IL-4 lại tương đương nhóm bệnh nhân có điểm SLEDAI = 6-11 [95].

Các số liệu nghiên cứu trên cho thấy có sự biến đổi nồng độ IL-4 ở bệnh nhân SLE với tần suất cao, do đó có thể coi IL-4 như một chỉ điểm tăng hoạt tính của bệnh.

***4.2.1.3. Tumor necrosis factor anpha (TNF-α)***

TNF-α là một cytokin có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của SLE [54],[66],[95]. Nồng độ TNF-α tăng có liên quan chặt chẽ với điểm số SLEDAI và với nồng độ kháng thể kháng nhân. Bengtsson A.A. (2004) tại Đại học Lund, Thụy Điển đã nghiên cứu "tác dụng hiệu ứng" chết theo chương trình (apoptosis-inducing effect-AIE) của một số yếu tố thể dịch đối với monocyte và lymphocyte ở bệnh nhân SLE. Kết quả cho thấy nồng độ TNF-α có liên quan với AIE [139].

*Bảng 4.4. Tương quan giữa TNF-α với AIE [139]*

| TNF-α | AIE (%) Monocyte | | AIE (%) Lymphocyte | |
|---|---|---|---|---|
| | R | P | R | P |
| Huyết thanh | 0,21 | 0,21 | 0,33 | 0,05 |
| Dịch nuôi cấy | 0,43 | 0,01 | 0,37 | 0,02 |

Nghiên cứu thực nghiệm và thử nghiệm điều trị bệnh nhân SLE bằng kháng thể kháng TNF-α (infliximab) cho thấy, bệnh nhân SLE đạt thuyên giảm về lâm sàng và một số thông số sinh học [103]. Đây đang là một hướng nghiên cứu điều trị sinh học cho bệnh nhân SLE được coi là nhiều triển vọng.

Carmen Avrămescu (2010) đã tiến hành một nghiên cứu nhằm khảo sát nồng độ một số cytokin tiền viêm, kháng viêm, điều biến miễn dịch ở bệnh nhân SLE và mối liên quan giữa nồng độ cytokin với các yếu tố mô bệnh học. 35 bệnh nhân

SLE hoạt động hoặc không hoạt động và 35 người khỏe mạnh được xét nghiệm nồng độ IL-2 và TNF-α bằng kỹ thuật ELISA. Kết quả cho thấy, phần lớn bệnh nhân SLE bị giảm nồng độ IL-2 và tăng nồng độ TNF-α. Tác giả kết luận, TNF-α giữ vai trò quan trọng trong sự phát triển các biến đổi mô bệnh học của da ở bệnh nhân SLE [23].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trước điều trị có 70% bệnh nhân SLE nhóm 1 và trên 50% bệnh nhân SLE nhóm 2 có tăng nồng độ TNF-α. Nồng độ TNF-α trung bình là 0,72 ± 1,23 ng/ml ở bệnh nhân SLE nhóm 1; 0,59 ± 0,30 ng/ml ở bệnh nhân SLE nhóm 2, cao hơn so với người khỏe mạnh (0,20 ± 0,14 ng/ml, p< 0,01). Nồng độ TNF-α giữa bệnh nhân SLE nhóm 1 và SLE nhóm 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê [phụ lục 2, phụ lục 9].

Sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch, nồng độ TNF-α ở bệnh nhân SLE nhóm 1 giảm nhưng chưa có ý nghĩa thống kê, trong khi nồng độ TNF-α ở bệnh nhân SLE nhóm 2 đã giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị (0,32 ±0,19 ng/ml, p<0,01). Tuy nhiên, nồng độ này ở cả hai nhóm bệnh nhân SLE vẫn cao hơn so với người khoẻ mạnh (p<0,01). Nguyên nhân nồng độ TNF-α ở bệnh nhân SLE nhóm 1 giảm chậm hơn bệnh nhân SLE nhóm 2 có lẽ liên quan đến hiệu quả ức chế miễn dịch của phác đồ điều trị: bệnh nhân SLE nhóm 2 được điều trị ức chế miễn dịch mạnh hơn.

#### *4.2.1.4. Interferon gamma (IFN-γ)*

Kono D. H. (2001) cho rằng lympho Th1 và các cytokin do tế bào lympho Th1 tiết ra như IL-2 và IFN-γ liên quan đến bệnh lý tự miễn qua trung gian tế bào. Còn lympho Th2 và các cytokin do tế bào này tiết ra như IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 liên quan đến bệnh lý tự miễn qua trung gian kháng thể [7]. Tuy nhiên, những nghiên cứu thực nghiệm gần đây trên mô hình chuột bị bệnh SLE cho thấy, IFN-γ là yếu tố có hiệu lực chính trong bệnh lý này [26]. Những bằng chứng đó gợi ý rằng 2 nhóm cytokin (được tiết từ Th1 và Th2) tác động tương hỗ có thể tạo ra

hiệu ứng thúc đẩy bệnh lý tự miễn hoặc ức chế bệnh lý này mà không có khả năng dự báo hoặc không có liên hệ mật thiết nào tới tương tác tế bào giữa lympho Th1 và lympho Th2. IFN-γ có tác dụng hoạt hoá đại thực bào và lympho T, đồng thời thúc đẩy làm tăng bộc lộ MHC. Vì thế, khi nồng độ IFN-γ tăng sẽ kích thích và thúc đẩy gia tăng phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào là chủ yếu.

Theo Noreldin N. (2014), IFN-γ phát tín hiệu thúc đẩy phát sinh bệnh SLE thông qua tác động trực tiếp trên lympho B. Về cơ chế, IFN-γ thúc đẩy tạo tình trạng miễn dịch tự phát qua đường hoạt hóa lympho B và lympho Th [140]. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy ở bệnh nhân SLE, nồng độ IFN-γ thường tăng.

*Bảng 4.5. Mức độ bộc lộ gen IFN- γ ở bệnh nhân SLE [65]*

| Chứng<br>(n=10) | SLE<br>(n=15) | SLE lui bệnh<br>(n=9) | SLE hoạt tính<br>(n=6) |
|---|---|---|---|
| 0<br>(0,00-0,15) | 30,89<br>(0,65-89,86)<br>*p<0,001* | 45,71<br>(0,40-52,35)<br>*p<0,001* | 16,03<br>(1,24-144,30)<br>*p<0,001* |

Theo Csiszar A. (2000), ở bệnh nhân SLE, có tình trạng tăng bộc lộ gen của IFN-γ như trong bảng 4.5. Ngoài ra, ở bệnh nhân SLE cũng thấy có mối tương quan giữa nồng độ IFN-γ với nồng độ các cytokin IL-2 và IL-13 [64]. Gần đây, Enass A. Elewa (2014) cũng xác nhận, nồng độ IFN-γ ở bệnh nhân SLE cao hơn so với người khỏe mạnh [95].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trước điều trị, nồng độ IFN-γ ở bệnh nhân SLE nhóm 1 là10,33 ± 12,86 pg/ml, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ IFN-γ ở bệnh nhân SLE nhóm 2 (4,13 ± 6,04 pg/ml, p<0,05).

Nồng độ IFN-γ ở cả hai nhóm bệnh nhân (SLE nhóm 1 và SLE nhóm 2) đều cao hơn nhiều so với người trưởng thành (0,63 ± 0,14 pg/ml, p<0,001). Nồng độ IFN-γ rất biến động giữa các bệnh nhân trong mỗi nhóm, có những bệnh nhân, nồng độ IFN-γ cao gấp hàng trăm lần so với người khỏe mạnh. Có lẽ nồng độ IFN-γ có liên quan đến những rối loạn bệnh học nào đó chưa rõ [phụ lục 4, phụ lục 11].

Enass A. Elewa (2014) nghiên cứu 40 bệnh nhân SLE và 30 người khỏe mạnh cho thấy độ nhậy nồng độ IFN-γ ở bệnh nhân SLE là 97,5% và độ đặc hiệu là 100%; nồng độ IL-2 ở bệnh nhân SLE (0,2-1,7 IU/ml) cao hơn ở người khỏe mạnh (0,2-0,37 IU/ml) có ý nghĩa thống kê với p<0,001 [95].

Sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch, nồng độ cytokin này ở cả hai nhóm bệnh nhân (SLE nhóm 1 và SLE nhóm 2) đều đã giảm đáng kể so với trước điều trị (p<0,05); nhưng vẫn còn cao hơn so với người khỏe mạnh (p<0,001). Rõ ràng là, điều trị ức chế miễn dịch đã góp phần bình thường hóa IFN-γ theo hướng giảm nồng độ cytokin này trong máu.

Như vậy, có thể thấy rằng nồng độ IFN-γ có giá trị chỉ điểm hoạt tính ở bệnh nhân SLE.

### 4.2.2. Thay đổi số lượng tiểu quần thể tế bào lympho ở bệnh nhân SLE

Giảm số lượng tế bào lympho được xác định là < 1,5 x $10^9$ lymphocyte/lít máu toàn phần theo tiêu chuẩn ARC và SLICC [22]. Tần xuất giảm lympho ở bệnh nhân SLE gặp từ 20% đến 93% và thường gặp hơn ở bệnh nhân SLE hoạt tính, đặc biệt ở giai đoạn nặng của bệnh. Mức độ giảm nặng < 0,5 x $10^9$ lymphocyte/lít gặp ở 10% bệnh nhân SLE. Giảm lympho có thể độc lập hay đồng thời với giảm bạch cầu hạt trung tính. Cả lympho T và lympho B đều có thể bị ảnh hưởng, nhưng lympho T thường bị giảm số lượng nhiều hơn lympho B. Cơ chế bệnh sinh của giảm số lượng tế bào lympho cho đến nay

vẫn chưa hoàn toàn được biết rõ. Sự xuất hiện và tồn tại kéo dài kháng thể chống lymphocyte ở bệnh nhân SLE có thể liên quan đến giảm số lượng và chức năng của lympho. Những nghiên cứu gần đây gợi ý sự suy giảm con đường chết theo chương trình đóng vai trò quan trọng trong việc giảm lympho ở bệnh nhân SLE [141].

#### *4.2.2.1. Số lượng lympho T- CD3$^+$*

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, TNF-α và IFN-γ có chiều hướng biến đổi nghịch với T-CD3 ở bệnh nhân SLE hoạt tính. Có hai nguyên nhân được nhiều tác giả đề cập đến là:

- Bệnh càng tiến triển trầm trọng, các cytokin TNF-α và IFN-γ càng tăng cao trong khi T-CD3$^+$ giảm xuống do ảnh hưởng của kháng thể tự sinh chống lại chính lympho T của cơ thể bệnh nhân SLE. Theo Bengtsson A.A. (2004), TNF-α tăng cao đã thúc đẩy lymphocyte chết theo chương trình [135].

- Khi nồng độ các cytokin TNF-α và IFN-γ càng tăng cao thì hiệu lực ức chế sinh tế bào máu càng mạnh mẽ gây giảm tế bào máu trong đó có lympho T. Năm 2001, Papadaki H.A. (Hylạp) cùng các cộng sự đã chứng minh rằng có sự tăng chết theo chương trình tế bào tuỷ xương CD34$^+$ ở bệnh nhân SLE [142].

Phạm Thị Huệ (1985) nghiên cứu trên 30 bệnh nhân SLE và 30 người khoẻ mạnh bằng kỹ thuật hoa hồng cho thấy số lượng lympho T giảm so với nhóm chứng [13]. Một số nghiên cứu cho thấy có sự giảm sút số lượng lympho T ở bệnh nhân SLE [67],[99]. Theo Seuls, số lượng lympho T ở bệnh nhân SLE có thể bình thường hoặc gần bình thường. Tuy nhiên, số lượng lympho T có liên quan với biểu hiện lâm sàng, trong đó sự biến đổi số lượng của T lympho là dấu hiệu dự báo tiến triển lâm sàng [trích dẫn qua 55].

Neidhart (1996) nghiên cứu trên 29 bệnh nhân SLE và nhận thấy 72%

bệnh nhân giảm lympho T ở máu ngoại vi liên quan đến hoạt tính của bệnh và tình trạng tăng tự kháng thể kháng ANA, kháng ds-DNA [143]. Năm 2004, Wenzel J. và các cộng sự cho thấy lympho T-CD3$^+$ ở bệnh nhân SLE giảm so với người bình thường nhưng có sự khác nhau ($p<0,05$) giữa người có anti ANA (815±56/mm$^3$) và người không có anti ANA (1182 ± 82/mm$^3$) [144].

Trong số 60 bệnh nhân SLE chưa điều trị (30 SLE nhóm 1, 30 SLE nhóm 2) trong nghiên cứu của chúng tôi, 48/60 (80%) bệnh nhân SLE giảm số lượng T lympho (T-CD3$^+$). Số lượng tuyệt đối của T-CD3$^+$ ở các bệnh nhân SLE nghiên cứu rất không đồng đều. Bên cạnh những bệnh nhân giảm T-CD3$^+$, vẫn có 10/60 (16,67%) bệnh nhân tăng T-CD3$^+$ so với chứng [phụ lục 6, phụ lục 13].

#### *4.2.2.2. Số lượng lympho T-CD4$^+$*

Lympho T-CD4$^+$ gồm hai dưới nhóm là Th1 và Th2, sản xuất ra những cytokin khác nhau. Th1 điều hoà sản xuất IgG2a và IgG3 thông qua vai trò trung gian của IL-2 và TNF-γ. Reininger và cộng sự (1996) thấy ở bệnh nhân SLE có tình trạng tăng đáp ứng của lympho Th1 [145]. Nghiên cứu chết theo chương trình của lympho T được khởi động bởi Fas/FasL, Stassi G. (1997) thấy rằng hiện tượng chết theo chương trình bị bất thường là cơ chế bệnh sinh của nhiều bệnh lý tự miễn ở người và chuột, trong đó có bệnh SLE [146]. Có lẽ lymphoT-CD4$^+$ đóng vai trò thiết yếu trong cơ chế bệnh sinh của bệnh SLE theo cơ chế tác động hai chiều. Trước tiên, nó có vai trò phát động và duy trì cơ chế tự miễn. Sau đó, chính nó lại trở thành tế bào đích của quá trình tự miễn này.

Nobutoh và cộng sự (1994) thí nghiệm ủ lympho T-CD4$^+$ của người khoẻ mạnh với huyết thanh của bệnh nhân SLE. Tác giả nhận thấy, số lượng lympho T-CD4$^+$ bắt đầu giảm ngay từ ngày đầu tiên. Khi nuôi cấy tiếp tục

chính lympho T-CD4$^+$ này trong môi trường không có huyết thanh bệnh nhân SLE thì số lượng lymphocyte được bình thường hoá sau một tuần [147]. Hahn B.H. (2005) cho rằng trong giai đoạn hoạt tính của SLE, số lượng lympho T-CD4$^+$ lưu hành giảm thấp so với người bình thường [120].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, số lượng lympho T-CD4$^+$ ở bệnh nhân SLE trước điều trị giảm rất thấp so với người khỏe mạnh. Cụ thể, số lượng lympho T-CD4$^+$ ở bệnh nhân SLE nhóm 1 là 565 ± 378/mm$^3$ và ở bệnh nhân SLE nhóm 2 là 483 ± 160/mm$^3$, thấp hơn nhiều so với 874±134/mm$^3$ ở người khỏe mạnh, p<0,001. Phần lớn bệnh nhân SLE đều có giảm số lượng lympho T-CD4$^+$ với những mức độ khác nhau [phụ lục 6, phụ lục 13].

Sau 1 tháng điều trị, số lượng lympho T-CD4$^+$ được cải thiện khá rõ. 90% bệnh nhân SLE nhóm 1 và 100% bệnh nhân SLE nhóm 2 có số lượng lympho T-CD4$^+$ tăng lên. Số lượng lympho T-CD4$^+$ ở bệnh nhân SLE nhóm 1 đạt 898±532/mm$^3$ và ở bệnh nhân SLE nhóm 2 đạt 696±161/mm$^3$, cao hơn rõ rệt so với trước điều trị (p<0,001). Đặc biệt, số lượng lympho T-CD4$^+$ ở bệnh nhân SLE nhóm 1 đã tăng tới giới hạn của người khỏe mạnh (p>0,05) [phụ lục 7, phụ lục 14]. Như vậy, hiệu quả điều trị ức chế miễn dịch đã giúp phục hồi số lượng lympho T-CD4$^+$ ở bệnh nhân SLE nghiên cứu, trong đó T-CD4$^+$ ở bệnh nhân SLE nhóm 1 phục hồi tốt hơn so với T-CD4$^+$ ở bệnh nhân SLE nhóm 2.

#### *4.2.2.3. Số lượng lympho T-CD8$^+$*

Lympho T-CD8$^+$ đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch. Nhiều nghiên cứucho thấy lympho T có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của SLE. Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng bằng cách loại bỏ vai trò của lympho T-CD8$^+$, có thể làm cho bệnh SLE thuyên giảm [78],[86].

Lympho T-CD8 hoạt hoá là cầu nối giữa lympho T và lympho B. Ở bệnh nhân SLE, lympho T-CD8 hoạt hoá tăng là một bằng chứng của tăng hoạt hóa miễn dịch. Viallard J.F. (2001) nghiên cứu trên 60 bệnh nhân SLE. Tác giả thấy rằng số lượng lympho T-CD8 hoạt hoá của nhóm bệnh nhân hoạt tính cao khác biệt so với nhóm lui bệnh ($p<0,001$) [148]. Hahn B.H. (2005), cho rằng T-CD8 hoạt hoá là nguồn chính yếu tiết ra TNF-α và IFN-γ trong bệnh SLE. Vì vậy, các yếu tố này đều tăng ở bệnh nhân SLE hoạt tính [120].

George Bertsias và cộng sự (2012) nhận thấy lympho T Fcγ giảm trong giai đoạn tiến triển của bệnh SLE. Lympho T Fcγ chính là lympho T-CD8 hoạt hoá, là trạng thái hoạt động chức năng của T-$CD8^+$. Ở bệnh nhân SLE, chính sự cố định lên receptor Fc của phức hợp miễn dịch typ IgG đã điều biến hoạt động của lympho T-$CD8^+$ [149]. Mặc dù các dưới nhóm lympho đều giảm trong tiến triển của bệnh SLE nhưng chưa có tác giả nào nhận thấy SLE tự lui bệnh. Như vậy, nên giải thích vấn đề này như thế nào?

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trước điều trị, số lượng lympho T-$CD8^+$ ở bệnh nhân SLE nhóm 1 chưa thay đổi rõ rệt so với người khỏe mạnh ($p>0,05$); trong khi số lượng tế bào này ở bệnh nhân SLE nhóm 2 đã giảm rõ rệt so với người khỏe mạnh ($484 \pm 215/mm^3$ so với $684 \pm 103/mm^3$, $p<0,001$).

Sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch, số lượng lympho T-$CD8^+$ ở bệnh nhân SLE nhóm 1 có tăng nhẹ, làm cho số lượng tế bào này cao hơn so với người khỏe mạnh ($p<0,05$). Ở bệnh nhân SLE nhóm 2, hiệu quả của điều trị thấy rõ trên tất cả các bệnh nhân nghiên cứu: 100% bệnh nhân có tăng số lượng lympho T-$CD8^+$. Kết quả là, số lượng lympho T-$CD8^+$ tăng lên $714 \pm 163/mm^3$, cao hơn rõ rệt so với trước điều trị ($p<0,001$) [phụ lục 7, phụ lục 14].

#### *4.2.2.4. Số lượng lympho B-CD19$^+$*

Rối loạn miễn dịch thể dịch chính ở bệnh nhân SLE là do những thay đổi chức năng của lympho B, dẫn đến sản xuất ra các tự kháng thể, chống lại các kháng nguyên của chính bệnh nhân SLE [33],[40]. Các (tự) kháng nguyên này có thể là DNA, các thành phần protein, lipoprotein, kháng nguyên màng tế bào,… của chính bệnh nhân SLE [70]. Nghiên cứu của Stohl về cái chết được lập trình của lympho B in vitro cho thấy hiện tượng lympho B bị tiêu hủy qua trung gian lympho T-CD4$^+$ đóng vai trò chính yếu trong việc kiểm soát đáp ứng miễn dịch với các loại kháng nguyên nêu trên. Và sự suy giảm kiểm soát đời sống tế bào theo con đường này có vai trò quan trọng phát sinh các rối loạn tự miễn như ở bệnh nhân SLE [trích dẫn qua 28]. Demaison (1996) sử dụng phương pháp nghiên cứu bán định lượng cấu trúc phân tử của các cặp gen liên quan đến khả năng tiết các IgG từ tế bào B, đã khẳng định sự hoạt hoá lympho B đa dòng được coi là hiện tượng đầu tiên trong chuỗi hoạt động sản xuất tự kháng thể ở bệnh nhân SLE [trích dẫn qua 53].

Cùng với bất thường chức năng, rối loạn miễn dịch thể dịch ở bệnh nhân SLE cũng liên quan đến thay đổi số lượng lympho B [33].

Phạm Thị Huệ (1985), đếm số lượng lympho B bằng kỹ thuật hoa hồng E và cho biết số lượng lympho B ở bệnh nhân SLE không khác biệt so với nhóm chứng ($p>0,05$) [13]. Tuy nhiên, Wenzel J. (2004) nghiên cứu ở 82 bệnh nhân SLE và thấy có một mối liên quan đa dạng giữa sự xuất hiện tự kháng thể với số lượng lympho B. Sử dụng kháng thể đơn dòng, tác giả nhận thấy tất cả mọi bệnh nhân đều bị giảm số lượng lympho B so với người khoẻ mạnh ($p<0,01$). Ông cũng cho biết các tự kháng thể kháng Sm và kháng RNP ở bệnh nhân SLE là nguyên nhân chính, gây giảm số lượng lympho B [144].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trước điều trị, số lượng lympho B-CD19$^+$ ở bệnh nhân SLE nhóm 1 chưa giảm rõ so với người khỏe mạnh (277 ± 202/mm$^3$ so với 387 ± 121/mm$^3$, p>0,05), trong khi số lượng tế bào lympho B-CD19$^+$ ở bệnh nhân SLE nhóm 2 đã giảm nặng, chỉ còn 177±86/mm$^3$, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với người khỏe mạnh (p<0,001).

Sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch, số lượng lympho B-CD19$^+$ ở bệnh nhân SLE được phục hồi khá tốt (464 ± 262/mm$^3$ ở bệnh nhân SLE nhóm 1 và 305 ± 112/mm$^3$ ở bệnh nhân SLE nhóm 2), đều cao hơn đáng kể so với trước điều trị (p<0,01 – 0,001). Nhưng số lượng tế bào này ở bệnh nhân SLE nhóm 2 vẫn còn thấp hơn so với người khỏe mạnh (p<0,05). Như vậy, điều trị ức chế miễn dịch 1 tháng đã giúp làm tăng số lượng lympho B-CD19$^+$ ở bệnh nhân SLE.

#### *4.2.2.5. Số lượng tế bào NK-CD56$^+$*

Tế bào NK cũng tham gia vào đáp ứng miễn dịch ở bệnh nhân SLE. Theo Hahn B.H. (2005), tế bào NK ở bệnh nhân SLE có tác dụng làm tăng tiết IFN-γ và IL-4 [120].

Wenzel J. và cộng sự (2004) cho thấy, tất cả 82 bệnh nhân SLE trong nghiên cứu của ông đều bị giảm số lượng tế bào NK so với người khoẻ mạnh (p<0,01). Tuy nhiên, mức độ giảm lại tuỳ thuộc vào sự có mặt của các tự kháng thể. Tác giả đã chứng minh mối liên quan đa dạng giữa sự xuất hiện tự kháng thể với số lượng tế bào NK [144].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trước điều trị ức chế miễn dịch, số lượng tế bào NK-CD56$^+$ ở cả bệnh nhân SLE nhóm 1và bệnh nhân SLE nhóm 2 đều rất thấp so với người khỏe mạnh (94 ± 70/mm$^3$ và 128 ± 61/mm$^3$ so với 236 ± 56/mm$^3$, p<0,001).

Sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch, số lượng tế bào NK-CD56$^+$ ở cả hai nhóm bệnh nhân (SLE nhóm 1 và SLE nhóm 2) đều đã tăng lên đáng kể so với trước điều trị (182±85/mm$^3$ và 239±95/mm$^3$, p<0,001); trong đó số lượng tế bào NK-CD56$^+$ ở bệnh nhân SLE nhóm 2 đã trở về mức bằng ở người khỏe mạnh, còn ở bệnh nhân SLE nhóm 1 vẫn thấp hơn ở người khỏe mạnh (p<0,05).

## 4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA SỰ BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ CYTOKIN VÀ SỐ LƯỢNG TIỂU QUẦN THỂ TẾ BÀO LYMPHO VỚI CHỈ SỐ HOẠT ĐỘNG BỆNH TRÊN LÂM SÀNG

### 4.3.1. Biểu hiện lâm sàng

Ở bệnh nhân SLE giai đoạn hoạt động, triệu chứng lâm sàng khá đa dạng và thường liên quan đến tình trạng lắng đọng phức hợp miễn dịch tại các tổ chức và cơ quan, cố định bổ thể và hoạt hóa phản ứng viêm [55].

Biểu hiện ở da điển hình là ban hình cánh bướm ở 2 má, sống mũi, có thể lan đến tai. Thường gặp ban sẩn, ban dạng đĩa lan toả ở những vùng tiếp xúc ánh sáng, nhất là khi bệnh vượng lên... Tóc khô, rụng tóc, mảng xanh tím dạng lưới, loét da, loét niêm mạc miệng, ban xuất huyết.... [87],[104]. Viêm khớp cũng thường gặp, có thể gây biến dạng khớp. Ngoài ra có viêm cơ, tổn thương xương, hoại tử xương, đau đầu gối, đau vai... [104].

Biểu hiện huyết học thường gặp là giảm số lượng tế bào máu ngoại vi. Giảm các dòng tế bào máu thường kèm theo các triệu chứng cơ quan khác. Thường gặp thiếu máu do thiếu sắt hay do tan máu [48], [67],[104]. Giảm lympho do hoạt hóa miễn dịch trước điều trị và do dùng thuốc ức chế miễn dịch. Có thể gặp giảm bạch cầu hạt trung tính ở giai đoạn bệnh SLE tiến triển nặng. Giảm tiểu cầu thường gặp hơn, có thể gây xuất huyết [109]. Tình trạng giảm các dòng tế bào máu thường đáp ứng tốt sau điều trị thuốc ức chế miễn dịch.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở 30 bệnh nhân SLE nhóm 3, triệu chứng dát đỏ da thường gặp nhất (96,7%), sau đó là viêm khớp (73,3%), mệt lả (70%), rụng tóc (50%)… Ngoài ra, cũng gặp cả viêm mạch máu, protein niệu, đái máu, loét niêm mạc… Sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch, các triệu chứng như viêm khớp, mệt lả, viêm mạch máu, đái máu,… biến mất. Triệu chứng dát đỏ mới tuy còn tỷ lệ khá cao (63,3%), nhưng đã giảm rõ rệt so với trước điều trị ($p<0,001$). Chỉ còn rụng tóc là chưa cải thiện rõ. Các rối loạn huyết học phổ biến nhất trong nghiên cứu này là tình trạng thiếu máu (63,3%). Ngoài ra, còn gặp giảm bạch cầu (16,7%) và giảm tiểu cầu (13,3%). Các triệu chứng thiếu máu và giảm tiểu cầu đã được cải thiện rõ sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch ($p<0,05$ - 0,001). Riêng tình trạng giảm bạch cầu vẫn chưa hồi phục rõ.

Enass A. Elewa (2014) nghiên cứu 40 bệnh nhân SLE tuổi 17-50 cho thấy các triệu chứng dát đỏ (77,5%), viêm khớp (60%), giảm bạch cầu (22%), giảm tiểu cầu (21%) [95], phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi ($p>0,05$).

### 4.3.2. Đo hoạt tính bệnh bằng điểm số SLEDAI

SLE là bệnh hệ thống, vì vậy để đánh giá hoạt tính của bệnh không thể căn cứ vào các triệu chứng lâm sàng tách biệt. Trong khoảng hơn 3 thập kỷ nay, các hướng nghiên cứu nhằm thiết lập các bộ tiêu chuẩn (thang điểm) đánh giá hoạt tính của SLE đã giới thiệu và áp dụng nhiều bộ tiêu chuẩn. Việc lựa chọn và áp dụng thang điểm nào trong lâm sàng phụ thuộc vào nhiều yếu tố như khả năng thực hiện các kỹ thuật chuyên môn chẩn đoán, khả năng chi trả trong khám chữa bệnh,… Cho đến nay, các thang điểm được sử dụng nhiều là BILAG, SLAM, ECLAM và SLEDAI.

Thang điểm BILAG nhiều thông số đánh giá nhất, bao gồm 86 thông số; độ đặc hiệu và độ nhậy cao nhất nhưng có các thông số khó thực hiện như

bằng chứng tế bào, mô bệnh học viêm phổi, bằng chứng mô bệnh học viêm thận,… do đó khó áp dụng rộng rãi mà chủ yếu được sử dụng trong các nghiên cứu qui mô lớn [56].

Hai thang điểm ECLAM và SLEDAI tuy không nhậy bằng BILAG nhưng dễ áp dụng rộng rãi hơn. Thang điểm SLAM ở mức trung gian nhưng cũng cần bằng chứng tế bào hoặc mô bệnh học chứng tỏ viêm phổi [56].

Đối với thực tế Việt Nam, thang điểm SLEDAI bao gồm 24 thông số, trong đó 16 thông số lâm sàng, 8 thông số xét nghiệm (đều thực hiện được ở Việt Nam hiện nay), do đó dễ áp dụng nhất trong các thang điểm kể trên. Chính vì lý do đó, chúng tôi chọn thang điểm SLEDAI để đánh giá mức độ hoạt động bệnh trên lâm sàng.

Gladman D. D. (2000) tiến hành một nghiên cứu nhằm tìm lời giải cho vấn đề: liệu chỉ số SLEDAI có tương quan với hoạt tính bệnh SLE trên lâm sàng hay không? Ông nhận thấy khi lâm sàng SLE cải thiện, điểm số SLEDAI giảm; khi lâm sàng SLE vượng lên, điểm số SLEDAI tăng thêm. Nếu SLEDAI tăng quá 3 đơn vị tức là bệnh đang vượng lên, và khi SLEDAI giảm quá 3 đơn vị là bệnh đang cải thiện [57].

Formiga F. (1999) theo dõi 100 bệnh nhân SLE trong nhiều năm để tìm hiểu liệu bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nặng khi khởi phát bệnh và bệnh nhân có điểm SLEDAI cao có khó đạt được lui bệnh hơn các bệnh nhân khác hay không. Ông thấy rằng khoảng 24% bệnh nhân SLE lui bệnh về lâm sàng sau thời gian 64 tháng điều trị và không có khác biệt về khả năng đạt lui bệnh giữa hai nhóm. Như vậy, mức độ nặng về lâm sàng có lẽ không ảnh hưởng đến khả năng đáp ứng với điều trị [150].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả phù hợp với tác giả Formiga F. [150]. Trong 30 bệnh nhân SLE nhóm 3 (năm 2011), theo dõi mức

độ lui bệnh trên lâm sàng, chúng tôi nhận thấy 16/30 bệnh nhân đáp ứng tốt, sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch, điểm SLEDAI đạt <3; 14/30 bệnh nhân đáp ứng chưa tốt, sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch, điểm SLEDAI ≥ 3. Tuy nhiên, điểm SLEDAI của hai nhóm bệnh nhân này trước điều trị không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

Cook R. J. (2000) nhận thấy tổn thương thần kinh trung ương, biến đổi ở võng mạc, tổn thương dây thần kinh sọ não, protein niệu, đái mủ, tổn thương màng phổi, sốt, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu có tiên lượng xấu, làm tăng nguy cơ tử vong. Ngược lại, xuất hiện ban sẩn mới và kháng thể kháng ds-DNA là các dấu hiệu tốt, có hiệu quả bảo vệ bệnh nhân SLE [59].

Mirzayan M. J. (2000) cũng cho biết, tốc độ lắng máu tăng, thiếu máu và giảm lympho là những dấu hiệu báo trước đợt tiến triển của SLE [151].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, ở 30 bệnh nhân SLE nhóm 3 trước điều trị (năm 2011), tất cả bệnh nhân nghiên cứu có điểm số SLEDAI > 3, điểm số SLEDAI trung bình là 19,06 ± 7,55 ở nhóm đáp ứng tốt (n=16) và 21,07 ± 5,68 ở nhóm đáp ứng chưa tốt (n=14), không thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

Sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch, 100% bệnh nhân SLE nhóm 3 có chỉ số SLEDAI giảm có ý nghĩa thống kê (p <0,001); trong đó 16/30 bệnh nhân (53,3%) có điểm SLEDAI <3 (0,88 ± 1,02), 14/30 bệnh nhân có điểm số SLEDAI ≥ 3 (5,0 ± 1,88); không có bệnh nhân nào có chỉ số SLEDAI >10.

### 4.3.3. Nồng độ cytokin

Mirzayan M. J. (2000) phân tích các thông số dự báo nguy cơ xuất hiện đợt tiến triển ở bệnh nhân SLE. Theo dõi lâm sàng, xét nghiệm và điểm SLEDAI mỗi lần tái khám cách nhau ba tháng. Điểm SLEDAI sau một năm

được dự báo bởi hiệu giá kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng ds-DNA, tình trạng giảm lympho, thiếu máu và điểm SLEDAI vào thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Nói tóm lại, thiếu máu và giảm lympho là hai thông số báo trước đợt tiến triển bệnh cũng như điểm SLEDAI sau một năm [151].

#### *4.3.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ IL-2 với điểm SLEDAI*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IL-2 giảm thấp trước điều trị (cả nhóm đáp ứng tốt và nhóm đáp ứng chưa tốt) đã tăng lên có ý nghĩa thống kê sau điều trị ($p<0,01$). Tuy nhiên, khi phân tính mối liên quan giữa điểm SLEDAI với nồng độ IL-2, chúng tôi thấy có mối tương quan tuyến tính nhưng không chặt chẽ trước điều trị ($r=0,192$), sau điều trị ức chế miễn dịch 1 tháng ($r=0,03$) và biến đổi nồng độ IL-2 trước và sau điều trị ($r=181$), $p>0,05$.

Sima Sedigh (2014) nghiên cứu mối tương quan giữa nồng độ IL-2 với hoạt tính bệnh ở bệnh nhân SLE. 73 bệnh nhân SLE và 73 người khỏe mạnh được xét nghiệm IL-2 bằng kỹ thuật ELISA. Nồng độ IL-2 từ 15 pg/ml trở lên được coi là dương tính và dưới đó được coi là âm tính. Hoạt tính bệnh được tính theo chỉ số SLEDAI: hoạt tính nhẹ khi điểm $3< SLEDAI \leq 4$; hoạt tính trung bình khi điểm SLEDAI từ 5 đến 9 và hoạt tính mạnh khi điểm $SLEDAI \geq 10$. Kết quả cho thấy nồng độ IL-2 dương tính trong 45,2% bệnh nhân và âm tính trong 54,8%, trong khi nồng độ IL-2 ở nhóm chứng chỉ có 11% dương tính và 89% âm tính. Có mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ IL-2 với tuổi, chiều cao, cân nặng nhưng không rõ mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ IL-2 với điểm số SLEDAI [132]. Tuy nhiên trong phần bàn luận, tác giả có viện dẫn nghiên cứu của El-Shafay (2008) thấy rằng nồng độ IL-2R anpha hòa tan có mối liên quan chặt chẽ với hoạt tính của SLE; Cuadrado M.J. (1993) cũng cho thấy mối liên quan giữa nồng độ IL-2R anpha hòa tan với SLE hoạt tính và không hoạt tính [trích dẫn qua 132].

#### *4.3.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ IL-4 với điểm SLEDAI*

Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng không thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa điểm SLEDAI với nồng độ IL-4 trước điều trị (r=0,258), sau điều trị ức chế miễn dịch 1 tháng (r=0,211), sự biến đổi nồng độ IL-4 trước và sau điều trị (r=0,068).

Enass A. Elewa (2014) nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ IL-4, IFN-γ với điểm số SLEDAI ở 40 bệnh nhân SLE tuổi 17-50, có nhóm đối chứng là 30 người khỏe mạnh tuổi 20-53 cho thấy nồng độ IL-4 biến đổi ở 100% bệnh nhân nghiên cứu, tuy nhiên không có tương quan chặt chẽ với điểm SLEDAI, r= 0,10 [95].

#### *4.3.3.3. Mối liên quan giữa nồng độ IL-6 với điểm SLEDAI*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, không có mối liên quan chặt chẽ giữa điểm số SLEDAI với nồng độ IL-6 trước điều trị (r= 0,152), sau điều trị ức chế miễn dịch 1 tháng (r=0,127), sự biến đổi nồng độ IL-6 giữa trước và sau điều trị ức chế miễn dịch 1 tháng (r=0,03).

Davas E. M. (1999) sử dụng kỹ thuật ELISA để định lượng IL-6, TNF-α, thụ thể hoà tan p55 và thụ thể hoà tan p75 của TNF-α, thụ thể hoà tan IL-2α trong huyết thanh bệnh nhân SLE thể không hoạt động và thể hoạt động. Kết quả cho thấy nồng độ các cytokin ở bệnh nhân thể hoạt động cao hơn đáng kể so với thể không hoạt động; nồng độ TNF-α ở bệnh nhân thể không hoạt động cao hơn so với người bình thường (p đều nhỏ hơn 0,001). Nồng độ TNF-α, thụ thể hoà tan p55 và p75 của TNF-α, thụ thể hoà tan IL-2α tương quan mật thiết với thang điểm SLEDAI và ECLAM, với nồng độ kháng thể kháng ds- DNA, bổ thể C3, C4 và CH50. Nồng độ các thụ thể p55 của TNF-α, p75 của TNF-α, IL-2α hoà tan trong huyết thanh ở bệnh nhân SLE có viêm thận tăng cao trước điều trị và giảm rõ sau 6 tháng điều trị hiệu quả. Xu hướng

này cũng được thấy qua phân tích thang điểm SLEDAI, ECLAM và đo hiệu giá kháng thể kháng ds- DNA. Các thụ thể cytokin hoà tan nhạy hơn hoạt tính bổ thể trong việc đánh giá đáp ứng điều trị SLE [65].

Grondal G. (2000) tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ các yếu tố liên quan đến sản xuất cytokin như kháng thể kháng ds-DNA, khả năng sản xuất cytokin và nồng độ cytokin huyết thanh với hoạt tính lâm sàng ở 52 bệnh nhân SLE. Hoạt tính bệnh được đo bằng cả 2 hệ thống SLAM và SLEDAI. Khả năng sản xuất cytokin (IFN-γ, IL-4, IL-6 và IL-10) được đo bằng kỹ thuật ELISPOT trên tế bào đơn nhân máu ngoại vi bệnh nhân mới được phân lập, không được kích thích hoặc được kích thích phân bào bằng PHA. Nồng độ IL-10 được đo bằng kỹ thuật ELISA; nồng độ IL-6 được đo bằng kỹ thuật phân tích sinh học còn nồng độ kháng thể kháng ds-DNA được đo bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang. Kết quả nghiên cứu cho thấy ở bệnh nhân SLE, tỷ lệ tế bào sản xuất IL-10 và IL-6 tự phát hoặc sau khi kích thích bằng PHA tăng cao so với người bình thường. Nồng độ IL-10 và IL-6 trong huyết thanh bệnh nhân cũng tăng rất cao ($p< 0,001$) và tương quan rõ với hiệu giá kháng thể kháng ds- DNA. Tuy nhiên, không thấy có tương quan đáng kể nào giữa hoạt tính bệnh hay đặc điểm lâm sàng với khả năng sản xuất cytokin, hiệu giá các cytokin này trong huyết thanh [110]. Có lẽ hoạt tính bệnh chịu tác động của nhiều yếu tố khác hoặc các cytokin khác ngoài IL-10 và IL-6.

#### *4.3.3.4. Mối liên quan giữa nồng độ TNF-α với điểm SLEDAI*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có mối liên hệ chặt chẽ giữa điểm SLEDAI với nồng độ TNF-α ở bệnh nhân SLE trước điều trị ($r=0,117$), sau điều trị ức chế miễn dịch 1 tháng ($r=0,169$), sự biến đổi nồng độ TNF-α trước và sau điều trị ức chế miễn dịch 1 tháng ($r=0,147$).

Sabryl A.A. (2005) nghiên cứu nồng độ TNF-α ở bệnh nhân SLE có viêm thận và tìm hiểu mối liên quan với tiến triển bệnh. Kết quả cho thấy

nồng độTNF-α là 766,95 ± 357,82 ρg/ml ở bệnh nhân SLE đang hoạt động, 314,01 ± 100,87ρg/ml ở bệnh nhân thể không hoạt động (p<0,01) và 172,7 ± 39,19 ρg/ml ở người khỏe mạnh. Có tương quan giữa nồng độTNF-α với chỉ số SLEDAI, r = 0,74. Như vậy, nồng độ TNF-α là một thông số có giá trị cho hoạt tính của bệnh SLE. Đây có thể là thông số độc lập hữu ích để tiên đoán hoạt tính của bệnh và phân biệt giữa người khỏe mạnh với bệnh nhân SLE [trích dẫn qua 152].

Theo Corinna E. W (2012), có mối liên quan giữa nồng độ TNF-α, biểu hiện lâm sàng, hiệu giá kháng thể với nồng độ IFN-α. Khảo sát nồng độ TNF-α và IFN-α ở 653 bệnh nhân SLE, tác giả thấy rằng nồng độ TNF-α ở bệnh nhân SLE cao hơn đáng kể so với người khỏe mạnh (p<0,01). Nồng độ TNF-α tương quan thuận với nồng độ IFN-α. Nồng độ TNF-α không liên quan với kháng thể, lâm sàng hoặc tuổi [trích dẫn qua 76].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có tương quan thuận giữa điểm số SLEDAI với nồng độ TNF-α nhưng có thể do cỡ mẫu còn hạn chế hoặc do điểm số SLEDAI trong nhóm nghiên cứu thấp nên chưa biểu hiện rõ mức độ tương quan chặt chẽ như kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài.

#### *4.3.3.5. Mối liên quan giữa nồng độ IFN-γ với điểm SLEDAI*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối tương quan thuận nhưng không chặt chẽ giữa điểm SLEDAI với nồng độ INF-γ trước điều trị (r=0,04), sau điều trị ức chế miễn dịch 1 tháng (r=0,113), sự biến đổi trước và sau điều trị ức chế miễn dịch 1 tháng (r=0,107).

Masayoshi Harigai (2016) khảo sát mối liên quan giữa các cytokin với hoạt tính lâm sàng của bệnh nhân bằng cách theo dõi dọc qua các giai đoạn bệnh khác nhau dựa trên thang điểm SLEDAI. IFN-γ được định lượng bằng

kỹ thuật ELISA. Hoạt tính yếu tố cảm ứng sản xuất IFN-γ nội sinh được đo bằng khả năng của huyết thanh bệnh nhân cảm ứng sản xuất IFN-γ qua nuôi cấy tế bào đơn nhân máu ngoại vi bình thường. Ở bệnh nhân SLE, nồng độ IFN-γ huyết thanh và hoạt tính yếu tố cảm ứng sản xuất IFN-γ nội sinh đều tăng cao khi xuất hiện vượng bệnh. Nồng độ IFN-γ tương quan thuận với điểm số SLEDAI, nồng độ kháng thể kháng ds- DNA và mức độ tổn thương cơ quan, tương quan nghịch với nồng độ bổ thể C1q, C3 và số lượng bạch cầu. Có lẽ sự hoạt hóa IFN type II có vai trò quan trọng trong bệnh sinh và tiến triển bệnh [153].

Khi phân tích sự biến đổi của các cytokin giữa nhóm đáp ứng tốt với điều trị (điểm SLEDAI sau 1 tháng điều trị đạt <3), và nhóm đáp ứng chưa tốt với điều trị (điểm SLEDAI sau 1 tháng điều trị còn ≥3), chúng tôi không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ cytokin giữa hai nhóm; mặt khác cả hai nhóm đều có đặc điểm chung là có sự điều chỉnh nồng độ cytokin sau điều trị về phía bình thường, trong đó nhiều bệnh nhân đã có nồng độ cytokin trong giới hạn bình thường.

Có thể do cỡ mẫu nghiên cứu hạn chế (n=30), thời gian nghiên cứu ngắn (điều trị ức chế miễn dịch 1 tháng), khi phân tích mối tương quan đơn lẻ với từng cytokin (đơn biến), chúng tôi không thấy mối tương quan chặt chẽ. Khi phân tích mối liên quan giữa điểm số SLEDAI với các cytokin nghiên cứu (đa biến) chúng tôi thấy hệ số tương quan lớn hơn khi phân tích đơn biến nhưng cũng không đạt mức tương quan chặt chẽ, p>0,05.

Tham khảo các nghiên cứu nêu trên và y văn về bệnh sinh của SLE, đối chiếu với kết quả nghiên cứu, chúng tôi nghĩ rằng cần có một nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, thời gian dài hơn để xem xét mối liên hệ này.

### 4.3.4. Số lượng tiểu quần thể tế bào lympho

Điểm mấu chốt trong cơ chế bệnh sinh của SLE là rối loạn miễn dịch, trong đó tế bào lympho có vai trò quan trọng. Việc tổng hợp và tiết các tự kháng thể ở bệnh nhân SLE được điều chỉnh bởi tương tác của lympho T-$CD4^+$, T-$CD8^+$ và lympho T âm tính kép (CD4-, CD8-) với lympho B. Do đó, các tế bào bình thường ức chế hoạt hoá lympho B như lympho T ức chế (CD8+) và tế bào NK sẽ bị thiếu hụt hoạt tính ức chế. Người ta thấy rằng lympho T-$CD8^+$ và tế bào NK ở bệnh nhân SLE hoạt tính thường không có khả năng điều hoà theo hướng giảm việc tổng hợp globulin miễn dịch đa dòng và sản xuất tự kháng thể. Chức năng lympho T ức chế $CD8^+$ bị suy giảm ở bệnh nhân SLE hoạt tính [2],[3],[8],[26].

Formiga F. (1999) theo dõi 100 bệnh nhân SLE trong nhiều năm để tìm hiểu liệu bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nặng khi khởi phát bệnh và bệnh nhân có thang điểm SLEDAI cao có khó đạt được lui bệnh hơn các bệnh nhân khác hay không. Ông thấy rằng khoảng 24% bệnh nhân SLE lui bệnh về lâm sàng sau khoảng 64 tháng điều trị và không có khác biệt về khả năng đạt lui bệnh giữa nhóm bệnh nhân có điểm số SLEDAI cao và nhóm điểm số SLEDAI thấp. Như vậy, độ nặng về lâm sàng có lẽ không ảnh hưởng đến khả năng đáp ứng với điều trị [105].

Cook R. J. (2000) tìm hiểu nguy cơ tử vong sớm ở bệnh nhân SLE dựa trên phân tích các chỉ điểm lâm sàng phụ thuộc thời gian của thang điểm SLEDAI. Theo dõi trên 800 bệnh nhân trong thời gian 6 năm rưỡi cho thấy, tổn thương thần kinh trung ương, biến đổi ở võng mạc, tổn thương các dây thần kinh sọ não, protein niệu, đái mủ, tổn thương màng phổi, sốt, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu là các dấu hiệu tiên lượng xấu, làm tăng nguy cơ tử

vong. Ngược lại, xuất hiện ban sẩn mới và kháng thể kháng ds-DNA là các dấu hiệu tốt, có hiệu quả bảo vệ bệnh nhân [59].

Toubi E.(2006) đã nghiên cứu yếu tố hoạt hoá lympho B (B-lymphocyte-activating factor-BLAF) ở 29 bệnh nhân SLE có điểm SLEDAI trong khoảng 5-10, được điều trị bằng quinacrine, hydroxychloroquine cho thấy BLAF tăng cao ở bệnh nhân trước điều trị so với người bình thường ($p< 0,001$) và giảm đáng kể sau điều trị (lui bệnh) với $p< 0,001$ [154]. Goddard G. Z. và Shoenfeld Y. (2004) sử dụng kháng thể chống BLyS AB (Lymphostat-B) điều trị cho 245 bệnh nhân SLE cho thấy nồng độ BLyS trong huyết tương biến đổi thuận chiều với điểm SLEDAI và hiệu giá kháng thể chống ds-DNA[103]. Đây chính là những bằng chứng về vai trò lympho B trong cơ chế bệnh sinh SLE và cũng là một hướng đi mới trong điều trị SLE.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sau điều trị ức chế miễn dịch 1 tháng, số lượng lympho T-$CD3^+$, lympho T-$CD4^+$ và tế bào NK-$CD56^+$ tăng. Ở những bệnh nhân đáp ứng chưa tốt, số lượng lympho B-CD19 tăng lên.

Phân tích mối liên quan (đơn biến) giữa điểm SLEDAI với mỗi tiểu quần thể tế bào lympho (T-$CD3^+$, T-$CD4^+$, T-$CD8^+$, B-$CD19^+$, NK-$CD56^+$), chúng tôi chưa tìm thấy mối tương quan chặt chẽ giữa chỉ số SLEDAI với số lượng mỗi tiểu quần thể tế bào lympho.

Tuy nhiên, phân tích tương quan giữa chỉ số SLEDAI với số lượng các tiểu quần thể tế bào lympho (T-$CD3^+$, T-$CD4^+$, T-$CD8^+$, B-$CD19^+$, NK-$CD56^+$); với sự thay đổi số lượng các tiểu quần thể tế bào lympho giữa trước và sau điều trị (đa biến) cho thấy có tương quan thuận, tương đối chặt chẽ giữa điểm số SLEDAI với các tiểu quần thể tế bào lympho trước điều trị ($r=0,37$, $p<0,001$) và với sự thay đổi số lượng các tiểu quần thể tế bào lympho giữa trước và sau điều trị ($r=0,45$, $p<0,001$).

Tóm lại, nghiên cứu sự biến đổi của các cytokin (IL-2, IL-4, IL-6, TNF-α, IFN-γ); số lượng tiểu quần thể  tế bào lympho (T-$CD3^+$, T-$CD4^+$, T-$CD8^+$, B-$CD19^+$ và NK-$CD56^+$) trước và sau điều trị ức chế miễn dịch ở bệnh nhân SLE cho thấy có sự biến đổi đa dạng các thông số miễn dịch trước điều trị; những bất thường này được điều chỉnh về bình thường hoặc gần bình thường sau điều trị 1 tháng. Điểm số SLEDAI có mối liên quan tuyến tính (đa biến) với các thông số miễn dịch, trong đó mối liên quan với tiểu quần thể lympho được thể hiện rõ hơn.

# KẾT LUẬN

## 1. Sự thay đổi nồng độ các cytokin (IL-2, IL-4, TNF-α, IFN-γ) và số lượng tế bào lympho T-CD3$^+$, T-CD4$^+$, T-CD8$^+$, B-CD19$^+$, NK-CD56$^+$ trước và sau điều trị ở bệnh nhân luput ban đỏ hệ thống

### *1.1. Nồng độ các cytokin*

+ Trước điều trị, nồng độ IL-2 ở bệnh nhân thấp hơn, trong khi nồng độ IL-4, TNF-α và IFN-γ cao hơn so với người khỏe mạnh (p< 0,05- 0,001); Nồng độ IL-2 ở bệnh nhân SLE không viêm thận thấp hơn ở bệnh nhân SLE có viêm thận, ngược lại với nồng độ IFN-γ (p<0,05- 0,1);

+ Sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch, nồng độ IL-2 ở bệnh nhân SLE tăng lên (p<0,001), trong đó 96,66% bệnh nhân SLE không viêm thận và 73,33% bệnh nhân SLE có viêm thận có tăng IL-2, nhưng vẫn thấp hơn so với người khỏe mạnh (p<0,001) ; Nồng độ IFN-γ ở bệnh nhân SLE không viêm thận giảm (p<0,05) nhưng vẫn cao hơn so với bệnh nhân SLE có viêm thận (p<0,05); nồng độ IL-4, TNF-α và IFN-γ ở bệnh nhân SLE có viêm thận giảm (p<0,05-0,001), nhưng vẫn cao hơn với người khỏe mạnh (p<0,01- 0,001);

### *1.2. Số lượng tiểu quần thể tế bào lympho*

+ Trước điều trị, số lượng lympho T-CD4$^+$ và NK-CD56$^+$ ở cả 2 nhóm bệnh nhân SLE đều thấp hơn so với người khỏe mạnh (p<0,001). Số lượng lympho T-CD3$^+$, T-CD8$^+$ và B-CD19$^+$ ở bệnh nhân SLE có viêm thận thấp hơn so với người khỏe mạnh (p<0,001). Số lượng lympho T-CD3$^+$, T-CD8$^+$ và B-CD19$^+$ ở bệnh nhân SLE có viêm thận thấp hơn so với bệnh nhân SLE không viêm thận (p< 0,05- 0,001);

+ Sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch, số lượng lympho T-CD3$^+$, T-CD4$^+$, T-CD8$^+$, B-CD19$^+$ và NK-CD56$^+$ ở bệnh nhân SLE tăng (p<0,01-

0,001); trong đó 90% bệnh nhân SLE không viêm thận tăng lympho T-$CD4^+$, 100% bệnh nhân SLE có viêm thận tăng lympho T-$CD4^+$ và T-$CD8^+$.

## 2. Mối liên quan giữa biến đổi nồng độ của một số cytokin và số lượng tiểu quần thể lympho với chỉ số hoạt động bệnh trên lâm

### *2.1. Hoạt tính bệnh*

+ Sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch, phần lớn các triệu chứng lâm sàng và huyết học tăng có ý nghĩa so với trước điều trị hoặc đạt mức bình thường ($p < 0,05 - 0,001$);

+ 100% bệnh nhân SLE không viêm thận có chỉ số SLEDAI giảm sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch, chỉ số SLEDAI<10; trong đó 53,3% có SLEDAI <3.

### *2.2. Mối liên quan giữa thay đổi nồng độ của một số cytokin và số lượng tiểu quần thể tế bào lympho với chỉ số hoạt động bệnh trên lâm sàng*

+ Ở cả bệnh nhân đáp ứng tốt và đáp ứng chưa tốt, đều thấy nồng độ IL-2 tăng, trong khi nồng độ các cytokin IL-4, IL-6, TNF-α, và IFN-γ giảm có ý nghĩa ($p < 0,05 - 0,001$); số lượng lympho T-$CD3^+$, T-$CD4^+$ và NK-$CD56^+$ tăng có ý nghĩa sau điều trị ($p < 0,01 – 0,001$);

+ Ở bệnh nhân đáp ứng chưa tốt, số lượng lympho B-$CD19^+$ tăng có ý nghĩa sau điều trị ($p<0,01 – 0,001$).

+ Chưa thấy tương quan chặt chẽ giữa điểm số SLEDAI với nồng độ các cytokin, số lượng các tiểu quần thể lympho; nhưng đã thấy tương quan thuận, chặt chẽ giữa điểm SLEDAI với sự thay đổi số lượng các tiểu quần thể lympho sau điều trị ($r=0,45$, $p<0,001$).

# KIẾN NGHỊ

Kết quả nghiên cứu cho thấy những thay đổi nồng độ các cytokin và số lượng tiểu quần thể tế bào lympho sau 1 tháng điều trị ức chế miễn dịch, có liên quan với tiến triển bệnh. Cần có các nghiên cứu lớn hơn với thời gian dài hơn để thấy được rõ hơn liên quan giữa các thông số miễn dịch với tiến triển lâm sàng của bệnh nhân SLE, góp phần hướng dẫn theo dõi và điều trị có hiệu quả.

# DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ

1 **Nguyễn Thị Thảo, Trần Hậu Khang, Văn Đình Hoa** (2012), *Nghiên cứu sự thay đổi số lượng các tế bào miễn dịch ở bệnh nhân luput ban đỏ hệ thống biểu hiện chủ yếu ở da,* YHTH, 848(11) tr. 48-52.

2 **Nguyễn Thị Thảo, Trần Hậu Khang, Văn Đình Hoa** (2012), *Nghiên cứu sự thay đổi hàm lượng cytokin IL-2 và IL-4 ở bệnh nhân luput ban đỏ hệ thống*, YHTH, 855(12) tr. 138-142.

# TÀI LIỆU THAM KHẢO


1 Bộ môn Da liễu Đại học Y Hà Nội (1992), *Bệnh Da liễu*, NXB Y học, tr. 107-17.

2 Bevra H.H. (1998), Systemic lupus erythematosus, *Harrison's principles of internal medicine,*14th ed., pp. 1874-80.

3 Marian W. R. (1976), *Systemic lupus erythematosus,* Harvard university press, 1976, pp.1-13.

4 Fernando M.M.A. and Isenberg A.(2005), *How to monitor SLE in routine clinical practice,* An. Rheum. Dis., 64, pp. 524-7.

5 Gladman D. D., Urowitz M. B. (1998), *Systemic lupus erythematosus,* Rheumatology, 2nd ed., Mosby, 7, pp. 1.1- 8.24.

6 Hahn B. H. (2001), Pathogenesis of systemic lupus erythematosus, *Kelley's Texbook of Rheumatology,* 6th ed., W.B. Saunders company, pp.1089-104.

7 Hahn B. H. (2001), Management of systemic lupus erythematosus, *Kelley's Texbook of Rheumatology*, 6th ed., W.B. Saunders company, pp. 1125-43.

8 Laura C. W., Lee T. N. (2001), *Update on systemic glucocorticosteroids in dermatology,* Derm. Clin., Vol. 19, No 1, 01-2001, pp. 17-23.

9 Sheldon P. B., Dodi S. (1977), *Lupus: The body against itself,* Doubleday & company, INC., New York, pp. 20-41.

10 Đỗ Kháng Chiến (1988), *Những kết quả bước đầu nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và miễn dịch trong viêm cầu thận luput,* Luận án PTS Y học, đại học Y Hà Nội.

11 Lê Kinh Duệ, Hoàng Thị Chỉ (1971), *Nghiên cứu KTKN trong bệnh luput đỏ bằng miễn dịch tổ chức học huỳnh quang: Kỹ thuật phát hiện và giá trị của KTKN,* Nội san Da liễu, (2), tr.1-8.

12 Lê Kinh Duệ, Nguyễn Nguyên (1973),*Vài nhận xét về lâm sàng và biến đổi sinh vật trong bệnh luput đỏ,* Tóm tắt CTNCKH bệnh viện Bạch Mai.

13 Phạm Thị Huệ, Phạm Thị Vân, Trần Bích Hạnh (1988), *Một số đặc điểm miễn dịch tế bào trong bệnh luput ban đỏ hệ thống,* Nội khoa, (1), tr. 7-9.

14 Nguyễn Thị Lai (1985), *Đặc điểm lâm sàng và sinh học qua 50 trường hợp luput ban đỏ ở Viện Da liễu trung ương,* Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú bệnh viện chuyên ngành Da liễu, Hà Nội.

15 Đỗ Thị Liệu, Đinh Thị Kim Dung, Lê Đình Roanh và cs. (1996), *Nghiên cứu tìm một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng biểu hiện đợt kịch phát của viêm cầu thận luput,* CTNCKH Bệnh viện Bạch Mai 1995-1996, NXBYH, (1),tr. 286-90.

16 Đỗ Trung Phấn, Lê Kinh Duệ và cs. (1980), *T ức chế trong bệnh Luput ban đỏ rải rác,* Nội san Da liễu, tr. 47-54.

17 Nguyễn Xuân Sơn (1995), *Nghiên cứu lâm sàng và điều trị bệnh luput đỏ hệ thống tại bệnh viện Việt Tiệp (Hải Phòng) từ năm 1975 - 1994*, Luận án PTS Y học, đại học Y Hà Nội.

18 Nguyễn Thị Thảo (1998), *Một số biến đổi miễn dịch và huyết học ở các bệnh nhân luput đỏ hệ thống được điều trị tại viện Da liễu Việt Nam*, Luận văn thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.

19 Nguyễn Quốc Tuấn (1991), *Góp phần nghiên cứu các kháng thể kháng chuỗi kép DNA, các thành phần kháng nguyên nhân và mối liên quan của chúng với một số biểu hiện lâm sàng ở bệnh nhân luput đỏ hệ thống,* Luận án PTS Y học, đại học Y Hà Nội.

20 George Bertsias, Ricard Cervera, Dimitrios T. Boumpas (2012), *Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and clinical features*. EULAR Textbook on Rheumatic diseases: pp476-505.

21 Chi Chiu Mok (2012), Understanding lupus nephritis: *diagnosis, management, and treatment options*.International Journal of Women's Health 4: pp. 213–22.

22 G.K.W. Lam, M. Petri (2005), *Assessment of systemic lupus erythematosus*. Clinical and experimental rheumatology: S120-32.

23 Carmen Avrămescu, V. Biciuscă, T. Dăianu, et al. (2010), *Cytokine panel and histopathological aspects in the systemic lupus erythematosus*. Romanian J. Morphology and Embryology, 51(4), pp.633-40.

24 Gerald B. Appel (2012). *New and future therapies for lupus nephritis*. Clev. Clin. J. Med, vol. 79, No.2.

25 Jorgensen T.N., Gubbels M.R., Kotzin B.L. (2004), *New insights into disease pathogenesis from mouse lupus genetics*, Curr. Opin. Immunol., 16(6), pp. 787-93.

26 Michelle P. (2000), *Systemic Lupus Erythematosus, Hopkins lupus cohort*, Rheum. Dis. Clin. North Am., Vol. 26, No 2, 05-2000, pp. 872-9.

27 Phạm Đăng Khoa (2005), Phương pháp nghiên cứu và một số hiểu biết về tính đa hình thái của các gien nhạy cảm, *Chuyên đề tiến sĩ Y học*, Đại học Y Hà Nội.

28 Robson M.G., Walport M.J. (2001), *Pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE)*, Clin. Exp. Allergy 31, pp. 678-85.

29 OrtegaLM, SchultzDR, LenzO et al (2010): Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus* 19, 557–574.

30 Bae S.C., Hashimoto H., Karison E. W., et al. (2001), *Variable effects of social support by race, economic status, and disease activity in SLE*. Journ. Rheum., 28(6), pp.1245-51.

31 Jo Ann A. H. (2001), Lupus erythematosus, *Conn's current Therapy*, pp. 817-8.

32 John H. Klippel (1998), *Systemic lupus erythematosus: Management,* Rheumatology, 2nd ed., Mosby, 7.1-7.3.

33 Anolik J., Sanz I. (2004), *B cells in human and murine systemic lupus erythematosus,* Curr. Opin. Rheum., 16(5), pp. 505-12.

34 Converso M., Bertero M. T., Vallario A., et al (2000),*Analysis of T-cell clones in systemic lupus erythematosus,* Haematologica, 85(2), pp.118-23.

35 De Heer E., Aaldering L,. Florquin S. (1999), *T cell subsets in experimental lupus nephritis: modulation by bacterial superantigen,* Nephrol. Dial. Transplant.,14 Suppl., 1, pp.14-6.

36 Filaci G., Bacilieri S., Fravega M., et al (2001), *Impairment of CD8+ T suppressor cell funtion in patients with active systemic lupus erythematosus,* Journ. Immunol., 166(10), pp. 6452-7.

37 Kind P., Lipsky P. E., Sontheimer R. D. (1986), *Circulating T- and B-cell abnormalities in cutaneous lupus erythematosus,* Journ. Invest. Dermatol., 86(3), pp. 235-9.

38 Kita Y., Kuroda K., Mimori T. (1998), *T cell receptor clonotypes in skin lesions from patients with SLE,* Journ. Invest. Dermatol., 110(1), pp. 41-6.

39 Mok C.C., Lau C.S. (2003), *Pathogenesis of systemic lupus erythematosus,* Journ. Clin. Pathol., 56, pp. 481-90.

40 Owen Chan, Mark J. Shlomchik. (1999), *A new role for B cells in systemic autoimmunity: B cells promote spontaneous T.* Journ. Immunol., 160, pp. 51-9.

41 Ohtsuka K., Gray J. D., Quismorio F. P. Jr., et al (1999), *Cytokine-mediated down-regulation of B cell activity in SLE: effects of IL-2 and transforming growth factor-beta,* Lupus, 8(2), pp. 95-102.

42 Tsubata T. (2005), *B cell abnormality and autoimmune disorders,* Autoimmunity, 38(5), pp. 331-7.

43 Anolik J.H., Aringer M., (2005), *New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies,* Best Pract. Res. Clin. Rheumatol., 19(5), pp. 859-78.

44 Sherer Y., Gorstein A., Fritzler M.J., Shoenfeld Y. (2004), *Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients,* Semin Arth. Rheumatol., 2004 Oct;34(2), p. 501-37.

45 Tang S., Lui S.L., Lai K.N. (2005), *Pathogenesis of lupus nephritis: An update,* Nephrol. 10, pp. 174-9.

46 Tyrrell-Price J., Lydyard P. M., Isenberg D. A. (2001), *The effect of IL-10 and of IL-12 on the in vitro production of anti-double-stranded DNA antibodies from patients with SLE,* Clin. Exp. Immunol., 124(1), pp. 118-25.

47 Gerald B. Appel (2012): *New and future therapies for lupus nephritis.* Cleveland Clinic Journal of Medicine Volume 79 Number 2 February: 134- 40.

48 Chen M., Zhao M.H., Zhang Y., Wang H. (2004), *Antineutrophil autoantibodies and their target antigens in systemic lupus erythematosus*,Lupus, 13(8), pp. 584-9.

49 Claudy A.L., Touraine J.I., Alarrio A. (1979), *Disease activity in systemic lupus erythematosus value of laboratory criteria,* Clin. Exp. Dermatol. 4, pp. 435-42.

50 Conti F., Alessandri C., Bompane D., and al. (2004), *Autoantibody Profile in Systemic Lupus Erythematosus With Psychiatric Manifestations: A Role for Anti-Endothelial-Cell Antibodies,* Arth**.** Res**.** Ther**.** 6(4):R366-R372**.**

51 Reeves G.E.M. (2004), *Update on the immunology, diagnosis and management of systemic lupus erythematosus,* Intern. Med. Journ. 34, pp. 338-47.

52 Sheriff A., Gaipl U.S., Voll R.E., et al. (2004), *Apoptosis and systemic lupus erythematosus,* Rheum. Dis. Clin. North Am., 30(3), pp. 505-27.

53 Sumeet A. (2004), *Lupus nephritis: An update on pathogenesis,* Journ. Indian Rheum. Assoc., 12, pp. 11-15.

54 Tsao B.P. (2004), *Update on human systemic lupus erythematosus genetics,* Curr. Opin. Rheumatol., 16(5), pp. 513-21.

55 Callen J.P. (2004), *Update on the management of cutaneous lupus erythematosus,* Bri. Journ. Dermatol. 151, pp. 731-6.

56 Juanita Romero-Diaz, David Isenberg, Rosalind Ramsey-Goldman (2011), *Measures of adult systemic lupus erythematosus: Update version of British Isles Lupus Assessement 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, Vol.63,Issue Supplement S11, Movember 2011, pp.S37-S46.

57 Jamal Mikdashi and Ola Nived (2015): *Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: The challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical reseach.* Arthritis Research & Therapy 17:183

58 Gladman D. D. (2000), *Accurately describing changes in disease activity in systemic lupus erythematosus,* Journ. Rheum., 27(2), pp. 377-9.

59 Cook R. J. (2000), *Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity,* Journ. Rheum., 27(8), pp.1892-5.

60 Thada P. (1990), *Dermatological changes and treatment of SLE,* Medical forum, The Medicine group [UK], pp. 8-15.

61 Alarcon-Segovia D. (2001), *The future of treatment for systemic lupus erythematosus,* Isr. Med. Assoc. Journ., 3(2), pp.127-30.

62 Crispin J. C., Alcocer-Varela J. (1998), *Interleukin-2 and systemic lupus erythematosus-fifteen years later,* Lupus, 7(4), pp. 214-22.

63 Cross J. T., Benton H. P. (1999), *The roles of IL-6 and IL-10 in B cell hyperactivity in SLE,* Inflamm. Res., 48(5), pp. 255-61.

64 Csiszar A., Nagy G., Gergely P. (2000), *Increased IFN-γ, IL-10 and decreased IL-4 mRNA expression in PBMC from patients with SLE,* Clin. Exp. Immunol., 122(3), pp. 464-70.

65 Davas E. M., Tsirogianni A., Kappou I., (1999), *Serum IL-6, TNF anpha, p55sr TNF anpha, p75sr TNF anpha, sr Il-2 anpha levels and disease activity in SLE,* Clin. Rheum., 18(1), pp. 17-22.

66 Gaye C., Nancy E.L. (2000), *Steroid-induced osteoporosis in systemic lupus erythematosus*, Rheum. Dis. Clin. North. Am., Vol. 26, No 2, 05-2000, pp. 374-9.

67 Ginzler E. M., Moldovan I., (2004), *Systemic Lupus Erythematosus Trials: Successes and Issues*,Curr. Opin. Rheumatol. 16(5), pp. 499-504,

68 Mercadal L., Deray G. (2004), *Lupus nephritis: a revew of the current pharmacological treatments,* Exp. Opin. Pharmacol, 5(11), pp. 2263-77.

69 Ortmann R.A., Klippel J.H. (2000), *Update on cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus*, Rheum. Dis. Clin. North. Am., 26(2), pp. 363-75.

70 Vibeke S. (2000), *New therapies for systemic lupus erythematosus,* Rheum. Dis. Clin. North Am., Vol. 26, No 2, 05-2000, pp. 327-32.

71 Piette J. C. (1998), *Traitement du lupus érythémateux systémique,* La revue du praticien (Paris) 48, pp. 643-47.

72 ParkerB.J. and BruceI.N (2007), High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus, *Lupus*16, pp.387-93.

73 Callen J.P. (2001), *Therapy of cutaneous lupus erythematosus*, Derm. Therapy, 14, pp. 61-9.

74 Austin H.A., Balow J.E. (2000), *Treatment of lupus nephritis,* Semin Nephrol, 20(3), pp. 265-76.

75 Francisco F., Francisco A. K. (2000), *Other novel immunosuppressants*, Derm. Clin., Vol. 18, No 3, 07-2000.

76 Annegret Kuhn, Gisela Bonsmann, Hans-Joachim Anders, et al (2015), *The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus.* Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int; 112: pp. 423–32.

77 Diasio R. B., LoBuglio A. E. (1996), *Immunomodulators: Immunosuppressive agents and immunostimulants,* **C**lin. Pharmacol.,pp. 1291-308.

78 Golblatt F. and Isenbẻg D.A. (2005), New therapies for systemic lupus erythematosus, Review, Clin. & Exp. Immunol., Vol.140, Iss. 2, pp.205-8.

79 Brink I., Thiele B., Burmester G. R. et al (1999), *Effects of anti-CD4 antibodies on the release of Il-6 and TNF anpha in whole blood samples from patients with SLE.*Lupus, 8(9), pp. 723-30.

80 Briggs W.A., Choi M.J., Scheel P.J. Jr. (1998), *Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease,* Am. Journ. Kidney Dis.,31, pp. 213-7.

81 Corna D., Morigi M., Facchinetti D., Bertani T., Zoja C., Remuzzi G., (1997), *Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease*, Kidney Int.,51, pp.1583-9.

82 Chan T.M. (2000), *Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis*, N. Eng. Journ. Med., 343, pp. 1156-62.

83 Kingdon E. J., Mclean A. G., Psimenou E., et al. (2001), The safety and efficacy of MMF in lupus nephritis: a pilot study. *Lupus;* 10(9): 606-611.

84 Contreras G., Pardo V., Leclercq B., et al (2004), Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N. Engl. J. Med*, 350:971-980.

85 A. van Tellingen, A.E. Voskuyl, M.G. Vervloet, et al (2012), *Dutch guidelines for diagnosis and therapy of proliferative lupus nephritis.* The Netherland Journal of Medicine, vol. 70, No 4: pp.19- 206.

86 Bagavant H., Deshmukh U.S., Gaskin F., Fu S.M. (2004), *Lupus glomerulonephritis revisited 2004: Autoimmunity and end-organ damage,* Scan. Journ. Immunol. 60, pp. 52-63.

87 Edworthy S.M. (2001), Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus,***K****elley's Texbook of Rheumatology*, 6th ed., W.B. Saunders company, pp. 1105-23.

88 Nagy G., Pallinger E., Antal-Szalmas P. (2000), *Measurement of intracellular IFN γ and IL-4 in whole blood T lymphocytes from patients with SLE,* Immunol. Lett., 74(3), pp. 207-10.

89 Capper E.R., Maskill J.K., Gordon C., Blakemore A.I. (2004), *Interleukin (IL)-10, IL-1ra and IL-12 profiles in active and quiescent systemic lupus erythematosus: could longitudinal studies reveal patient subgroups of differing pathology?*, Clin. Exp. Immunol., 138(2), pp. 348-56.

90 Nakajima A., Hirose S., Yagita H., et al (1997), *Role of IL-4 and IL-12 in the developmant of lupus in IZB/w F1 mice,* Journ. Immunol., 158(3), pp. 1466-72.

91 Solomou E. E., Juang Y. T., Gourley M. F. (2001), *Molecular basis of deficient IL-2 production in T cells from patients with SLE,* Journ. Immunol., 166(6), pp. 4216-22.

92 Viallard J. F., Pellegrin J. L., Ranchin V., et al (1999), *Th1 (IL-2, IFN γ) and Th2 (IL-10, IL-4) cytokine production by peripheral blood mononuclear cells from patients with SLE,* Clin. Exp. Immunol., 115(1), pp. 189-95.

93 Sima Sedighi, Mehrdad Aghaei, Sara Musavi et al. (2014), *Relationship between serum level of interleukin-2 in patients with systemic lupus erythematosus and disease activity in comparison with control group,* DOI:10.7860/JCDR/2014/7903.4602.

94 Elaine V. Lourenco and Antonio La Cava (2013), *Cytokin in systemic lupus erythematosus*, Curr. Moi. Med, PMC 2013 Mar 5.

95 Enass A. Elewa, Omyma Zakaria, Enas I. Mohamed (2014), The role of interleukins 4, 17 and interferon gamma as biomarker in patients with systemic lupus erythematosus and their correlation with disease activity, *Egyptian Rheumatol*, 36: 21-27.

96 Shweta Jain, Giljun Park, Thomas J. Sproule et al. (2016), Interleukin 6 accelerates mortality by promoting the progression of the systemic lupus erythematosus-Like disease of BXSB. Yaa Mice, PLOS ONE 11(4):e0153059.

97 Theofilopoulos A. N., Koundouris S., Kono D. H. (2001), *The role of IFN gamma in SLE: A challenge to the Th1/Th2 paradigm in autoimmunity*, Arthr. Res., 3(3), pp. 136-41.

98 Robak E., Sysa-Jedrzejewska A., Dziankowska B., et al (1998), *Association of interferon γ, tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 serum levels with systemic lupus erythematosus activity*, Arch. Immun. Ther. Exp., 46(6), pp. 375-80.

99 Robak E., Smolewski P., Wozniacka A., et al. (2004), *Relationship between peripheral blood dendritic cells and cytokines involved in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus*, Eur. Cytokine Netw., 15 (3), pp. 222-30.

100 Amit M., Mor A., Weissgarten J. et al (2000), *Inactive SLE is associated with a normal stimulated Th1/Th2 cytokine secretory pattern*, Cytokine, 12(9), pp. 1405-8.

101 Aringer M., Smolen J.S. (2004), *Tumour necrosis factor and other proinflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: a rationale for therapeutic intervention*, Lupus , 13, pp. 344-7.

102 Aringer M., Graninger W.B., Steiner G., Smolen J.S. (2004), *Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study,* Arthritis Rheum., 50, pp. 3161-9.

103 Goddard G.Z., Shoenfeld Y. (2004), *Therapy with biologic agents in SLE,* APLAR Journ. Rheumatol. 7, pp. 79-82.

104 Lahita R. G.(1997), Clinical presentation of systemic lupus erythematosus, *Texbook of Rheumatology*, 5th ed., W.B. Saunders company, pp. 1028-39.

105 Formiga F., Moga I., Pac M., et al. (1999), *Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. SLE disease activity index,*Lupus, 8(6), pp. 462-5.

106 George K Bertsias, Maria Tektonidou, Zahir Amoura,et al (2012), *Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis*. Ann Rheum Dis;71: pp.1771–82.

107 Balow J.E., Austin H.A, (2000), *Progress in the treatment of proliferative lupus nephritis,* Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 9(2), pp. 107-15.

108 Jim LC Yong, Murray C Killingsworth, Ken Lai (2013), *Renal biopsy pathology in a cohort of patients from southwest Sydney with clinically diagnosed systemic lupus erythematosus.* International Journal of Nephrology and Renovascular Disease:6 pp.15–26.

109 Bruce I.N., Mak V.C., Hallett D.C., et al. (1999), *Factors associated with fatigue in patients with systemic lupus erythematosus,* An. Rheum. Dis., 58(6), pp. 379-81.

110 Gröndal G., Gunnarsson I., Ronnelid J., (2000), *Cytokine production, serum levels and disease activity in SLE,* Clin. Exp. Rheum., 18(5), pp. 565-79.

111 Bengtsson A.A., Sturfelt G., Truedsson L., et al. (2000), *Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies,*Lupus, 9(9), pp. 664-71.

112 Anolik J.H. (2002), *B lymphocyte depletion in the treatment of systemic lupus erythematosus,.*Arthritis Rheum., 46(Suppl 9): S717.

113 Eisenberg R., Looney R. J. (2005), *The therapeutic potential of anti-CD20 "What do B-cells do?",* Clin. Immunol., 2005 Sep 15.pp. 221-5

114 Leandro M.J., Edwards J.C., Cambridge G., Ehrenstein M.R. (2002), *An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus,* Arth. Rheumatol., 46, pp. 2673-7.

115 Lim S.W., Gillis D., Smith W., et al. (2006), *Rituximab use in systemic lupus erythematosus pneumonitis and a review of current reports,* Internal Med. Journ. 36, pp. 260-2.

116 Perrotta S., Locatelli F., Manna A.L., et al. (2002), *Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for life-threatening autoimune haemolytic anaemia in a patients with systemic lupus erythematosus,* Br. Journ. Haematol. 116, pp. 465-7.

117 Claudio Ponticelli, Richard J. Glassock, Gabriella Moroni (2010): *Induction and maintenance therapy in proliferative lupus nephritis*. EPHROLJN; 01, 9-16.

118 Anolik J.H., Barnard J., Cappione A. et al.(2003), *Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus,*Arthritis Rheum. , 50, pp. 3580-90.

119 Coutinho A., Hori S., Carvalho T., Caramalho I., Demengeot J. (2001), *Regulatory T cells: the physiology of autoreactivity in dominant tolerance and "quality control" of immune responses,* Immunol. Rev. 182, pp. 89-98.

120 Hahn B.H., Ebling F., Singh R.P., et al. (2005), *Cellular and molecular mechanisms of regulation of autoantibody production in lupus,* Ann. N.Y. Aca. Sci. 1051, pp. 433-41.

121 Kalled S.L., Cutler A.H., Datta S.K., Thomas D.W. (1998), *Anti-CD40 ligand antibody treatment of SNF1 mice with established nephritis: preservation of kidney function,*Journ. Immunol. 160, pp. 2158-65.

122 Kyttaris V.C., Tsokos G.C. (2004), *T lymphocytes in systemic lupus erythematosus: an update,* Curr. Opin. Rheum., 16(5), pp. 548-52.

123 Takeuchi T., Tsuzaka K., Abe T., et al. (2005), *T cell abnormalities in systemic lupus erythematosus,* Autoimmunity, 38(5), pp. 339-46.

124 Claudio Ponticelli and Gabriella Moroni (2010), *Monoclonal antibodies for systemic lupus erythematosus (SLE)*. Pharm. 3pp.300-22.

125 Segal R., Berman B. L., Dayan M. (1997), *Kinetics of cytokine production in experimental SLE: Involevement of Th1/Th2 type cytokines in disaese,* Journ. Immunol., 158(6), pp. 3009-16.

126 Tesar V., Masek Z., Rychlik I., et al (1998), *Cytokines and adhesion molecules in renal vasculitis and lupus nephritis,* Nephrol. Dial. Transplant., 13(7), pp. 1662-7.

127 Segal R., Dayan M., Zinger H. (2001), *Suppression of experimental SLE in mice via TNF inhibition by anti TNF anpha mAb and by pentoxiphylline.*Lupus, 10(1), pp. 23-31.

128 Andersen L. S., Petersen J., Svenson M. (1999), *Production of IL-1 beta, IL-1 receptor antagonist and IL-10 by mononuclear cells from patients with SLE,* Autoimmunity, 30(4), pp. 235-42.

129 Traynor A.E., Barr W.G., Rosa R.M. et al. (2002), Hematopoietic stem cell transplantation for severe and refractory lupus. Analysis after five years and fifteen patients, *Arth. Rheumatol*., 46, pp. 2917-23.

130 Bertsias G, Loannidis J P A, J Boletis et al. (2008): EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics, *Ann Rheum Dis,* 67, pp.195-205.

131 Alaa A Sabry, Abdalla M Kalil, Mona Abd El-Rahim, et al. (2005), *Proinflammatory cytokines (TNF alpha and IL-6) in Egyptian SLEpatients with lupus nephritis: Is it correlated with disease activity?*, Eur. J. Gen. Med; 2(4):153-8.

132 Sima Sedighi, Mehrdad Aghaei, Sara Musavi et al. (2014), *Relationship between serum level of interleukin-2 in patients with SLE and disease activity in comparison with control group,* DOI:10.7860/JCDR/2014.

133 Nguyễn Hữu Toàn (1998), *Nghiên cứu phân loại Leukemia cấp người lớn, rối loạn tạo máu và tế bào miễn dịch ở các thể M1, M2, M3,* Luận án tiến sĩ Y học, học viện Quân Y, tr. 56-60.

134 Đỗ Trung Phấn và cs. (1998), Một số chỉ tiêu huyết học ở người trưởng thành và người cao tuổi bình thường, *KYCTNCKH Đại học Y Hà Nội*, tập I, NXBYH, tr. 162-9.

135 Tiêu chuẩn quốc gia TCVN 7782:2014, *Phòng thí nghiệm Y tế-Yêu cầu về chất lượng và năng lực.*

136 International standard (2012), ISO 15189: *Medical laboratories-Requirements for quality and competence.*

137 Huang Y. P., Perrin L. H., Miescher P. A., Zubler R. H. (1988), *Correlation of T and B cell activities in vivo and serum IL-2 level in systemic lupus erythematosus,* Journ. Immunol., 141 (3), pp. 827-33.

138 Funauchi M., Yu H., Sugiyama M., et al (1999), *Increased IL-4 production by NK T cells in SLE,* Clin. Immunol., 92(2), pp. 197-202.

139 Fayyaz, Ann lgoe, Biji T. Kurien and al. (2015), Haematological manifestation of lupus, *Lupus Scien & Med*. 2:e000078.doi:10.1136.

140 Noreldin N, elshweek S, and Attia M, M. (2014), Biomarkers assay for identification and prediction of flare in patients with Systemic lupus Erythematosus. *Journal of American Science,* 10(10):105-111.

141 Chen W, Lin J. (2011), Lymphopenia relating to T-lymphocyte apoptosis in systemic lupus erythematosus, *Clin. Rheumatol*., 30:1515-16.

142 Papadaki H.A., Boumpas D.T., Gibson F.M., Jayne D.R., et al. (2001), *Increased apoptosis of bone marrow $CD34^+$ cells and impaired function of bone marrow stromal cells in patients with systemic lupus erythematosus,* Br. Journ. Haematol. 115, pp. 167-74.

143 Neidhart M., Pataki F., Michel B. A.(1996), *CD 45 isoforms expression on CD 4+ and CD 8+ peripheral blood T-lymphocyte is related to auto-immune processes and hematological manifestations in systemic lupus erythematosus,* Schweiz -Med- Wochenschr. 9; 126 (45), pp. 1922-5.

144 Wenzel J., Gerdsen R., Uerlich M., Bauer R., Tueting T., Bieber T. (2004), *Lymphocytopenia in lupus erythematosus: close in vivo association to autoantibodies targeting nuclear antigens,* Br. Journ. Dermatol. 150, pp. 994-8.

145 Reininger L., Santiago M. L., Takahashi S., et al. (1996), T helper cell subsets in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Ann Med Interne* (Paris);147(7):467-71.

146 Stassi G., Todaro M., De Maria R., et al (1997), *Defective expression of CD95 (FAS/APO-1) molecule suggests apoptosis impairment of T and B cell in HLA-B8, DR3 positive individuals*, Hum. Immunol., 55 (1), pp. 39-45.

147 Nobutoh T., Kohda M., Ueki H. (1994), *Decreased CD4+CD45RA+ lymphocytes in peripheral blood of systemic lupus erythematosus can recover after separation from patient's sera,* Journ. Derm.. Sci., 7 (3), pp.185-90.

148 Viallard J.F., Bloch-Michel C., Neau-Cransac M., et al. (2001), *HLA-DR expression on lymphocyte subsets as a marker of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus,* Clin. Exp. Immunol. 125, pp. 485-91.

149 George Bertsias, Ricard Cervera, Dimitrios T. Boumpas (2012), *Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and clinical features*. EULAR Textbook on Rheumatic diseases: pp476-505.

150 Formiga F., Moga I., Pac M., et al. (1999), *High disease activity at baseline does not prevent a remission in patients with systemic lupus erythematosus,* Rheumatology, 38(8), pp. 724-7.

151 Mirzayan M.J., Schmidt R.E., Witte T. (2000), *Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus*, Rheumatology, 39(12), pp. 1316-9.

152 Andrew S. Bomback and Gerald B. Appel (2010), *Updates on the Treatment of Lupus Nephritis*. J Am Soc Nephrol 21: 2028–2035.

153 Masayoshi Harigai, Manabu Kawamoto, Masako Hara et al. (2016), *Excessive production of IFN-γ in patients with systemic lupus erythematosus and its contribution to induction of B lymphocyte stimulator/B cell-acticating factor/TNF ligand superfamily*-13B. J. Immunol.181, pp. 2211-9.

154 Toubi E., Kessel A., Rosner I., Rozenbaum M., et al. (2006), *The reduction of serum B-lymphocyte activating factor levels following quinacrine add-on therapy in sustemic lupus erythematosus*, Scan. Journ. Immunol. 63, pp. 299-303.

# PHỤ LỤC 1

# DANH SÁCH BỆNH NHÂN SLE NGHIÊN CỨU TẠI VIỆN DA LIỄU 2005

| TT | Họ và tên | Tuổi | Giới | Mã bệnh |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Lê Thị V. | 22 | Nữ | L930/5 |
| 2 | Bồ Thị H. | 30 | Nữ | L930/81 |
| 3 | Nhữ Thị Th. | 18 | Nữ | L930/28 |
| 4 | Nguyễn Thị H. | 23 | Nữ | L930/35 |
| 5 | Lương Thị Ánh T. | 32 | Nữ | L930/16 |
| 6 | Đoàn Thị Ng. | 17 | Nữ | L930/2 |
| 7 | Nguyễn Thị Th. | 43 | Nữ | L930/20 |
| 8 | Nguyễn Thị M. | 31 | Nữ | L930/112 |
| 9 | Nguyễn Thị Ph. | 39 | Nữ | L930/30 |
| 10 | Hoàng Thị M. | 30 | Nữ | L930/37 |
| 11 | Nguyễn Thị H. | 22 | Nữ | L930/6 |
| 12 | Nguyễn Minh Kh. | 39 | Nữ | L930/41 |
| 13 | Lê Tú H. | 35 | Nữ | L930/52 |
| 14 | Nguyễn Thị H. | 22 | Nữ | L930/66 |
| 15 | Đinh Ngọc L. | 22 | Nữ | L930/54 |
| 16 | Bùi Hồng Nh. | 15 | Nữ | L930/37 |
| 17 | Đào Trung K. | 27 | Nam | L930/36 |
| 18 | Hoàng Thị H. | 21 | Nữ | L930/42 |
| 19 | Lê Thị Phương A. | 17 | Nữ | L930/13 |
| 20 | Nguyễn Thị Th. | 24 | Nữ | L930/43 |
| 21 | Nguyễn Thị Th. | 17 | Nữ | L930/78 |
| 22 | Lê Thanh Ng. | 23 | Nữ | L930/55 |
| 23 | Nguyễn Thị Th. | 24 | Nữ | L930/43 |
| 24 | Lâm Thu H. | 16 | Nữ | L930/85 |
| 25 | Lê Thị Nh. | 49 | Nữ | L930/50 |
| 26 | Nguyễn Thị Thu H. | 18 | Nữ | L930/48 |
| 27 | Mai Thị H. | 27 | Nữ | L930/72 |
| 28 | Lưu Thị L. | 28 | Nữ | L930/58 |
| 29 | Đinh Thị V. | 25 | Nữ | L930/56 |
| 30 | Nguyễn Thị T. | 19 | Nữ | L930/2 |

**Xác nhận của kho lưu trữ**
Bệnh viện Bạch Mai

BS. Nguyễn Thị Thảo
đã nghiên cứu 30 bệnh án
số mà như trên

Nguyễn Thị Thúy Hoàng

**Trưởng phòng KH-TH**
Bệnh viện Bạch Mai

BỆNH VIỆN BẠCH MAI

TRƯỞNG PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP
TIẾN SỸ. Nguyễn Quốc Tuấn

# PHỤ LỤC 2

## NỒNG ĐỘ IL-2, TNF-α TRƯỚC ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SLE ĐIỀU TRỊ TẠI VIỆN DA LIỄU NĂM 2005

| TT | Họ và tên | Giới | Tuổi | IL-2 (ng/ml) | TNF-α (ng/ml) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Lê Thị V | Nữ | 22 | 2,29 | 0,703 |
| 2 | Bồ Thị H | Nữ | 30 | 1,003 | 0,472 |
| 3 | Nhữ Thị Th | Nữ | 18 | 1,83 | 0,539 |
| 4 | Nguyễn Thị H | Nữ | 23 | 1,14 | 0,282 |
| 5 | Lương Thị Ánh T | Nữ | 32 | 1,47 | 0,783 |
| 6 | Đoàn Thị Ng | Nữ | 17 | 2,695 | 0,565 |
| 7 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 43 | 2,27 | 0,621 |
| 8 | Nguyễn Thị M | Nữ | 31 | 5,397 | 0,318 |
| 9 | Nguyễn Thị Ph | Nữ | 39 | 1,02 | 0,571 |
| 10 | Hoàng Thị M | Nữ | 30 | 3,32 | 0,027 |
| 11 | Nguyễn Thị H | Nữ | 22 | 0,41 | 0,341 |
| 12 | Nguyễn Minh Kh | Nữ | 39 | 1,25 | 0,755 |
| 13 | Lê Tú H | Nữ | 35 | 6,23 | 0,475 |
| 14 | Nguyễn Thị H | Nữ | 22 | 4,15 | 0,303 |
| 15 | Đinh Ngọc L | Nữ | 22 | 3,701 | 0,306 |
| 16 | Bùi Hồng Nh | Nữ | 15 | 3,96 | 0,634 |
| 17 | Đào Trung K | Nam | 27 | 1,34 | 0,205 |
| 18 | Hoàng Thị H | Nữ | 21 | 4,367 | 7,223 |
| 19 | Lê Thị Phương A | Nữ | 17 | 4,95 | 0,189 |
| 20 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 24 | 3,32 | 0,027 |
| 21 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 17 | 9,84 | 0,895 |
| 22 | Lê Thanh Ng | Nữ | 23 | 8,34 | 0,689 |
| 23 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 24 | 2,09 | 0,762 |
| 24 | Lâm Thu H | Nữ | 16 | 5,22 | 0,325 |
| 25 | Lê Thị Nh | Nữ | 49 | 2,32 | 0,481 |
| 26 | Nguyễn Thị Thu H | Nữ | 18 | 1,57 | 0,789 |
| 27 | Mai Thị H | Nữ | 27 | 4,12 | 0,536 |
| 28 | Lưu Thị L | Nữ | 28 | 7,83 | 0,745 |
| 29 | Đinh Thị V | Nữ | 25 | 4,33 | 0,653 |
| 30 | Nguyễn Thị T | Nữ | 19 | 2,73 | 0,675 |

Xác nhận của chỉ huy đơn vị,
Viện y học phòng xạ và u bướu Quân đội

PHÓ GIÁM ĐỐC

Đại tá
Đặng Trần Trung

*Hà Nội, ngày 18 tháng 11 năm 2005*

**Trưởng khoa** Sinh học phóng xạ

BSCK II. Hà Văn Cư

# PHỤ LỤC 3

## NỒNG ĐỘ IL-2, TNF-α SAU ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SLE ĐIỀU TRỊ TẠI VIỆN DA LIỄU NĂM 2005

| TT | Họ và tên | Giới | Tuổi | IL-2 (ng/ml) | TNF-α(ng/ml) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Lê Thị V | Nữ | 22 | 3,01 | 0,333 |
| 2 | Bồ Thị H | Nữ | 30 | 4,74 | 0,400 |
| 3 | Nhữ Thị Th | Nữ | 18 | 5,12 | 0,368 |
| 4 | Nguyễn Thị H | Nữ | 23 | 2,68 | 0,303 |
| 5 | Lương Thị Ánh T | Nữ | 32 | 34 | 0,27 |
| 6 | Đoàn Thị Ng | Nữ | 17 | 3,43 | 0,452 |
| 7 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 43 | 4,63 | 0,231 |
| 8 | Nguyễn Thị M | Nữ | 31 | 10,25 | 0,312 |
| 9 | Nguyễn Thị Ph | Nữ | 39 | 4,28 | 0,354 |
| 10 | Hoàng Thị M | Nữ | 30 | 7,23 | 0,195 |
| 11 | Nguyễn Thị H | Nữ | 22 | 4,10 | 0,228 |
| 12 | Nguyễn Minh Kh | Nữ | 39 | 3,48 | 0,501 |
| 13 | Lê Tú H | Nữ | 35 | 6,72 | 0,344 |
| 14 | Nguyễn Thị H | Nữ | 22 | 6,61 | 0,369 |
| 15 | Đinh Ngọc L | Nữ | 22 | 5,25 | 0,294 |
| 16 | Bùi Hồng Nh | Nữ | 15 | 7,42 | 0,53 |
| 17 | Đào Trung K | Nam | 27 | 5,75 | 0,197 |
| 18 | Hoàng Thị H | Nữ | 21 | 6,87 | 0,24 |
| 19 | Lê Thị Phương A | Nữ | 17 | 5,13 | 2,01 |
| 20 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 24 | 4,72 | 0,02 |
| 21 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 17 | 9,16 | 0,43 |
| 22 | Lê Thanh Ng | Nữ | 23 | 8,50 | 0,441 |
| 23 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 24 | 2,35 | 0,225 |
| 24 | Lâm Thu H | Nữ | 16 | 7,03 | 0,300 |
| 25 | Lê Thị Nh | Nữ | 49 | 7,36 | 0,348 |
| 26 | Nguyễn Thị Thu H | Nữ | 18 | 1,66 | 0,646 |
| 27 | Mai Thị H | Nữ | 27 | 6,54 | 0,443 |
| 28 | Lưu Thị L | Nữ | 28 | 8,23 | 0,451 |
| 29 | Đinh Thị V | Nữ | 25 | 6,29 | 0,444 |
| 30 | Nguyễn Thị T | Nữ | 19 | 5,42 | 0,254 |

Xác nhận của chỉ huy đơn vị
Viện Học phong xa và u bướu quân đội

*Hà Nội, ngày 18 tháng 11 năm 2005*
**Trưởng khoa** Sinh học phóng xạ

PHÓ GIÁM ĐỐC

**Đại tá**
**Đặng Trần Trung**

BSCK II. Hồ Văn Cư

# PHỤ LỤC 4

## NỒNG ĐỘ IL-4, IFN-γ TRƯỚC ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SLE ĐIỀU TRỊ TẠI VIỆN DA LIỄU NĂM 2005

| TT | Họ và tên | Giới | Tuổi | IL-4 (pg/ml) | INF-γ(pg/ml) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Lê Thị V | Nữ | 22 | 0 | 3,03 |
| 2 | Bồ Thị H | Nữ | 30 | 3,90 | 2,14 |
| 3 | Nhữ Thị Th | Nữ | 18 | 3,48 | 0 |
| 4 | Nguyễn Thị H | Nữ | 23 | 4,46 | 0 |
| 5 | Lương Thị Ánh T | Nữ | 32 | 3,89 | 0 |
| 6 | Đoàn Thị Ng | Nữ | 17 | 0 | 2,14 |
| 7 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 43 | 4,73 | 0 |
| 8 | Nguyễn Thị M | Nữ | 31 | 0 | 7,5 |
| 9 | Nguyễn Thị Ph | Nữ | 39 | 4,09 | 0 |
| 10 | Hoàng Thị M | Nữ | 30 | 0 | 11,99 |
| 11 | Nguyễn Thị H | Nữ | 22 | 0 | 4,02 |
| 12 | Nguyễn Minh Kh | Nữ | 39 | 0 | 21,75 |
| 13 | Lê Tú H | Nữ | 35 | 0 | 2,14 |
| 14 | Nguyễn Thị H | Nữ | 22 | 0 | 19,86 |
| 15 | Đinh Ngọc L | Nữ | 22 | 0 | 0 |
| 16 | Bùi Hồng Nh | Nữ | 15 | 0 | 31,03 |
| 17 | Đào Trung K | Nam | 27 | 0 | 62,44 |
| 18 | Hoàng Thị H | Nữ | 21 | 0 | 19,22 |
| 19 | Lê Thị Phương A | Nữ | 17 | 3,76 | 3,03 |
| 20 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 24 | 0 | 13,57 |
| 21 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 17 | 0 | 2,64 |
| 22 | Lê Thanh Ng | Nữ | 23 | 0 | 20,24 |
| 23 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 24 | 0 | 9,06 |
| 24 | Lâm Thu H | Nữ | 16 | 0 | 4,6 |
| 25 | Lê Thị Nh | Nữ | 49 | 0 | 8,49 |
| 26 | Nguyễn Thị Thu H | Nữ | 18 | 0 | 25,26 |
| 27 | Mai Thị H | Nữ | 27 | 0 | 11,18 |
| 28 | Lưu Thị L | Nữ | 28 | 3,43 | 2,54 |
| 29 | Đinh Thị V | Nữ | 25 | 4,04 | 12,04 |
| 30 | Nguyễn Thị T | Nữ | 19 | 5,0 | 13,86 |

*Tp. Hồ Chí Minh, ngày 17 tháng 02 năm 2017*

**Trưởng khoa Hóa sinh**

**ThS. Trần Thành Vinh**

**PHÓ GIÁM ĐỐC**

BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

**PGS.TS. Nguyễn Văn Khôi**

# PHỤ LỤC 5

## NỒNG ĐỘ IL-4, IFN-γ SAU ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SLE ĐIỀU TRỊ TẠI VIỆN DA LIỄU NĂM 2005

| TT | Họ và tên | Giới | Tuổi | IL-4 (pg/ml) | INF-γ(pg/ml) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. | Lê Thị V | Nữ | 22 | 0 | 2,92 |
| 2. | Bồ Thị H | Nữ | 30 | 3,17 | 0 |
| 3. | Nhữ Thị Th | Nữ | 18 | 1,98 | 0 |
| 4. | Nguyễn Thị H | Nữ | 23 | 3,49 | 0 |
| 5. | Lương Thị Ánh T | Nữ | 32 | 3,50 | 0 |
| 6. | Đoàn Thị Ng | Nữ | 17 | 0 | 0 |
| 7. | Nguyễn Thị Th | Nữ | 43 | 2,69 | 0 |
| 8. | Nguyễn Thị M | Nữ | 31 | 0 | 3,48 |
| 9. | Nguyễn Thị Ph | Nữ | 39 | 3,99 | 0 |
| 10. | Hoàng Thị M | Nữ | 30 | 0 | 5,24 |
| 11. | Nguyễn Thị H | Nữ | 22 | 0 | 1,746 |
| 12. | Nguyễn Minh Kh | Nữ | 39 | 0 | 9,97 |
| 13. | Lê Tú H | Nữ | 35 | 0 | 0 |
| 14. | Nguyễn Thị H | Nữ | 22 | 0 | 11,04 |
| 15. | Đinh Ngọc L | Nữ | 22 | 0 | 0 |
| 16. | Bùi Hồng Nh | Nữ | 15 | 0 | 11,08 |
| 17. | Đào Trung K | Nam | 27 | 0 | 13,56 |
| 18. | Hoàng Thị H | Nữ | 21 | 0 | 3,04 |
| 19. | Lê Thị Phương A | Nữ | 17 | 4,00 | 0,79 |
| 20. | Nguyễn Thị Th | Nữ | 24 | 0 | 6,35 |
| 21. | Nguyễn Thị Th | Nữ | 17 | 0 | 0,46 |
| 22. | Lê Thanh Ng | Nữ | 23 | 0 | 3,70 |
| 23. | Nguyễn Thị Th | Nữ | 24 | 0 | 0 |
| 24. | Lâm Thu H | Nữ | 16 | 0 | 0 |
| 25. | Lê Thị Nh | Nữ | 49 | 0 | 2,07 |
| 26. | Nguyễn Thị Thu H | Nữ | 18 | 3,48 | 8,68 |
| 27. | Mai Thị H | Nữ | 27 | 0 | 0,911 |
| 28. | Lưu Thị L | Nữ | 28 | 3,01 | 0 |
| 29. | Đinh Thị V | Nữ | 25 | 3,25 | 4,12 |
| 30. | Nguyễn Thị T | Nữ | 19 | 3,0 | 9,07 |

BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

PHÓ GIÁM ĐỐC

PGS.TS. Nguyễn Văn Khởi

*Tp. Hồ Chí Minh, ngày 17 tháng 02 năm 2017*

**Trưởng khoa Hóa sinh**

**ThS. Trần Thành Vinh**

# PHỤ LỤC 6

## SỐ LƯỢNG TIỂU QUẦN THỂ LYMPHO TRƯỚC ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SLE ĐIỀU TRỊ TẠI VIỆN DA LIỄU NĂM 2005

| TT | Họ và tên | Giới | Tuổi | $CD3^+$ | $CD4^+$ | $CD8^+$ | $CD19^+$ | $CD56^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Lê Thị V | Nữ | 22 | 600 | 300 | 225 | 100 | 25 |
| 2 | Bồ Thị H | Nữ | 30 | 2009 | 539 | 1372 | 147 | 49 |
| 3 | Nhữ Thị Th | Nữ | 18 | 638 | 174 | 377 | 26 | 29 |
| 4 | Nguyễn Thị H | Nữ | 23 | 888 | 379 | 457 | 89 | 22 |
| 5 | Lương T. Ánh T | Nữ | 32 | 1893 | 401 | 1248 | 210 | 27 |
| 6 | Đoàn Thị Ng | Nữ | 17 | 888 | 264 | 576 | 48 | 48 |
| 7 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 43 | 825 | 300 | 450 | 37 | 37 |
| 8 | Nguyễn Thị M | Nữ | 31 | 783 | 351 | 405 | 108 | 27 |
| 9 | Nguyễn Thị Ph | Nữ | 39 | 1036 | 432 | 500 | 679 | 170 |
| 10 | Hoàng Thị M | Nữ | 30 | 2184 | 1183 | 910 | 364 | 182 |
| 11 | Nguyễn Thị H | Nữ | 22 | 3157 | 1681 | 1364 | 667 | 212 |
| 12 | Nguyễn Minh Kh | Nữ | 39 | 1219 | 477 | 689 | 212 | 53 |
| 13 | Lê Tú H | Nữ | 35 | 1260 | 480 | 720 | 420 | 120 |
| 14 | Nguyễn Thị H | Nữ | 22 | 2040 | 1020 | 884 | 544 | 27 |
| 15 | Đinh Ngọc L | Nữ | 22 | 1632 | 864 | 672 | 240 | 24 |
| 16 | Bùi Hồng Nh | Nữ | 15 | 1992 | 664 | 1245 | 242 | 61 |
| 17 | Đào Trung K | Nam | 27 | 714 | 306 | 340 | 204 | 51 |
| 18 | Hoàng Thị H | Nữ | 21 | 686 | 245 | 392 | 245 | 49 |
| 19 | Lê Thị Phương A | Nữ | 17 | 1323 | 404 | 819 | 252 | 63 |
| 20 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 24 | 2656 | 1411 | 1162 | 913 | 83 |
| 21 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 17 | 892 | 247 | 567 | 125 | 67 |
| 22 | Lê Thanh Ng | Nữ | 23 | 1323 | 504 | 919 | 252 | 63 |
| 23 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 24 | 1196 | 416 | 624 | 364 | 260 |
| 24 | Lâm Thu H | Nữ | 16 | 2010 | 600 | 1279 | 195 | 112 |
| 25 | Lê Thị Nh | Nữ | 49 | 924 | 305 | 600 | 185 | 181 |
| 26 | Nguyễn Thị Thu H | Nữ | 18 | 1358 | 420 | 810 | 217 | 235 |
| 27 | Mai Thị H | Nữ | 27 | 1769 | 923 | 620 | 475 | 169 |
| 28 | Lưu Thị L | Nữ | 28 | 2645 | 1200 | 1112 | 329 | 173 |
| 29 | Đinh Thị V | Nữ | 25 | 840 | 217 | 567 | 199 | 65 |
| 30 | Nguyễn Thị T | Nữ | 19 | 1000 | 477 | 424 | 318 | 159 |

*Hà Nội, ngày 20 tháng 11 năm 2005*

**Xác nhận của cơ quan**

VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

PHÓ VIỆN TRƯỞNG

ThS.DS. Lê Lâm

**Trưởng khoa miễn dịch**

**TS. Nguyễn Triệu Vân**

# PHỤ LỤC 7

## SỐ LƯỢNG TIỂU QUẦN THỂ LYMPHO SAU ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SLE ĐIỀU TRỊ TẠI VIỆN DA LIỄU NĂM 2005

| TT | Họ và tên | Giới | Tuổi | $CD3^+$ | $CD4^+$ | $CD8^+$ | $CD19^+$ | $CD56^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Lê Thị V | Nữ | 22 | 1200 | 600 | 524 | 256 | 34 |
| 2 | Bồ Thị H | Nữ | 30 | 1824 | 608 | 1102 | 228 | 76 |
| 3 | Nhữ Thị Th | Nữ | 18 | 2652 | 936 | 1404 | 546 | 234 |
| 4 | Nguyễn Thị H | Nữ | 23 | 1178 | 418 | 646 | 114 | 38 |
| 5 | Lương T. Ánh T | Nữ | 32 | 1768 | 572 | 1092 | 312 | 52 |
| 6 | Đoàn Thị Ng | Nữ | 17 | 5002 | 2562 | 1452 | 732 | 183 |
| 7 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 43 | 5270 | 2635 | 2325 | 775 | 78 |
| 8 | Nguyễn Thị M | Nữ | 31 | 950 | 400 | 500 | 300 | 50 |
| 9 | Nguyễn Thị Ph | Nữ | 39 | 4192 | 1572 | 2489 | 1179 | 262 |
| 10 | Hoàng Thị M | Nữ | 30 | 2541 | 1089 | 1452 | 242 | 61 |
| 11 | Nguyễn Thị H | Nữ | 22 | 4192 | 1572 | 2489 | 1179 | 262 |
| 12 | Nguyễn Minh Kh | Nữ | 39 | 1830 | 732 | 976 | 732 | 61 |
| 13 | Lê Tú H | Nữ | 35 | 1469 | 607 | 778 | 523 | 267 |
| 14 | Nguyễn Thị H | Nữ | 22 | 2135 | 1125 | 906 | 602 | 200 |
| 15 | Đinh Ngọc L | Nữ | 22 | 1922 | 1037 | 829 | 350 | 173 |
| 16 | Bùi Hồng Nh | Nữ | 15 | 1730 | 700 | 998 | 410 | 214 |
| 17 | Đào Trung K | Nam | 27 | 1250 | 630 | 570 | 354 | 190 |
| 18 | Hoàng Thị H | Nữ | 21 | 930 | 440 | 450 | 320 | 160 |
| 19 | Lê Thị Phương A | Nữ | 17 | 1570 | 730 | 720 | 333 | 150 |
| 20 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 24 | 1700 | 940 | 600 | 900 | 178 |
| 21 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 17 | 1260 | 530 | 604 | 293 | 200 |
| 22 | Lê Thanh Ng | Nữ | 23 | 1720 | 655 | 1000 | 320 | 271 |
| 23 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 24 | 1340 | 520 | 700 | 410 | 276 |
| 24 | Lâm Thu H | Nữ | 16 | 1836 | 672 | 1100 | 334 | 207 |
| 25 | Lê Thị Nh | Nữ | 49 | 1327 | 656 | 567 | 238 | 249 |
| 26 | Nguyễn Thị Thu H | Nữ | 18 | 1670 | 632 | 958 | 359 | 325 |
| 27 | Mai Thị H | Nữ | 27 | 1930 | 1012 | 730 | 550 | 234 |
| 28 | Lưu Thị L | Nữ | 28 | 1956 | 1102 | 720 | 439 | 223 |
| 29 | Đinh Thị V | Nữ | 25 | 1384 | 736 | 570 | 352 | 299 |
| 30 | Nguyễn Thị T | Nữ | 19 | 1400 | 725 | 615 | 450 | 230 |

*Hà Nội, ngày 20 tháng 11 năm 2005*

**Xác nhận của cơ quan**

VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

**PHÓ VIỆN TRƯỞNG**

**ThS.DS. Lê Lâm**

**Trưởng khoa miễn dịch**

**TS. Nguyễn Triệu Vân**

**PHỤ LỤC 8**

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN SLE NGHIÊN CỨU**
**TÀI KHOA THẬN - TIẾT NIỆU BỆNH VIỆN BẠCH MAI 2005**

| TT | Họ và tên | Tuổi | Giới | Mã bệnh |
|---|---|---|---|---|
| 1. | Hoàng Mai A. | 17 | Nữ | M32/80 |
| 2. | Nguyễn Thị Ch. | 33 | Nữ | N320/40 |
| 3. | Trương Thị C. | 38 | Nữ | M320/48 |
| 4. | Tô Thị D. | 42 | Nữ | M320/26 |
| 5. | Trần Thị H. | 40 | Nữ | M320/27 |
| 6. | Lê Thị H. | 28 | Nữ | N180/539 |
| 7. | Nguyễn Thị H. | 42 | Nữ | M320/35 |
| 8. | Vũ Việt H. | 34 | Nữ | N180/678 |
| 9. | Nguyễn Thị H. | 21 | Nữ | N180/11 |
| 10. | Nguyễn Thị Kh. | 50 | Nữ | N180/40 |
| 11. | Đỗ Thị Kim L. | 46 | Nữ | M320/32 |
| 12. | Nguyễn Thị M. | 25 | Nữ | N180/441 |
| 13. | Trần Thị Ng. | 29 | Nữ | N180/121 |
| 14. | Ng. Thị Thúy Ng. | 31 | Nữ | N180/658 |
| 15. | Dương Thị Nh. | 22 | Nữ | M320/7 |
| 16. | Bùi Hồng Nh. | 17 | Nữ | M320/43 |
| 17. | Trần Thị O. | 41 | Nữ | N180/269 |
| 18. | Hoàng Thị Ph. | 43 | Nữ | M320/26 |
| 19. | Vũ Thị Ph. | 55 | Nữ | M320/47 |
| 20. | Tô Như Q. | 18 | Nữ | M320/89 |
| 21. | Trần Thị T. | 21 | Nữ | M320/50 |
| 22. | Trần Thị Th. | 32 | Nữ | M320/38 |
| 23. | Nguyễn Thị Th. | 20 | Nữ | M320/37 |
| 24. | Nguyễn Thị Nh. | 50 | Nữ | M320/56 |
| 25. | Bùi Thị Th. | 23 | Nữ | M320/41 |
| 26. | Nguyễn Thị Th. | 17 | Nữ | M320/31 |
| 27. | Phạm Thị Th. | 35 | Nữ | M320/45 |
| 28. | Vũ Thị T. | 36 | Nữ | M320/42 |
| 29. | Trần Thị Xu. | 31 | Nữ | M320/29 |
| 30. | Nguyễn Thị Hải Y. | 36 | Nữ | N180/6 |

**Xác nhận của kho lưu trữ**
Bệnh viện Bạch Mai

BS. Nguyễn Thị Thảo
đã nghiên cứu 30 bệnh án
số mà như trên

Nguyễn Thị Thúy Hoàn

**Trưởng phòng KH-TH**
Bệnh viện Bạch Mai

BỆNH VIỆN BẠCH MAI

TRƯỞNG PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP
TIẾN SỸ. Nguyễn Quốc Tuấn

# PHỤ LỤC 9

## NỒNG ĐỘ IL-2, TNF-α TRƯỚC ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SLE ĐIỀU TRỊ TẠI KHOA THẬN TIẾT NIỆU BỆNH VIỆN BẠCH MAI NĂM 2005

| TT | Họ và tên | Giới | Tuổi | IL-2 (ng/ml) | TNF-α(ng/ml) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Hoàng Mai A | Nữ | 17 | 5,01 | 0,987 |
| 2 | Nguyễn Thị Ch | Nữ | 33 | 6,53 | 0,667 |
| 3 | Trương Thị C | Nữ | 38 | 6,34 | 0,339 |
| 4 | Tô Thị D | Nữ | 42 | 7,05 | 0,398 |
| 5 | Trần Thị H | Nữ | 40 | 4,00 | 0,564 |
| 6 | Lê Thị H | Nữ | 28 | 5,27 | 1,084 |
| 7 | Nguyễn Thị H | Nữ | 42 | 2,67 | 0,566 |
| 8 | Vũ Việt H | Nữ | 34 | 3,07 | 0,566 |
| 9 | Nguyễn Thị H | Nữ | 21 | 2,22 | 0,900 |
| 10 | Nguyễn Thị Kh | Nữ | 50 | 4,00 | 0,564 |
| 11 | Đỗ Thị Kim L | Nữ | 46 | 8,46 | 0,667 |
| 12 | Nguyễn Thị M | Nữ | 25 | 3,21 | 0,912 |
| 13 | Trần Thị Ng | Nữ | 29 | 1,45 | 3,56 |
| 14 | Ng. Thị Thúy Ng | Nữ | 31 | 3,83 | 0,439 |
| 15 | Dương Thị Nh | Nữ | 22 | 5,81 | 0,771 |
| 16 | Bùi Hồng Nh | Nữ | 17 | 3,84 | 0,895 |
| 17 | Trần Thị O | Nữ | 41 | 8,33 | 0,461 |
| 18 | Hoàng Thị Ph | Nữ | 43 | 3,27 | 0,327 |
| 19 | Vũ Thị Ph | Nữ | 55 | 4,01 | 3,78 |
| 20 | Tô Như Q | Nữ | 18 | 4,32 | 0,361 |
| 21 | Trần Thị T | Nữ | 21 | 3,79 | 0,995 |
| 22 | Trần Thị Th | Nữ | 32 | 8,19 | 0,998 |
| 23 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 20 | 5,47 | 0,876 |
| 24 | Nguyễn Thị Nh | Nữ | 50 | 8,46 | 0,667 |
| 25 | Bùi Thị Th | Nữ | 23 | 1,66 | 0,031 |
| 26 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 17 | 7,91 | 0,873 |
| 27 | Phạm Thị Th | Nữ | 35 | 10,98 | 0,323 |
| 28 | Vũ Thị T | Nữ | 36 | 2,88 | 0,171 |
| 29 | Trần Thị X | Nữ | 31 | 3,01 | 0,447 |
| 30 | Nguyễn Thị Hải Y | Nữ | 36 | 5,92 | 0,148 |

Xác nhận của chủ quản đơn vị.
Viện Y học phóng xạ và U bướu quân đội.

PHÓ GIÁM ĐỐC

Đại tá
Đặng Trần Trung

*Hà Nội, ngày 18 tháng 11 năm 2005*
**Trưởng khoa**

BSCK II. Hồ Văn Cu

# PHỤ LỤC 10

## NỒNG ĐỘ IL-2, TNF-α SAU ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SLE ĐIỀU TRỊ TẠI KHOA THẬN TIẾT NIỆU BỆNH VIỆN BẠCH MAI NĂM 2005

| TT | Họ và tên | Giới | Tuổi | IL-2 (ng/ml) | TNF-α(ng/ml) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Hoàng Mai A | Nữ | 17 | 5,89 | 0,517 |
| 2 | Nguyễn Thị Ch | Nữ | 33 | 7,37 | 0,231 |
| 3 | Trương Thị C | Nữ | 38 | 10,31 | 0,127 |
| 4 | Tô Thị D | Nữ | 42 | 7,12 | 0,321 |
| 5 | Trần Thị H | Nữ | 40 | 9,25 | 0,322 |
| 6 | Lê Thị H | Nữ | 28 | 4,36 | 0,242 |
| 7 | Nguyễn Thị H | Nữ | 42 | 1,73 | 0,405 |
| 8 | Vũ Việt H | Nữ | 34 | 5,78 | 0,211 |
| 9 | Nguyễn Thị H | Nữ | 21 | 4,35 | 0,201 |
| 10 | Nguyễn Thị Kh | Nữ | 50 | 9,25 | 0,322 |
| 11 | Đỗ Thị Kim L | Nữ | 46 | 9,56 | 0,226 |
| 12 | Nguyễn Thị M | Nữ | 25 | 4,52 | 5,236 |
| 13 | Trần Thị Ng | Nữ | 29 | 2,01 | 3,02 |
| 14 | Ng. Thị Thúy Ng | Nữ | 31 | 5,32 | 0,515 |
| 15 | Dương Thị Nh | Nữ | 22 | 6,03 | 0,342 |
| 16 | Bùi Hồng Nh | Nữ | 17 | 4,36 | 0,399 |
| 17 | Trần Thị O | Nữ | 41 | 11,22 | 0,335 |
| 18 | Hoàng Thị Ph | Nữ | 43 | 2,83 | 0,124 |
| 19 | Vũ Thị Ph | Nữ | 55 | 2,34 | 1,24 |
| 20 | Tô Như Q | Nữ | 18 | 6,22 | 0,284 |
| 21 | Trần Thị T | Nữ | 21 | 7,32 | 0,752 |
| 22 | Trần Thị Th | Nữ | 32 | 11,33 | 0,127 |
| 23 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 20 | 6,24 | 0,543 |
| 24 | Nguyễn Thị Nh | Nữ | 50 | 9,56 | 0,226 |
| 25 | Bùi Thị Th | Nữ | 23 | 2,44 | 0,646 |
| 26 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 17 | 9,05 | 0,646 |
| 27 | Phạm Thị Th | Nữ | 35 | 13,01 | 0,124 |
| 28 | Vũ Thị T | Nữ | 36 | 5,62 | 0,015 |
| 29 | Trần Thị X | Nữ | 31 | 3,16 | 0,213 |
| 30 | Nguyễn Thị Hải Y | Nữ | 36 | 9,63 | 0,110 |

Xác nhận của chỉ huy đơn vị,
Viện y học phòng xạ và U bướu Quân đội

PHÓ GIÁM ĐỐC

Đại tá
Đặng Trần Trung

*Hà Nội, ngày 18 tháng 11 năm 2005*

**Trưởng khoa** Sinh học phóng xạ

BSCK II. Hồ Văn Cư

# PHỤ LỤC 11

## NỒNG ĐỘ IL-4, IFN-γ TRƯỚC ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SLE ĐIỀU TRỊ TẠI KHOA THẬN TIẾT NIỆU BỆNH VIỆN BẠCH MAI NĂM 2005

| TT | Họ và tên | Giới | Tuổi | IL-4 (pg/ml) | IFN-γ(pg/ml) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. | Hoàng Mai A | Nữ | 17 | 0 | 3,03 |
| 2. | Nguyễn Thị Ch | Nữ | 33 | 6,05 | 2,93 |
| 3. | Trương Thị C | Nữ | 38 | 3,9 | 0 |
| 4. | Tô Thị D | Nữ | 42 | 3,76 | 0 |
| 5. | Trần Thị H | Nữ | 40 | 3,38 | 0 |
| 6. | Lê Thị H | Nữ | 28 | 0 | 8,58 |
| 7. | Nguyễn Thị H | Nữ | 42 | 0 | 11,99 |
| 8. | Vũ Việt H | Nữ | 34 | 4,72 | 0 |
| 9. | Nguyễn Thị H | Nữ | 21 | 0 | 4,02 |
| 10. | Nguyễn Thị Kh | Nữ | 50 | 3,38 | 0 |
| 11. | Đỗ Thị Kim L | Nữ | 46 | 0 | 2,14 |
| 12. | Nguyễn Thị M | Nữ | 25 | 1,07 | 3,87 |
| 13. | Trần Thị Ng | Nữ | 29 | 0,79 | 5,12 |
| 14. | Ng. Thị Thúy Ng | Nữ | 31 | 0 | 10,22 |
| 15. | Dương Thị Nh | Nữ | 22 | 3,38 | 2,54 |
| 16. | Bùi Hồng Nh | Nữ | 17 | 0 | 0 |
| 17. | Trần Thị O | Nữ | 41 | 0 | 0 |
| 18. | Hoàng Thị Ph | Nữ | 43 | 0 | 14,43 |
| 19. | Vũ Thị Ph | Nữ | 55 | 2,12 | 5,22 |
| 20. | Tô Như Q | Nữ | 18 | 12,27 | 0 |
| 21 | Trần Thị T | Nữ | 21 | 3,62 | 3,53 |
| 22 | Trần Thị Th | Nữ | 32 | 0 | 25,26 |
| 23 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 20 | 3,9 | 6,65 |
| 24 | Nguyễn Thị Nh | Nữ | 50 | 0 | 2,14 |
| 25 | Bùi Thị Th | Nữ | 23 | 0 | 0 |
| 26 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 17 | 0 | 0 |
| 27 | Phạm Thị Th | Nữ | 35 | 0 | 4,47 |
| 28 | Vũ Thị T | Nữ | 36 | 3,48 | 0 |
| 29 | Trần Thị X | Nữ | 31 | 0 | 3,47 |
| 30 | Nguyễn Thị Hải Y | Nữ | 36 | 3,76 | 0 |

*Tp. Hồ Chí Minh, ngày 17 tháng 02 năm 2017*

**Trưởng khoa Hóa sinh**

**ThS. Trần Thành Vinh**

PHÓ GIÁM ĐỐC

BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

PGS.TS. Nguyễn Văn Khôi

# PHỤ LỤC 12

## NỒNG ĐỘ IL-4, IFN-γ SAU ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SLE ĐIỀU TRỊ TẠI KHOA THẬN TIẾT NIỆU BỆNH VIỆN BẠCH MAI NĂM 2005

| TT | Họ và tên | Giới | Tuổi | IL-4 (pg/ml) | IFN-γ(pg/ml) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. | Hoàng Mai A | Nữ | 17 | 0 | 0 |
| 2. | Nguyễn Thị Ch | Nữ | 33 | 3,48 | 2,84 |
| 3. | Trương Thị C | Nữ | 38 | 0 | 0 |
| 4. | Tô Thị D | Nữ | 42 | 0 | 0 |
| 5. | Trần Thị H | Nữ | 40 | 0 | 0 |
| 6. | Lê Thị H | Nữ | 28 | 0 | 0 |
| 7. | Nguyễn Thị H | Nữ | 42 | 0 | 0 |
| 8. | Vũ Việt H | Nữ | 34 | 3,76 | 0 |
| 9. | Nguyễn Thị H | Nữ | 21 | 0 | 0 |
| 10. | Nguyễn Thị Kh | Nữ | 50 | 0 | 0 |
| 11. | Đỗ Thị Kim L | Nữ | 46 | 0 | 0 |
| 12. | Nguyễn Thị M | Nữ | 25 | 0,23 | 1,42 |
| 13. | Trần Thị Ng | Nữ | 29 | 1,02 | 3,33 |
| 14. | Ng. Thị Thúy Ng | Nữ | 31 | 0 | 5,39 |
| 15. | Dương Thị Nh | Nữ | 22 | 0 | 0 |
| 16. | Bùi Hồng Nh | Nữ | 17 | 0 | 0 |
| 17. | Trần Thị O | Nữ | 41 | 0 | 0 |
| 18. | Hoàng Thị Ph | Nữ | 43 | 0 | 10,31 |
| 19. | Vũ Thị Ph | Nữ | 55 | 0 | 2,57 |
| 20. | Tô Như Q | Nữ | 18 | 4,04 | 0 |
| 21 | Trần Thị T | Nữ | 21 | 0 | 4,6 |
| 22 | Trần Thị Th | Nữ | 32 | 3,48 | 8,68 |
| 23 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 20 | 0 | 4,41 |
| 24 | Nguyễn Thị Nh | Nữ | 50 | 0 | 0 |
| 25 | Bùi Thị Th | Nữ | 23 | 0 | 0 |
| 26 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 17 | 0 | 0 |
| 27 | Phạm Thị Th | Nữ | 35 | 0 | 0 |
| 28 | Vũ Thị T | Nữ | 36 | 0 | 0 |
| 29 | Trần Thị X | Nữ | 31 | 0 | 0 |
| 30 | Nguyễn Thị Hải Y | Nữ | 36 | 0 | 0 |

*Tp. Hồ Chí Minh, ngày 17 tháng 02 năm 2017*

**Trưởng khoa Hóa sinh**

**ThS. Trần Thành Vinh**

**PHÓ GIÁM ĐỐC**

BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

**PGS.TS. Nguyễn Văn Khôi**

# PHỤ LỤC 13

## SỐ LƯỢNG TIỂU QUẦN THỂ LYMPHO TRƯỚC ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SLE ĐIỀU TRỊ TẠI KHOA THẬN TIẾT NIỆU BỆNH VIỆN BẠCH MAI NĂM 2005

| TT | Họ và tên | Giới | Tuổi | $CD3^+$ | $CD4^+$ | $CD8^+$ | $CD19^+$ | $CD56^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Hoàng Mai A | Nữ | 17 | 1300 | 572 | 686 | 156 | 104 |
| 2 | Nguyễn Thị Ch | Nữ | 33 | 1318 | 600 | 672 | 102 | 113 |
| 3 | Trương Thị C | Nữ | 38 | 625 | 350 | 275 | 150 | 100 |
| 4 | Tô Thị D | Nữ | 42 | 679 | 365 | 280 | 90 | 41 |
| 5 | Trần Thị H | Nữ | 40 | 1090 | 512 | 433 | 123 | 117 |
| 6 | Lê Thị H | Nữ | 28 | 655 | 399 | 342 | 171 | 27 |
| 7 | Nguyễn Thị H | Nữ | 42 | 750 | 311 | 424 | 125 | 97 |
| 8 | Vũ Việt H | Nữ | 34 | 640 | 223 | 400 | 80 | 80 |
| 9 | Nguyễn Thị H | Nữ | 21 | 910 | 556 | 385 | 178 | 85 |
| 10 | Nguyễn Thị Kh | Nữ | 50 | 1021 | 525 | 478 | 244 | 96 |
| 11 | Đỗ Thị Kim L | Nữ | 46 | 578 | 324 | 220 | 102 | 91 |
| 12 | Nguyễn Thị M | Nữ | 25 | 1132 | 531 | 586 | 210 | 178 |
| 13 | Trần Thị Ng | Nữ | 29 | 1252 | 673 | 579 | 182 | 105 |
| 14 | Ng. Thị Thúy Ng | Nữ | 31 | 782 | 387 | 391 | 207 | 194 |
| 15 | Dương Thị Nh | Nữ | 22 | 893 | 329 | 517 | 141 | 94 |
| 16 | Bùi Hồng Nh | Nữ | 17 | 588 | 315 | 273 | 105 | 42 |
| 17 | Trần Thị O | Nam | 41 | 2002 | 728 | 1274 | 273 | 141 |
| 18 | Hoàng Thị Ph | Nữ | 43 | 756 | 378 | 315 | 126 | 105 |
| 19 | Vũ Thị Ph | Nữ | 55 | 1289 | 634 | 707 | 249 | 214 |
| 20 | Tô Như Q | Nữ | 18 | 958 | 408 | 523 | 508 | 165 |
| 21 | Trần Thị T | Nữ | 21 | 925 | 333 | 519 | 186 | 159 |
| 22 | Trần Thị Th | Nữ | 32 | 1023 | 671 | 379 | 157 | 204 |
| 23 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 20 | 1632 | 864 | 672 | 240 | 24 |
| 24 | Nguyễn Thị Nh | Nữ | 50 | 1032 | 466 | 372 | 143 | 74 |
| 25 | Bùi Thị Th | Nữ | 23 | 1034 | 633 | 401 | 189 | 173 |
| 26 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 17 | 1102 | 580 | 522 | 348 | 174 |
| 27 | Phạm Thị Th | Nữ | 35 | 1513 | 801 | 623 | 267 | 178 |
| 28 | Vũ Thị T | Nữ | 36 | 1105 | 425 | 595 | 425 | 170 |
| 29 | Trần Thị X | Nữ | 31 | 1584 | 648 | 864 | 360 | 216 |
| 30 | Nguyễn Thị Hải Y | Nữ | 36 | 1218 | 580 | 638 | 237 | 270 |

*Hà Nội, ngày 20 tháng 11 năm 2005*

**Xác nhận của cơ quan**

VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

**PHÓ VIỆN TRƯỞNG**

**ThS.DS. Lê Lâm**

**Trưởng khoa miễn dịch**

**TS. Nguyễn Triệu Vân**

# PHỤ LỤC 14

## SỐ LƯỢNG TIỂU QUẦN THỂ LYMPHO SAU ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SLE ĐIỀU TRỊ TẠI KHOA THẬN TIẾT NIỆU BỆNH VIỆN BẠCH MAI NĂM 2005

| TT | Họ và tên | Giới | Tuổi | $CD3^+$ | $CD4^+$ | $CD8^+$ | $CD19^+$ | $CD56^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Hoàng Mai A | Nữ | 17 | 1551 | 748 | 800 | 193 | 170 |
| 2 | Nguyễn Thị Ch | Nữ | 33 | 1576 | 768 | 768 | 384 | 288 |
| 3 | Trương Thị C | Nữ | 38 | 1237 | 530 | 671 | 190 | 154 |
| 4 | Tô Thị D | Nữ | 42 | 1026 | 532 | 540 | 270 | 216 |
| 5 | Trần Thị H | Nữ | 40 | 1518 | 636 | 894 | 220 | 224 |
| 6 | Lê Thị H | Nữ | 28 | 2010 | 1010 | 854 | 520 | 134 |
| 7 | Nguyễn Thị H | Nữ | 42 | 1625 | 789 | 796 | 213 | 235 |
| 8 | Vũ Việt H | Nữ | 34 | 1162 | 598 | 581 | 249 | 332 |
| 9 | Nguyễn Thị H | Nữ | 21 | 1215 | 620 | 574 | 320 | 324 |
| 10 | Nguyễn Thị Kh | Nữ | 50 | 1332 | 675 | 619 | 414 | 241 |
| 11 | Đỗ Thị Kim L | Nữ | 46 | 986 | 442 | 476 | 136 | 126 |
| 12 | Nguyễn Thị M | Nữ | 25 | 1892 | 946 | 946 | 516 | 344 |
| 13 | Trần Thị Ng | Nữ | 29 | 1347 | 721 | 609 | 243 | 251 |
| 14 | Ng. Thị Thúy Ng | Nữ | 31 | 1322 | 628 | 640 | 400 | 314 |
| 15 | Dương Thị Nh | Nữ | 22 | 1373 | 659 | 720 | 231 | 142 |
| 16 | Bùi Hồng Nh | Nữ | 17 | 967 | 514 | 430 | 167 | 125 |
| 17 | Trần Thị O | Nam | 41 | 1207 | 579 | 614 | 179 | 194 |
| 18 | Hoàng Thị Ph | Nữ | 43 | 1972 | 871 | 1097 | 352 | 243 |
| 19 | Vũ Thị Ph | Nữ | 55 | 1932 | 1012 | 905 | 356 | 322 |
| 20 | Tô Như Q | Nữ | 18 | 1054 | 534 | 549 | 422 | 193 |
| 21 | Trần Thị T | Nữ | 21 | 1600 | 586 | 924 | 320 | 215 |
| 22 | Trần Thị Th | Nữ | 32 | 1456 | 768 | 690 | 233 | 341 |
| 23 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 20 | 1710 | 912 | 798 | 456 | 570 |
| 24 | Nguyễn Thị Nh | Nữ | 50 | 1579 | 539 | 592 | 228 | 237 |
| 25 | Bùi Thị Th | Nữ | 23 | 1579 | 782 | 763 | 407 | 345 |
| 26 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 17 | 1358 | 730 | 560 | 350 | 193 |
| 27 | Phạm Thị Th | Nữ | 35 | 1440 | 640 | 792 | 360 | 230 |
| 28 | Vũ Thị T | Nữ | 36 | 1065 | 426 | 568 | 426 | 190 |
| 29 | Trần Thị X | Nữ | 31 | 481 | 222 | 222 | 111 | 111 |
| 30 | Nguyễn Thị Hải Y | Nữ | 36 | 850 | 340 | 510 | 136 | 170 |

*Hà Nội, ngày 20 tháng 11 năm 2005*

**Xác nhận của cơ quan**

VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

**PHÓ VIỆN TRƯỞNG**

**ThS.DS. Lê Lâm**

**Trưởng khoa miễn dịch**

**TS. Nguyễn Triệu Vân**

PHỤ LỤC 15

# DANH SÁCH BỆNH NHÂN SLE NGHIÊN CỨU TẠI BỆNH VIỆN DA LIỄU TRUNG ƯƠNG 2011

| STT | Họ và tên | Tuổi | Ngày vào viện | Mã số bệnh nhân |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Hà Thị H | 16 | 28/2/2011 | 11021173 |
| 2 | Hoàng Thị Ng | 16 | 01/3/2011 | 11017655 |
| 3 | Hoàng Thị H | 45 | 04/3/2011 | 09106010 |
| 4 | Vũ Thị Nh | 29 | 10/3/2011 | 03059887 |
| 5 | Đoàn Thị L | 22 | 14/3/2011 | 09129149 |
| 6 | Trần Thị Th | 26 | 18/3/2011 | 11028221 |
| 7 | Nguyễn Thị Lan A | 53 | 01/4/2011 | 08883789 |
| 8 | Nguyễn Minh H | 22 | 02/4/2011 | 11035718 |
| 9 | Phạm Thị H | 27 | 06/4/2011 | 10078159 |
| 10 | Nguyễn Thị Th | 20 | 07/4/2011 | 11039763 |
| 11 | Vũ Thị Ngọc H | 17 | 08/4/2011 | 11044644 |
| 12 | Bùi Thị V | 38 | 18/4/2011 | 11050865 |
| 13 | Lê Thị Kim Th | 39 | 18/4/2011 | 00695885 |
| 14 | Nguyễn Thị H | 36 | 20/4/2011 | 11053676 |
| 15 | Đinh Thị H | 43 | 25/4/2011 | 11039456 |
| 16 | Trần Như Q | 21 | 04/5/2011 | 08827286 |
| 17 | Đỗ Thị H | 25 | 05/5/2011 | 11058083 |
| 18 | Nguyễn Thị Minh Ph | 19 | 06/5/2011 | 11061010 |
| 19 | Nguyễn Thị Quế Ph | 25 | 13/5/2011 | 02068117 |
| 20 | Nguyễn Thị L | 28 | 20/5/2011 | 11058097 |
| 21 | Đặng Thị H | 43 | 27/5/2011 | 11078195 |
| 22 | Tạ Thị H | 27 | 08/6/2011 | 11087557 |
| 23 | Vũ Thị H | 26 | 17/6/2011 | 11095492 |
| 24 | Mai Thị Kh | 15 | 20/6/2011 | 11092358 |
| 25 | Nguyễn Thị D | 51 | 23/6/2011 | 02100002 |
| 26 | Trần Thị Ng | 19 | 28/6/2011 | 11093262 |
| 27 | Nguyễn Thị B | 44 | 12/7/2011 | 11113287 |
| 28 | Nguyễn Thị H | 42 | 12/7/2011 | 11114380 |
| 29 | Phạm Thị H | 29 | 21/7/2011 | 11122446 |
| 30 | Nguyễn Thị V | 35 | 25/7/2011 | 10653348 |

**Thầy hướng dẫn NCS**

Trần Hậu Khang

**Trưởng phòng KHTH**

Đỗ Thị Thu Hiền

# PHỤ LỤC 16

## NỒNG ĐỘ CYTOKIN TRƯỚC ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SLE ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN DA LIỄU TRUNG ƯƠNG NĂM 2011

| TT | Họ và tên | IFN-γ pg/ml | TNF-α ng/ml | IL-2 ng/ml | IL-4 pg/ml | IL-6 pg/ml |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Hà Thị H | 5,148 | 0,806 | 0,699 | 0,962 | 12,148 |
| 2 | Hoàng Thị Ng | 6,990 | 0,788 | 1,991 | 0,588 | 21,951 |
| 3 | Hoàng Thị H | 6,620 | 0,367 | 5,216 | 0,635 | 21,223 |
| 4 | Vũ Thị Nh | 16,973 | 1,370 | 6,236 | 4,149 | 41,036 |
| 5 | Đoàn Thị L | 22,746 | 1,078 | 9,139 | 0,283 | 28,790 |
| 6 | Trần Thị Th | 8,150 | 0,741 | 0,575 | 0,434 | 35,319 |
| 7 | Nguyễn T.Lan A | 5,006 | 0,678 | 1,539 | 1,231 | 45,525 |
| 8 | Nguyễn Minh H | 5,421 | 1,379 | 0,613 | 0,713 | 20,865 |
| 9 | Phạm Thị H | 5,666 | 0,495 | 1,584 | 0,284 | 21,951 |
| 10 | Nguyễn Thị Th | 7,301 | 0,524 | 0,851 | 5,149 | 18,799 |
| 11 | Vũ Thị Ngọc H | 8,715 | 1,015 | 1,611 | 0,832 | 25,425 |
| 12 | Bùi Thị V | 18,090 | 1,555 | 10,224 | 0,945 | 28,355 |
| 13 | Lê Thị Kim Th | 22,640 | 1,872 | 22,091 | 2,281 | 43,808 |
| 14 | Nguyễn Thị H | 4,971 | 0,163 | 1,365 | 0,199 | 16,873 |
| 15 | Đinh Thị H | 5,218 | 0,678 | 0,565 | 0,774 | 17,500 |
| 16 | Trần Như Q | 5,194 | 0,163 | 0,565 | 0,286 | 12,148 |
| 17 | Đỗ Thị H | 5,335 | 1,323 | 1,557 | 1,949 | 9,854 |
| 18 | Nguyễn T.Minh Ph | 6,039 | 1,078 | 0,655 | 0,346 | 16,565 |
| 19 | Nguyễn T. Quế Ph | 7,924 | 1,149 | 0,898 | 2,035 | 26,242 |
| 20 | Nguyễn Thị L | 15,757 | 1,278 | 3,099 | 0,426 | 32,893 |
| 21 | Đặng Thị H | 22,221 | 1,015 | 8,530 | 0,749 | 28,790 |
| 22 | Tạ Thị H | 5,182 | 0,163 | 0,557 | 5,333 | 17,184 |
| 23 | Vũ Thị H | 5,295 | 0,920 | 0,548 | 1,142 | 13,427 |
| 24 | Mai Thị Kh | 5,126 | 0,629 | 0,629 | 0,341 | 12,396 |
| 25 | Nguyễn Thị D | 5,467 | 0,062 | 1,575 | 0,287 | 10,730 |
| 26 | Trần Thị Ng | 6,196 | 0,323 | 0,629 | 1,149 | 12,396 |
| 27 | Nguyễn Thị B | 8,386 | 0,806 | 1,829 | 0,794 | 16,873 |
| 28 | Nguyễn Thị H | 13,759 | 2,370 | 2,611 | 0,426 | 18,142 |
| 29 | Phạm Thị H | 18,899 | 1,112 | 6,082 | 3,146 | 30,571 |
| 30 | Nguyễn Thị V | 5,044 | 0,667 | 2,548 | 0,074 | 18,142 |

KT. GIÁM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC PHỤ TRÁCH CÔNG TÁC HÀNH CHÍNH

Lê Trung Kiên

*Hà Nội, ngày 25 tháng 10 năm 2011*

**Trưởng khoa Miễn dịch**

**PGS.TS. Lê Văn Don**

# PHỤ LỤC 17

## NỒNG ĐỘ CYTOKIN SAU ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SLE ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN DA LIỄU TRUNG ƯƠNG NĂM 2011

| TT | Họ và tên | IFN-γ pg/ml | TNF-α ng/ml | IL-2 ng/ml | IL-4 pg/ml | IL-6 pg/ml |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Hà Thị H | 2,133 | 0,723 | 1,326 | 0,532 | 10,723 |
| 2 | Hoàng Thị Ng | 3,546 | 0,635 | 2,754 | 0,273 | 17,985 |
| 3 | Hoàng Thị H | 1,980 | 0,321 | 5,671 | 0,172 | 21,124 |
| 4 | Vũ Thị Nh | 5,234 | 0,338 | 6,975 | 2,337 | 20,112 |
| 5 | Đoàn Thị L | 7,212 | 0,547 | 9,558 | 0,075 | 13,231 |
| 6 | Trần Thị Th | 2,674 | 0,266 | 1,287 | 0,094 | 11,334 |
| 7 | Nguyễn T.Lan A | 2,985 | 0,342 | 3,199 | 0,354 | 30,121 |
| 8 | Nguyễn Minh H | 4,762 | 0,675 | 2,873 | 0,298 | 9,934 |
| 9 | Phạm Thị H | 4,213 | 0,433 | 1,993 | 0,077 | 14,579 |
| 10 | Nguyễn Thị Th | 2,857 | 0,289 | 2,571 | 1,009 | 13,579 |
| 11 | Vũ Thị Ngọc H | 1,892 | 0,432 | 3,889 | 0,273 | 5,983 |
| 12 | Bùi Thị V | 9,375 | 0,793 | 10,765 | 0,358 | 6,746 |
| 13 | Lê Thị Kim Th | 12,378 | 1,132 | 21,539 | 0,478 | 23,205 |
| 14 | Nguyễn Thị H | 1,243 | 0,099 | 3,471 | 0,035 | 8,216 |
| 15 | Đinh Thị H | 3,673 | 0,259 | 2,199 | 0,327 | 10,332 |
| 16 | Trần Như Q | 1,327 | 0,152 | 1,368 | 0,123 | 7,257 |
| 17 | Đỗ Thị H | 1,489 | 0,789 | 3,007 | 0,312 | 3,468 |
| 18 | Nguyễn T.Minh Ph | 2,782 | 0,920 | 1,201 | 0,117 | 8,652 |
| 19 | Nguyễn T. Quế Ph | 2,524 | 0,537 | 0,933 | 0,713 | 9,741 |
| 20 | Nguyễn Thị L | 6,952 | 0,076 | 6,001 | 0,225 | 3,777 |
| 21 | Đặng Thị H | 10,521 | 0,923 | 10,554 | 0,071 | 16,584 |
| 22 | Tạ Thị H | 4,773 | 0,078 | 1,592 | 2,390 | 15,329 |
| 23 | Vũ Thị H | 2,903 | 0,561 | 0,999 | 0,374 | 9,185 |
| 24 | Mai Thị Kh | 3,574 | 0,226 | 5,230 | 0,300 | 8,409 |
| 25 | Nguyễn Thị D | 5,222 | 0,051 | 4,588 | 0,111 | 5,392 |
| 26 | Trần Thị Ng | 4,232 | 0,059 | 3,351 | 0,298 | 3,973 |
| 27 | Nguyễn Thị B | 7,897 | 0,544 | 2,764 | 0,273 | 12,468 |
| 28 | Nguyễn Thị H | 3,143 | 1,325 | 2,528 | 0,102 | 16,142 |
| 29 | Phạm Thị H | 2,766 | 0,475 | 5,793 | 0,325 | 1,024 |
| 30 | Nguyễn Thị V | 4,576 | 0,957 | 7,201 | 0,822 | 1,555 |

KT. GIÁM ĐỐC
P. TRƯỞNG PHÒNG THAM MƯU HÀNH CHÍNH
BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108

Thượng tá
Lê Trung Kiên

*Hà Nội, ngày 25 tháng 10 năm 2011*
**Trưởng khoa Miễn dịch**

**PGS.TS. Lê Văn Don**

# PHỤ LỤC 18

## SỐ LƯỢNG TIỂU QUẦN THỂ LYMPHO TRƯỚC ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SLE ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN DA LIỄU TRUNG ƯƠNG NĂM 2011

| TT | Họ và tên | $CD3^+$ | $CD4^+$ | $CD8^+$ | $CD19^+$ | $CD56^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Hà Thị H | 1962 | 900 | 959 | 193 | 157 |
| 2 | Hoàng Thị Ng | 2375 | 816 | 1449 | 465 | 81 |
| 3 | Hoàng Thị H | 1152 | 634 | 385 | 631 | 52 |
| 4 | Vũ Thị Nh | 1300 | 514 | 695 | 263 | 59 |
| 5 | Đoàn Thị L | 1206 | 429 | 721 | 198 | 193 |
| 6 | Trần Thị Th | 1064 | 531 | 916 | 313 | 369 |
| 7 | Nguyễn T.Lan A | 675 | 305 | 256 | 187 | 6 |
| 8 | Nguyễn Minh H | 560 | 211 | 301 | 173 | 45 |
| 9 | Phạm Thị H | 1584 | 684 | 831 | 242 | 53 |
| 10 | Nguyễn Thị Th | 2074 | 761 | 1071 | 238 | 5 |
| 11 | Vũ Thị Ngọc H | 1514 | 457 | 961 | 351 | 15 |
| 12 | Bùi Thị V | 2156 | 986 | 1048 | 264 | 313 |
| 13 | Lê Thị Kim Th | 2120 | 853 | 1071 | 445 | 37 |
| 14 | Nguyễn Thị H | 1574 | 649 | 921 | 276 | 88 |
| 15 | Đinh Thị H | 1758 | 1116 | 600 | 202 | 73 |
| 16 | Trần Như Q | 1103 | 570 | 498 | 355 | 9 |
| 17 | Đỗ Thị H | 2019 | 863 | 1065 | 609 | 107 |
| 18 | Nguyễn T.Minh Ph | 1604 | 726 | 547 | 170 | 127 |
| 19 | Nguyễn T. Quế Ph | 592 | 302 | 230 | 229 | 5 |
| 20 | Nguyễn Thị L | 937 | 443 | 394 | 317 | 31 |
| 21 | Đặng Thị H | 2664 | 1027 | 1489 | 278 | 72 |
| 22 | Tạ Thị H | 1466 | 468 | 928 | 321 | 91 |
| 23 | Vũ Thị H | 1403 | 579 | 438 | 169 | 17 |
| 24 | Mai Thị Kh | 1040 | 357 | 618 | 117 | 112 |
| 25 | Nguyễn Thị D | 2530 | 417 | 1277 | 479 | 19 |
| 26 | Trần Thị Ng | 766 | 389 | 296 | 366 | 111 |
| 27 | Nguyễn Thị B | 1686 | 639 | 1005 | 268 | 139 |
| 28 | Nguyễn Thị H | 2086 | 831 | 1187 | 289 | 74 |
| 29 | Phạm Thị H | 398 | 235 | 117 | 277 | 98 |
| 30 | Nguyễn Thị V | 839 | 390 | 346 | 211 | 32 |

*Hà Nội, ngày 25 tháng 10 năm 2011*

**Trưởng khoa Huyết học**

**TS. Lý Tuấn Khải**

TL. GIÁM ĐỐC
P. TRƯỞNG PHÒNG THAM MƯU HÀNH CHÍNH
BỘ QUỐC PHÒNG * BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108 *

Thượng tá
Lê Trung Kiên

# PHỤ LỤC 19

## SỐ LƯỢNG TIỂU QUẦN THỂ LYMPHO SAU ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SLE ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN DA LIỄU TRUNG ƯƠNG NĂM 2011

| TT | Họ và tên | $CD3^+$ | $CD4^+$ | $CD8^+$ | $CD19^+$ | $CD56^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Hà Thị H | 2132 | 1132 | 1020 | 207 | 190 |
| 2 | Hoàng Thị Ng | 2380 | 946 | 1211 | 452 | 107 |
| 3 | Hoàng Thị H | 2324 | 1264 | 543 | 574 | 98 |
| 4 | Vũ Thị Nh | 1651 | 798 | 537 | 322 | 72 |
| 5 | Đoàn Thị L | 1344 | 827 | 844 | 223 | 318 |
| 6 | Trần Thị Th | 1765 | 1363 | 722 | 334 | 324 |
| 7 | Nguyễn T.Lan A | 837 | 916 | 427 | 267 | 219 |
| 8 | Nguyễn Minh H | 1427 | 1111 | 586 | 301 | 211 |
| 9 | Phạm Thị H | 1642 | 1468 | 797 | 265 | 171 |
| 10 | Nguyễn Thị Th | 1986 | 919 | 875 | 285 | 58 |
| 11 | Vũ Thị Ngọc H | 1735 | 571 | 914 | 360 | 132 |
| 12 | Bùi Thị V | 2364 | 885 | 891 | 310 | 425 |
| 13 | Lê Thị Kim Th | 2244 | 901 | 988 | 444 | 95 |
| 14 | Nguyễn Thị H | 1792 | 724 | 1003 | 319 | 98 |
| 15 | Đinh Thị H | 2185 | 1001 | 727 | 278 | 113 |
| 16 | Trần Như Q | 1800 | 706 | 519 | 402 | 109 |
| 17 | Đỗ Thị H | 2189 | 799 | 709 | 597 | 126 |
| 18 | Nguyễn T.Minh Ph | 1940 | 1372 | 623 | 312 | 199 |
| 19 | Nguyễn T. Quế Ph | 1259 | 677 | 533 | 272 | 74 |
| 20 | Nguyễn Thị L | 1375 | 683 | 758 | 354 | 242 |
| 21 | Đặng Thị H | 2689 | 1083 | 1362 | 329 | 235 |
| 22 | Tạ Thị H | 2113 | 666 | 1134 | 291 | 108 |
| 23 | Vũ Thị H | 2350 | 792 | 512 | 237 | 73 |
| 24 | Mai Thị Kh | 3401 | 634 | 875 | 235 | 296 |
| 25 | Nguyễn Thị D | 2198 | 625 | 898 | 442 | 531 |
| 26 | Trần Thị Ng | 2006 | 759 | 419 | 502 | 233 |
| 27 | Nguyễn Thị B | 1868 | 688 | 1520 | 329 | 359 |
| 28 | Nguyễn Thị H | 2223 | 901 | 1301 | 411 | 246 |
| 29 | Phạm Thị H | 948 | 452 | 320 | 313 | 244 |
| 30 | Nguyễn Thị V | 1139 | 517 | 641 | 719 | 125 |

*Hà Nội, ngày 25 tháng 10 năm 2011*

**Trưởng khoa Huyết học**

**TS. Lý Tuấn Khải**

KT. GIÁM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC PHỤ TRÁCH
TRƯỞNG PHÒNG THAM MƯU HÀNH CHÍNH

**Thượng tá**

**Lê Trung Kiên**

# PHỤ LỤC 20

## NỒNG ĐỘ IL-2 VÀ TNF-α
## NGƯỜI KHỎE MẠNH 2005

| TT | Họ và tên | Giới | Tuổi | IL-2 (ng/ml) | TNF-α (ng/ml) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Nguyễn Quang T | Nam | 26 | 18,78 | 0,158 |
| 2 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 36 | 17,15 | 0,05 |
| 3 | Võ Thanh B | Nữ | 25 | 9,83 | 0,07 |
| 4 | Bùi Thị Q | Nữ | 41 | 7,12 | 0,05 |
| 5 | Trần Thị L | Nữ | 41 | 8,39 | 0,12 |
| 6 | Mai Thanh H | Nữ | 44 | 6,32 | 0,05 |
| 7 | Phạm Thị H | Nữ | 37 | 4,79 | 0,0127 |
| 8 | Nguyễn Lan H | Nữ | 25 | 5,67 | 0,235 |
| 9 | Mai L | Nữ | 25 | 1,29 | 0,152 |
| 10 | Vũ Thị Th | Nữ | 42 | 3,82 | 0,227 |
| 11 | Vương Thị Th | Nữ | 46 | 6,05 | 0,225 |
| 12 | Nguyễn Thị M | Nữ | 35 | 11,94 | 0,442 |
| 13 | Nguyễn Thị L | Nữ | 33 | 11,96 | 0,095 |
| 14 | Vũ Minh Ph | Nữ | 28 | 8,11 | 0,215 |
| 15 | Nguyễn Thị L | Nữ | 46 | 11,89 | 0,125 |
| 16 | Phạm Thu Á | Nữ | 28 | 8,95 | 0,233 |
| 17 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 39 | 3,94 | 0,652 |
| 18 | Trần Việt H | Nữ | 25 | 13,09 | 0,087 |
| 19 | Nguyễn Phương Th | Nữ | 23 | 9,68 | 0,196 |
| 20 | Nguyễn Lan A | Nữ | 25 | 10,05 | 0,311 |
| 21 | Trần Thị D | Nữ | 24 | 6,33 | 0,200 |
| 22 | Đỗ Thọ Ng | Nữ | 39 | 7,32 | 0,178 |
| 23 | Nguyễn Thị Kim H | Nữ | 28 | 5,77 | 0,195 |
| 24 | Tôn Ái Th | Nữ | 28 | 11,00 | 0,207 |
| 25 | Lê Hồng O | Nữ | 23 | 8,37 | 0,126 |
| 26 | Phạm Thị V | Nữ | 25 | 9,45 | 0,267 |
| 27 | Lê Kiều H | Nữ | 23 | 9,23 | 0,144 |
| 28 | Nguyễn Thu Ch | Nữ | 23 | 4,29 | 0,231 |
| 29 | Nguyễn Thị H | Nữ | 33 | 9,22 | 0,116 |
| 30 | Đỗ Thị Th | Nữ | 24 | 12,65 | 0,142 |

*Hà Nội, ngày 18 tháng 11 năm 2005*

Xác nhận của Chỉ huy đơn vị
Viện Y học phóng xạ và U bướu Quân đội

PHÓ GIÁM ĐỐC

Đại tá
Đặng Trần Trung

**Trưởng khoa** Sinh học phóng xạ

BSCK II. Hồ Văn Cu

# PHỤ LỤC 21

## NỒNG ĐỘ IL-4 VÀ IFN-γ
## NGƯỜI KHỎE MẠNH 2005

| TT | Họ và tên | Giới | Tuổi | IL-4 (pg/ml) | IFN-γ (pg/ml) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Nguyễn Quang T | Nam | 26 | 0,123 | 0,766 |
| 2 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 36 | 0,635 | 0,522 |
| 3 | Võ Thanh B | Nữ | 25 | 0,361 | 0,837 |
| 4 | Bùi Thị Q | Nữ | 41 | 0,272 | 0,406 |
| 5 | Trần Thị L | Nữ | 41 | 0,258 | 0,149 |
| 6 | Mai Thanh H | Nữ | 44 | 0,01 | 0,774 |
| 7 | Phạm Thị H | Nữ | 37 | 0,457 | 0,482 |
| 8 | Nguyễn Lan H | Nữ | 25 | 0,322 | 0,338 |
| 9 | Mai L | Nữ | 25 | 0,469 | 0,625 |
| 10 | Vũ Thị Th | Nữ | 42 | 0,716 | 0,733 |
| 11 | Vương Thị Th | Nữ | 46 | 0,03 | 0,591 |
| 12 | Nguyễn Thị M | Nữ | 35 | 0,517 | 0,736 |
| 13 | Nguyễn Thị L | Nữ | 33 | 0,04 | 0,489 |
| 14 | Vũ Minh Ph | Nữ | 28 | 0,02 | 0,852 |
| 15 | Nguyễn Thị L | Nữ | 46 | 0,429 | 0,717 |
| 16 | Phạm Thu Á | Nữ | 28 | 0,521 | 0,634 |
| 17 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 39 | 0,122 | 0,911 |
| 18 | Trần Việt H | Nữ | 25 | 0,311 | 0,600 |
| 19 | Nguyễn Phương Th | Nữ | 23 | 0,628 | 0,752 |
| 20 | Nguyễn Lan A | Nữ | 25 | 0,04 | 0,567 |
| 21 | Trần Thị D | Nữ | 24 | 0,537 | 0,376 |
| 22 | Đỗ Thọ Ng | Nữ | 39 | 0,09 | 0,828 |
| 23 | Nguyễn Thị Kim H | Nữ | 28 | 0,541 | 0,852 |
| 24 | Tôn Ái Th | Nữ | 28 | 0,223 | 0,675 |
| 25 | Lê Hồng O | Nữ | 23 | 0,14 | 0,734 |
| 26 | Phạm Thị V | Nữ | 25 | 0,06 | 0,759 |
| 27 | Lê Kiều H | Nữ | 23 | 0,435 | 0,591 |
| 28 | Nguyễn Thu Ch | Nữ | 23 | 0,319 | 0,468 |
| 29 | Nguyễn Thị H | Nữ | 33 | 0,278 | 0,639 |
| 30 | Đỗ Thị Th | Nữ | 24 | 0,127 | 0,527 |

*Tp. Hồ Chí Minh, ngày 17 tháng 02 năm 2017*

**Trưởng khoa Hóa sinh**

**ThS. Trần Thành Vinh**

BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

**PHÓ GIÁM ĐỐC**

**PGS.TS. Nguyễn Văn Khôi**

# PHỤ LỤC 22

## SỐ LƯỢNG TIỂU QUẦN THỂ LYMPHO NGƯỜI KHỎE MẠNH NĂM 2005

| TT | Họ và tên | Giới | Tuổi | $CD3^+$ | $CD4^+$ | $CD8^+$ | $CD19^+$ | $CD56^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Nguyễn Quang T | Nam | 26 | 1540 | 830 | 676 | 310 | 200 |
| 2 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 36 | 1645 | 1020 | 613 | 425 | 251 |
| 3 | Võ Thanh B | Nữ | 25 | 1619 | 923 | 600 | 600 | 273 |
| 4 | Bùi Thị Q | Nữ | 41 | 1342 | 698 | 512 | 354 | 180 |
| 5 | Trần Thị L | Nữ | 41 | 1422 | 788 | 617 | 411 | 302 |
| 6 | Mai Thanh H | Nữ | 44 | 1713 | 1021 | 673 | 522 | 297 |
| 7 | Phạm Thị H | Nữ | 37 | 1297 | 679 | 523 | 276 | 279 |
| 8 | Nguyễn Lan H | Nữ | 25 | 1688 | 925 | 721 | 342 | 170 |
| 9 | Mai L | Nữ | 25 | 1504 | 917 | 578 | 234 | 232 |
| 10 | Vũ Thị Th | Nữ | 42 | 1508 | 755 | 722 | 457 | 148 |
| 11 | Vương Thị Th | Nữ | 46 | 1431 | 738 | 634 | 239 | 257 |
| 12 | Nguyễn Thị M | Nữ | 35 | 1458 | 822 | 617 | 416 | 315 |
| 13 | Nguyễn Thị L | Nữ | 33 | 1769 | 939 | 789 | 341 | 246 |
| 14 | Vũ Minh Ph | Nữ | 28 | 1912 | 921 | 874 | 333 | 253 |
| 15 | Nguyễn Thị L | Nữ | 46 | 1455 | 691 | 578 | 528 | 326 |
| 16 | Phạm Thu Á | Nữ | 28 | 1819 | 923 | 800 | 355 | 222 |
| 17 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 39 | 1573 | 807 | 691 | 401 | 253 |
| 18 | Trần Việt H | Nữ | 25 | 1568 | 858 | 661 | 187 | 230 |
| 19 | Nguyễn Phương Th | Nữ | 23 | 1589 | 836 | 737 | 605 | 151 |
| 20 | Nguyễn Lan A | Nữ | 25 | 1392 | 718 | 622 | 508 | 312 |
| 21 | Trần Thị D | Nữ | 24 | 1736 | 894 | 766 | 261 | 243 |
| 22 | Đỗ Thọ Ng | Nữ | 39 | 2100 | 999 | 835 | 426 | 193 |
| 23 | Phạm Thị V | Nữ | 28 | 1704 | 1045 | 612 | 218 | 150 |
| 24 | Nguyễn Thị Kim H | Nữ | 28 | 2328 | 1311 | 979 | 372 | 249 |
| 25 | Tôn Ái Th | Nữ | 23 | 1820 | 985 | 755 | 473 | 162 |
| 26 | Lê Hồng O | Nữ | 25 | 1600 | 874 | 736 | 551 | 210 |
| 27 | Lê Kiều H | Nữ | 23 | 1576 | 922 | 621 | 184 | 354 |
| 28 | Nguyễn Thu Ch | Nữ | 23 | 1473 | 782 | 654 | 463 | 218 |
| 29 | Nguyễn Thị H | Nữ | 33 | 1702 | 901 | 687 | 534 | 174 |
| 30 | Đỗ Thị Th | Nữ | 24 | 1374 | 703 | 632 | 291 | 226 |

*Hà Nội, ngày 20 tháng 11 năm 2005*

**Xác nhận của cơ quan**

VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

PHÓ VIỆN TRƯỞNG

ThS.DS. Lê Lâm

**Trưởng khoa miễn dịch**

**TS. Nguyễn Triệu Vân**

# PHỤ LỤC 23

## NỒNG ĐỘ CYTOKIN
## NGƯỜI KHỎE MẠNH NĂM 2011

| TT | Họ và tên | Giới | Tuổi | INF-γ pg/ml | TNF-α ng/ml | IL-2 ng/ml | IL-4 pg/ml | IL-6 pg/ml |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Phạm Văn Th | Nam | 26 | 0,068 | 0,190 | 1,112 | 0,096 | 0,110 |
| 2 | Nguyễn Thị V | Nữ | 20 | 0,813 | 0,170 | 2,112 | 0,096 | 0,114 |
| 3 | Nguyễn Thị H | Nữ | 19 | 0,944 | 0,138 | 2,112 | 0,098 | 0,110 |
| 4 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 25 | 0,109 | 0,162 | 4,112 | 0,102 | 0,116 |
| 5 | Dương Thị L | Nữ | 19 | 0,457 | 0,160 | 1,116 | 0,102 | 0,120 |
| 6 | Lương Thị Th | Nữ | 20 | 0,259 | 0,142 | 5,114 | 0,098 | 0,114 |
| 7 | Bùi Thị Th | Nữ | 29 | 0,781 | 0,146 | 1,116 | 0,098 | 0,114 |
| 8 | Phạm Thúy T | Nữ | 19 | 0,567 | 0,162 | 3,140 | 0,114 | 0,118 |
| 9 | Nguyễn Hồng Ng | Nữ | 20 | 0,798 | 0,162 | 6,114 | 0,096 | 0,106 |
| 10 | Lê Thị H | Nữ | 26 | 0,099 | 0,164 | 1,124 | 0,110 | 0,142 |
| 11 | Phạm Thị Th | Nữ | 19 | 0,901 | 0,180 | 3,112 | 0,104 | 0,130 |
| 12 | Hoàng Mai A | Nữ | 33 | 0,376 | 0,150 | 4,130 | 0,102 | 0,110 |
| 13 | Nguyễn Lan A | Nữ | 34 | 0,892 | 0,160 | 5,108 | 0,112 | 0,126 |
| 14 | Nguyễn Thị H | Nữ | 20 | 0,485 | 0,154 | 2,116 | 0,100 | 0,112 |
| 15 | Ngô Thị B | Nữ | 21 | 0,033 | 0,178 | 3,118 | 0,102 | 0,114 |
| 16 | Vũ Kiều Ng | Nữ | 30 | 0,576 | 0,172 | 3,120 | 0,100 | 0,112 |
| 17 | Nguyễn Thanh Ch | Nữ | 29 | 0,591 | 0,176 | 5,122 | 0,098 | 0,110 |
| 18 | Hà Liên Th | Nữ | 23 | 0,900 | 0,150 | 2,118 | 0,100 | 0,110 |
| 19 | Trần Hồng T | Nữ | 21 | 0,879 | 0,158 | 2,116 | 0,104 | 0,110 |
| 20 | Võ Thùy D | Nữ | 25 | 0,678 | 0,174 | 1,116 | 0,108 | 0,116 |
| 21 | Vũ Minh T | Nữ | 24 | 0,465 | 0,166 | 5,116 | 0,102 | 0,112 |
| 22 | Mai Lan Th | Nữ | 57 | 0,928 | 0,148 | 3,114 | 0,102 | 0,110 |
| 23 | Phạm Thị V | Nữ | 34 | 0,539 | 0,148 | 4,116 | 0,102 | 0,116 |
| 24 | Trần Ngọc H | Nữ | 39 | 0,753 | 0,180 | 1,116 | 0,106 | 0,112 |
| 25 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 49 | 0,867 | 0,166 | 2,106 | 0,096 | 0,110 |
| 26 | Dương Bạch L | Nữ | 29 | 0,635 | 0,172 | 3,114 | 0,104 | 0,114 |
| 27 | Nguyễn T.Thanh H | Nữ | 36 | 0,786 | 0,146 | 1,110 | 0,100 | 0,118 |
| 28 | Nguyễn Thị Ng | Nữ | 45 | 0,619 | 0,186 | 2,126 | 0,106 | 0,116 |
| 29 | Phạm Ngân Kh | Nữ | 32 | 0,452 | 0,150 | 4,114 | 0,104 | 0,116 |
| 30 | Phan Bích X | Nữ | 34 | 0,011 | 0,186 | 5,114 | 0,102 | 0,110 |

TL. GIÁM ĐỐC
P. TRƯỞNG PHÒNG THAM MƯU HÀNH CHÍNH
Thượng tá
Lê Trung Kiên

*Hà Nội, ngày 25 tháng 10 năm 2011*
**Trưởng khoa Miễn dịch**

**PGS.TS. Lê Văn Don**

# PHỤ LỤC 24

## SỐ LƯỢNG TIỂU QUẦN THỂ LYMPHO NGƯỜI KHỎE MẠNH NĂM 2011

| TT | Họ và tên | Giới | Tuổi | $CD3^+$ | $CD4^+$ | $CD8^+$ | $CD19^+$ | $CD56^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Phạm Văn Th | Nam | 26 | 894 | 459 | 322 | 139 | 176 |
| 2 | Nguyễn Thị V | Nữ | 20 | 1186 | 542 | 533 | 417 | 253 |
| 3 | Nguyễn Thị H | Nữ | 19 | 1646 | 999 | 578 | 226 | 378 |
| 4 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 25 | 1654 | 877 | 628 | 617 | 307 |
| 5 | Dương Thị L | Nữ | 19 | 1185 | 512 | 477 | 215 | 304 |
| 6 | Lương Thị Th | Nữ | 20 | 1168 | 743 | 350 | 242 | 199 |
| 7 | Bùi Thị Th | Nữ | 29 | 1688 | 836 | 748 | 379 | 331 |
| 8 | Phạm Thúy T | Nữ | 19 | 1726 | 902 | 493 | 451 | 336 |
| 9 | Nguyễn Hồng Ng | Nữ | 20 | 1452 | 913 | 465 | 302 | 177 |
| 10 | Lê Thị H | Nữ | 26 | 1724 | 969 | 622 | 256 | 328 |
| 11 | Phạm Thị Th | Nữ | 19 | 1106 | 479 | 378 | 282 | 394 |
| 12 | Hoàng Mai A | Nữ | 33 | 1445 | 601 | 755 | 220 | 272 |
| 13 | Nguyễn Lan A | Nữ | 34 | 1666 | 773 | 812 | 248 | 72 |
| 14 | Nguyễn Thị H | Nữ | 20 | 711 | 384 | 223 | 196 | 284 |
| 15 | Ngô Thị B | Nữ | 21 | 1321 | 707 | 506 | 479 | 339 |
| 16 | Vũ Kiều Ng | Nữ | 30 | 1353 | 796 | 446 | 440 | 281 |
| 17 | Nguyễn Thanh Ch | Nữ | 29 | 1419 | 605 | 706 | 245 | 227 |
| 18 | Hà Liên Th | Nữ | 23 | 1346 | 643 | 535 | 495 | 293 |
| 19 | Trần Hồng T | Nữ | 21 | 1894 | 946 | 750 | 282 | 166 |
| 20 | Võ Thùy D | Nữ | 25 | 1232 | 718 | 342 | 300 | 759 |
| 21 | Vũ Minh T | Nữ | 24 | 911 | 418 | 347 | 145 | 594 |
| 22 | Mai Lan Th | Nữ | 57 | 982 | 530 | 439 | 269 | 115 |
| 23 | Phạm Thị V | Nữ | 34 | 1761 | 678 | 681 | 222 | 177 |
| 24 | Trần Ngọc H | Nữ | 39 | 1754 | 947 | 661 | 347 | 219 |
| 25 | Nguyễn Thị Th | Nữ | 49 | 2657 | 1554 | 819 | 369 | 130 |
| 26 | Dương Bạch L | Nữ | 29 | 971 | 569 | 365 | 280 | 127 |
| 27 | Nguyễn T.Thanh H | Nữ | 36 | 950 | 499 | 393 | 366 | 118 |
| 28 | Nguyễn Thị Ng | Nữ | 45 | 1681 | 924 | 652 | 328 | 613 |
| 29 | Phạm Ngân Kh | Nữ | 32 | 1123 | 480 | 486 | 278 | 401 |
| 30 | Phan Bích X | Nữ | 34 | 2716 | 978 | 1003 | 247 | 444 |

*Hà Nội, ngày 25 tháng 10 năm 2011*

**Trưởng khoa Huyết học**

**TS. Lý Tuấn Khải**

KT. GIÁM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC PHỤ TRÁCH PHÒNG TỔ CHỨC HÀNH CHÍNH

**Thượng tá**
**Lê Trung Kiên**