

BỘ GIÁO DỤC & ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN HỮU TRƯỜNG

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

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

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

Công trình được hoàn thành tại

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học

PGS.TS. TRẦN THÚY HẠNH

Phản biện 1: PGS.TS. Nguyễn Văn Đoàn

Phản biện 2: PGS.TS. Đặng Văn Em

Phản biện 3: PGS.TS. Trịnh Mạnh Hùng

Luận văn sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án Tiến sỹ Y học cấp trường tổ chức tại trường Đại học Y Hà Nội vào
hồigiờ, ngày tháng năm

Luận văn có thể được tìm thấy tại

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Thông tin y học trung ương
- Thư viện trường Đại học Y Hà Nội
- Thư viện bệnh viện Bạch Mai

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ
LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI

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

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ACR	American College of Rheumatology (<i>Hội Khớp học Mỹ</i>)
AUC	Area under the ROC curve (<i>Diện tích dưới đường cong ROC</i>)
CLS	cận lâm sàng
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
KT	kháng thể
KTKN	kháng thể kháng nhân
LBĐHT	Lupus ban đỏ hệ thống
Nucl	nucleosome
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của đề tài

Lupus ban đỏ hệ thống (LBĐHT) là một trong những bệnh tự miễn dịch hệ thống thường gặp nhất với độ lưu hành ước tính khoảng 20 - 150 ca/ 100.000 dân, riêng ở phụ nữ là khoảng 164 - 406 ca/ 100.000 dân. Bệnh đặc trưng bởi sự xuất hiện của các tế bào lympho B và T tự phản ứng, chịu trách nhiệm sản xuất ra hàng loạt tự kháng thể bệnh lý nhằm vào các kháng nguyên đích ở trong nhân, bào tương, màng tế bào, huyết tương hoặc các protein nền. Cho đến nay đã có gần 180 loại tự kháng thể liên quan đến LBĐHT được xác định, trong đó, nhiều loại được chứng minh có vai trò rất quan trọng đối với sự hình thành và tiến triển của bệnh, là yếu tố khởi phát phản ứng viêm tự miễn, dẫn đến tổn thương các hệ cơ quan. Trên lâm sàng, nhiều loại tự kháng thể đã thể hiện khá rõ vai trò trong chẩn đoán, đánh giá mức độ hoạt động và tiên lượng đối với LBĐHT. Sự xuất hiện của các tự kháng thể đồng thời với các dấu hiệu lâm sàng gợi ý sẽ hỗ trợ rất nhiều cho việc chẩn đoán xác định bệnh. Bên cạnh 4 loại tự kháng thể kinh điển đã được đưa vào các tiêu chuẩn phân loại bệnh của Hội Khớp học Mỹ (ACR-1997) và Nhóm Hợp tác Quốc tế về LBĐHT (SLICC- 2012), một số tự kháng thể mới như

kháng thể kháng nucleosome, kháng C1q ... cũng đều cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao trong chẩn đoán LBDHT và các tổn thương nội tạng của bệnh. Bên cạnh đó, một số loại kháng thể đã được chứng minh có mối liên quan khá rõ rệt với mức độ hoạt động của bệnh và một số tổn thương nội tạng của LBDHT như các kháng thể kháng dsDNA, kháng nucleosome, kháng C1q.... Sự xuất hiện và biến đổi nồng độ của các tự kháng thể này phản ánh khá tốt sự dao động hoạt tính và có thể giúp dự báo trước các đợt cấp của bệnh. Do đó, nhiều loại tự kháng thể đã được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng như những công cụ giúp hỗ trợ việc đánh giá và theo dõi mức độ hoạt động của LBDHT một cách nhanh chóng và tiện lợi.

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

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

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

2. Những đóng góp mới của đề tài

Đây là công trình đầu tiên trong nước nghiên cứu giá trị chẩn đoán LBDHT và tổn thương thận lupus của các kháng thể mới là kháng thể kháng nucleosome và kháng C1q, có so sánh với hai loại

kháng thể cổ điển là kháng thể kháng nhân (KTKN) và kháng dsDNA, nhằm tìm kiếm những công cụ tối ưu cho việc chẩn đoán bệnh. Kết quả thu được của nghiên cứu đã cho thấy giá trị rất tốt của kháng thể kháng nucleosome trong chẩn đoán LBĐHT và độ đặc hiệu cao của kháng thể kháng C1q với tổn thương thận lupus.

Đây cũng là nghiên cứu theo dõi dọc đầu tiên ở Việt Nam đánh giá mối liên quan giữa sự dương tính và nồng độ của KTKN, kháng dsDNA, kháng C1q và kháng nucleosome với mức độ hoạt động của bệnh LBĐHT và tổn thương thận lupus. Kết quả thu được của nghiên cứu đã cho thấy KT kháng nucleosome có liên quan với mức độ hoạt động của bệnh chặt chẽ hơn và giá trị dự báo đợt cấp bệnh tốt hơn so với KT kháng dsDNA. Kháng thể kháng C1q cũng có mối liên quan với sự xuất hiện và mức độ hoạt động của tổn thương thận lupus chặt chẽ hơn so với KT kháng dsDNA.

3. Bố cục của luận án

Luận án gồm 144 trang, gồm: Đặt vấn đề (2 trang), tổng quan tài liệu (42 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (17 trang), kết quả nghiên cứu (30 trang), bàn luận (50 trang), kết luận (2 trang) và kiến nghị (1 trang).

Toàn bộ luận án có 48 bảng, 15 hình, sơ đồ và biểu đồ.

Tài liệu tham khảo bao gồm 191 tài liệu (9 tiếng Việt và 182 tiếng Anh).

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

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

Các tế bào B tự phản ứng bị hoạt hóa khi gặp các tự kháng nguyên đặc hiệu với sự có mặt của các tế bào T hỗ trợ. Sau đó, chúng trải qua quá trình chuyển đổi isotype, siêu đột biến dạng cơ

thể và chọn lọc dòng để tạo ra các tế bào B hiệu ứng có chức năng giải phóng các tự kháng thể IgG vào hệ tuần hoàn. Các kháng thể này tạo thành PHMD dư thừa, tích tụ và gây tổn thương viêm tại các cơ quan.

1.2. Tổng quan chẩn đoán và đánh giá độ hoạt động của LBDHT

1.2.1. Chẩn đoán LBDHT

Lupus ban đỏ hệ thống có biểu hiện lâm sàng rất đa dạng, nhưng phần lớn các biểu hiện là không đặc hiệu gây khó khăn cho việc chẩn đoán. Hiện chưa có các công cụ dành riêng cho chẩn đoán LBDHT nên các bộ tiêu chuẩn phân loại bệnh của Hội Khớp học Mỹ năm 1997 (ACR 1997) và Tổ chức Hợp tác Quốc tế về LBDHT năm 2012 (SLICC 2012) thường được sử dụng trên lâm sàng cho mục đích này.

1.2.2. Đánh giá mức độ hoạt động của LBDHT: không có yếu tố chỉ điểm đơn lẻ có thể đánh giá chính xác mức độ hoạt động của bệnh. Chưa có công cụ đánh giá và đo lường mức độ hoạt động của LBDHT nào được cho là tối ưu để áp dụng trong thực tiễn.

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

1.3.1. Kháng thể kháng nhân (KTKN): KTKN dương tính có độ nhạy và giá trị dự báo âm tính rất cao với LBDHT, nhưng độ đặc hiệu thấp do có thể gặp trong nhiều bệnh khác. Kháng thể này có mối liên quan không rõ rệt với mức độ hoạt động của LBDHT.

1.3.2. Kháng thể kháng dsDNA: kháng dsDNA có độ đặc hiệu cao (95-100%) và là một trong các tiêu chuẩn chẩn đoán LBDHT, tuy nhiên, độ nhạy không cao vì nó thường chỉ dương tính tạm thời. Kháng thể này có mối tương quan thuận khá rõ với mức độ hoạt động của bệnh. KT kháng dsDNA có độ nhạy khá cao trong chẩn đoán phân biệt giữa LBDHT ổn định và hoạt động nhưng không hằng định giữa các nghiên cứu. Theo dõi định kỳ kháng thể này ở

bệnh nhân LBDHT cho thấy, sự biến đổi nồng độ của nó có liên quan rõ rệt với sự xuất hiện các đợt cấp của bệnh sau đó.

1.3.3. Kháng thể kháng C1q: được tìm thấy trong LBDHT và nhiều bệnh lý khác như mày đay viêm mạch giảm bổ thể, phù mạch di truyền, viêm khớp dạng thấp ... Kháng thể này có độ nhạy và độ đặc hiệu không cao trong chẩn đoán LBDHT nhưng là một trong những kháng thể có liên quan rõ rệt nhất với tổn thương thận lupus. Nồng độ của KT kháng C1q có mối tương quan chặt chẽ với mức độ hoạt động của LBDHT, đặc biệt là với tổn thương thận. Kháng thể này có giá trị dự báo âm tính và độ đặc hiệu khá cao với đợt cấp thận lupus.

1.3.4. Kháng thể kháng nucleosome: Kháng thể kháng Nucl có độ nhạy dao động trong khoảng 50-90% và độ đặc hiệu là 90-99% trong chẩn đoán LBDHT. Các nghiên cứu so sánh đối đầu giữa kháng thể này và KT kháng dsDNA cho thấy, KT kháng Nucl có độ đặc hiệu tương đương nhưng độ nhạy cao hơn so rõ rệt. Ngoài ra, nồng độ KT kháng Nucl cũng có mối tương quan chặt chẽ với các chỉ số đánh giá mức độ hoạt động của bệnh và tổn thương thận lupus.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Nhóm bệnh nhân LBDHT:

– Bao gồm 128 bệnh nhân được chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống theo tiêu chuẩn SLICC 2012, theo dõi và điều trị tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch Lâm sàng và Phòng Quản lý bệnh lupus ban đỏ hệ thống Khoa Khám bệnh - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 03/2014 đến tháng 02/2016.

– Tiêu chuẩn loại trừ: phụ nữ có thai; bệnh nhân có mắc kèm các bệnh nội khoa nặng như tiểu đường, suy tim, suy chức năng gan;

bệnh nhân bị mắc giang mai hoặc HIV/AIDS; bệnh nhân có mắc kèm các bệnh tự miễn khác; bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Nhóm chứng

– Nhóm chứng bệnh: bao gồm 39 người mắc các bệnh tự miễn dịch khác LBDHT được chẩn đoán xác định và điều trị tại Trung tâm Dự ứng - Miễn dịch Lâm sàng BV Bạch Mai và phòng khám chuyên khoa Dự ứng - Miễn dịch Lâm sàng khoa Khám Bệnh BV Bạch Mai từ 2/2016 đến 4/2016.

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

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

+ Chấp nhận tham gia nghiên cứu

– Nhóm chứng khỏe mạnh: 30 người khỏe mạnh có độ tuổi và phân bố giới tính tương đồng với nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

+ Không có tiền sử mắc các bệnh lý tự miễn, không có người thân thuộc các thế hệ thứ nhất và thứ 2 mắc các bệnh lý tự miễn dịch.

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

+ Chấp nhận tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang + theo dõi dọc.

2.2.2. Chọn mẫu

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

2.2.3. Cỡ mẫu

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

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

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

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.4.1. Nhóm bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống:

- Lựa chọn vào danh sách nghiên cứu và gán mã bệnh án.
- Lần khám 1: khám lâm sàng; khai thác tiền sử; xét nghiệm CLS thông thường (định lượng urê, creatinin, glucose, AST, ALT, albumin, cholesterol, triglyceride, C3 và C4 bổ thể trong huyết thanh, tế bào niệu, trụ niệu, định lượng protein niệu 24 giờ...); định lượng kháng thể kháng nhân, kháng dsDNA, kháng nucleosome và kháng C1q; phân tích các nhóm triệu chứng bệnh; đánh giá điểm SELENA-SLEDAI, mức độ hoạt động của bệnh; sự xuất hiện đợt cấp của bệnh; Chỉ số Hoạt động Thận của SLICC 2008; đợt cấp thận lupus.

- Theo dõi định kỳ: các bệnh nhân được thăm khám định kỳ hàng tháng hoặc ngay khi có các dấu hiệu bất thường. Quá trình nghiên cứu kết thúc khi bệnh nhân được theo dõi đủ 12 tháng hoặc khi được phát hiện có thai hoặc bị mất theo dõi. Các bước thăm khám gồm: khám lâm sàng; xét nghiệm CLS thông thường; đánh giá các triệu chứng bệnh; sự xuất hiện đợt cấp của LBDHT; điểm SLICC thận; sự xuất hiện của đợt cấp thận lupus. Định lượng kháng thể trong các lần khám có ghi nhận đợt cấp mới xuất hiện của bệnh hoặc

các lần khám được thực hiện trong vòng 2 tháng sau khi người bệnh ra đã khỏi đợt cấp và lần khám cuối cùng. Đánh giá điểm SLEDAI và mức độ hoạt động bệnh ở các lần khám có xét nghiệm kháng thể.

2.2.4.2. Nhóm chứng: 2 nhóm chứng được tiến hành xét nghiệm 4 loại kháng thể tương tự nhóm bệnh nhân LBĐHT ở lần khám 1.

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

2.2.5.1. Các xét nghiệm cận lâm sàng thông thường được thực hiện tại các khoa phòng tương ứng của Bệnh viện Bạch Mai.

2.2.5.2. Xét nghiệm các tự kháng thể

a. *Kháng thể kháng nhân (KTKN) và kháng dsDNA* được định lượng bằng kỹ thuật ELISA trên máy bán tự động Imark® của Hãng BIO-RAD (kit của Hãng DRG). Địa điểm thực hiện: phòng xét nghiệm miễn dịch Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch Lâm sàng BV Bạch Mai.

b. *Kháng thể kháng C1q và kháng nucleosome* được phát hiện và định lượng bằng kỹ thuật ELISA trên máy tự động Alegria® của Hãng Orgentec (Đức), sử dụng kit của Hãng Orgentec. Địa điểm thực hiện: tại Khoa Xét nghiệm BV Đại học Y Hà Nội.

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

2.2.6.1. Đánh giá các biểu hiện của bệnh LBĐHT: dựa theo các tiêu chuẩn lâm sàng của SLICC 2012.

2.2.6.2. Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh: dựa theo tiêu chuẩn đánh giá của công cụ SELENA-SLEDAI.

2.2.6.3. Đánh giá đợt cấp của LBĐHT: Dựa vào định nghĩa sử dụng trong nghiên cứu SELENA.

2.2.6.4. Đánh giá mức độ hoạt động của tổn thương thận lupus: dựa vào chỉ số hoạt động thận của SLICC năm 2008

2.2.6.5. Đánh giá đợt cấp tổn thương thận lupus: dựa theo tiêu chuẩn của EULAR năm 2009.

2.2.7. Sai số và cách khắc phục sai số: khắc phục các sai số bằng cách khai thác kỹ triệu chứng lâm sàng, tiền sử, kiểm tra và đánh giá lại các chỉ số hoạt động bệnh, làm sạch số liệu trước khi xử lý.

2.2.8. Xử lý số liệu: Các số liệu nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm toán thống kê MEDCALC 14.0.

2.2.9. Đạo đức của nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại các cơ sở y tế có uy tín với sự đồng ý của lãnh đạo các đơn vị. Đây là nghiên cứu mô tả, không có can thiệp, tất cả các đối tượng nghiên cứu đều tự nguyện tham gia. Các số liệu thu được chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu và chăm sóc sức khỏe người bệnh, không phục vụ cho các mục đích khác.

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi và giới

<i>Nhóm nghiên cứu</i>	n	Tuổi ($X \pm \delta$)	Tỷ lệ nữ / nam
Nhóm LBDHT	128	31,1± 9,46	13,22
Nhóm chứng bệnh	39	43,05 ± 17	3,33
Nhóm chứng khỏe	30	31,63± 13,57	14
p	0,00036**	0,4*	0,011** 0,74*

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

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân LBDHT là 31,1± 9,46, thấp hơn so với nhóm chứng bệnh ($p = 0,00036$) nhưng không khác biệt so với nhóm chứng khỏe mạnh ($p = 0,4$). Tỷ lệ nữ/nam ở nhóm LBDHT là 13,22, tương đương nhóm chứng khỏe mạnh ($p = 0,74$) nhưng cao hơn so với nhóm chứng bệnh ($p = 0,011$).

Bảng 3.2. Phân bố theo nhóm tuổi của nhóm LBDHT

Nhóm tuổi	≤ 15	16 - 30	31 - 45	46 - 60	> 60	Tổng
-----------	------	---------	---------	---------	------	------

n	1	67	52	7	1	128
Tỷ lệ %	0,8%	52,3%	40,6%	5,5%	0,8%	100%

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

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

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

Thời gian mắc bệnh của các bệnh nhân LBDHT gặp nhiều nhất trong khoảng 2 – 5 năm (51,6%) và 6 – 10 năm (25%). Thời gian mắc bệnh trung bình là $5,17 \pm 3,7$ (năm).

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

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

Phần lớn bệnh nhân khởi phát bệnh ở độ tuổi 16 – 25 (43%) và 26 – 35 (28,1%). Số bệnh nhân khởi phát bệnh sau 45 tuổi chỉ chiếm

3,9%. Tuổi phát bệnh trung bình của các bệnh nhân là $25,93 \pm 9,74$.

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

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

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

Tỷ lệ gặp cao nhất là các biểu hiện giảm bạch cầu (62,2%), rụng tóc (53,1%) và tổn thương thận (45,3%). Ít gặp nhất là các biểu hiện viêm thanh mạc, tan máu (2,3%) và tổn thương thần kinh (3,1%).

Bảng 3.6. Mức độ hoạt động của LBDHT

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

Ở thời điểm khởi đầu nghiên cứu, phần lớn bệnh nhân có bệnh hoạt động ở mức độ nhẹ và trung bình (lần lượt chiếm 44,5% và 28,9%). Điểm SLEDAI dao động khá lớn trong khoảng 0 – 41 (trung bình là $6,61 \pm 6,2$). Tỷ lệ bệnh nhân có đợt cấp LBDHT là 39,8%. Điểm SLICC thận lupus trung bình là $3,12 \pm 4,2$.

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

Bảng 3.7. Tỷ lệ dương tính của tự kháng thể

Kháng thể	Nhóm	Nhóm chứng	Nhóm chứng	Nhóm
	LBDHT (n = 128)	bệnh (n = 39)	khỏe (n = 30)	chứng (n = 69)
KTKN	85,9%	53,85%	6,7%	33,33%
Kháng dsDNA	64,1%	2,56%	6,7%	4,35%
Kháng Nucl	81,3%	2,56%	0%	1,45%
Kháng C1q	25%	0%	0%	0%

Tỷ lệ dương tính của các kháng thể ở nhóm bệnh nhân LBDHT theo thứ tự KTKN (85,9%) > kháng Nucl (81,3%) > kháng dsDNA (64,1%) > kháng C1q (25%); tất cả đều cao hơn rõ rệt so với các nhóm chứng với $p < 0,005$.

Bảng 3.8. Nồng độ trung bình của các tự kháng thể

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

Nồng độ trung bình của KTKN, kháng dsDNA, kháng C1q và kháng Nucl ở nhóm bệnh nhân LBDHT lần lượt là $2,18 \pm 0,98$ (OD); $179,4 \pm 481,7$ (IU/ml); $9,45 \pm 13,85$ (IU/ml) và $322,1 \pm 603,4$ (IU/ml), đều cao hơn các nhóm chứng với $p < 0,0001$.

Bảng 3.9. Giá trị chẩn đoán LBDHT của các tự kháng thể

Kháng thể	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự báo (+)	Giá trị dự báo (-)
KTKN	85,94%	66,67%	82,71%	71,87%
Kháng dsDNA	64,06%	95,65%	96,47%	58,63%
Kháng Nucl	81,25%	98,55%	99,05%	73,91%
Kháng C1q	25%	100%	100%	41,82%

Kháng thể kháng Nucl có độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính với LBDHT tương đương KT kháng dsDNA nhưng độ nhạy và giá trị dự báo âm tính đều cao hơn. Kháng thể kháng C1q có độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính cao nhất trong 4 kháng thể, trong khi đó, KTKN có độ nhạy cao nhất nhưng độ đặc hiệu là thấp nhất.

Bảng 3.10. Giá trị chẩn đoán của các kháng thể qua đường cong ROC

Kháng thể (AUC)	KTKN (0,716)	Kháng dsDNA (0,89)	Kháng C1q (0,676)	Kháng Nucl (0,911)
KTKN (0,716)		p=0,0001	p=0,44	p<0,001
Kháng dsDNA (0,89)	p=0,0001		p<0,001	p=0,44
Kháng C1q (0,676)	p=0,44	p<0,001		p<0,001
Kháng Nucl (0,911)	p<0,001	p=0,44	p<0,001	

Các kháng thể kháng Nucl, kháng dsDNA, KTKN và kháng C1q lần lượt có giá trị rất tốt, tốt, khá tốt và ít giá trị trong chẩn đoán

LBDHT. Diện tích dưới đường cong ROC (AUC) của các KT kháng Nucl và kháng dsDNA đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với KTKN và kháng C1q.

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

Bảng 3.11. Liên quan giữa KTKN với các biểu hiện của LBDHT

Nhóm triệu chứng	KTKN		KT kháng dsDNA		KT kháng C1q		KT kháng Nucl	
	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p
Tổn thương da lupus cấp / bán cấp	3,11	0,07	2,58	0,0056	0,82	0,55	2,38	0,08
Tổn thương da lupus mạn tính	3,25	0,057	2,45	0,0073	1,72	0,076	4,57	0,0137
Loét niêm mạc	0,57	0,4	0,55	0,26	1,21	0,74	2,91	0,31
Rụng tóc	2,46	0,016	1,004	0,99	2,33	0,0016	1,6	0,14
Biểu hiện khớp	1,66	0,25	1,18	0,55	1,42	0,21	1,79	0,17
Viêm thanh mạc	1,06	0,97	1,29	0,83	1,2	0,88	1,43	0,81
Tổn thương thận	1,26	0,51	1,16	0,54	4,41	<0,0001	4,42	0,0001
Tổn thương thần kinh	0,88	0,91	0,25	0,1	0,39	0,39	0,25	0,08
Tan máu	0,44	0,48	0,64	0,66	0,26	0,37	1,68	0,66
Giảm BC	7,74	0,0057	3,77	<0,0001	2	0,012	6,64	0,002
Giảm TC	1,49	0,71	3	0,16	4,46	0,02	2,04	0,5
Giảm bở thể	10,06	<0,0001	3,27	<0,0001	3,72	<0,0001	16,11	<0,001

Kháng thể kháng nhân dương tính ở bệnh nhân LBDHT có

liên quan với các biểu hiện rụng tóc, giảm bạch cầu và giảm bở thể. Kháng thể kháng dsDNA dương tính ở bệnh nhân LBĐHT có liên quan với các biểu hiện tổn thương da lupus cấp/ bán cấp, tổn thương da lupus mạn tính, giảm BC và giảm bở thể. Kháng thể kháng C1q dương tính ở bệnh nhân LBĐHT có liên quan với các biểu hiện rụng tóc; tổn thương thận, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và giảm bở thể. Kháng thể kháng Nucl dương tính ở bệnh nhân LBĐHT có liên quan với các biểu hiện tổn thương da lupus mạn tính, tổn thương thận, giảm bạch cầu và giảm bở thể.

Bảng 3.12. Liên quan giữa các tự kháng thể ở bệnh nhân LBĐHT

Kháng thể		Tỷ lệ (+)	OR	p
KTKN (+)	Kháng dsDNA	69,32%	81,35	<0,0001
	Kháng C1q	32,27%	3,93	0,012
	Kháng Nucl	89,24%	10,89	<0,0001
Kháng dsDNA (+)	KTKN	99,43%	81,35	<0,0001
	Kháng C1q	37,14%	2,74	0,0005
	Kháng Nucl	95,43%	11,44	<0,0001
Kháng C1q (+)	Kháng dsDNA	76,47%	2,74	0,0005
	KTKN	95,29%	3,93	0,012
	Kháng Nucl	94,12%	4,3	0,003
Kháng Nucl (+)	KTKN	93,33%	10,89	<0,0001
	Kháng C1q	33,33%	4,3	0,003
	Kháng dsDNA	69,58%	11,44	<0,0001

Sự dương tính của các tự kháng thể đều có mối liên quan thuận có ý nghĩa thống kê với nhau ($p < 0,05$), trong đó, mối liên quan rõ rệt nhất là giữa 3 kháng thể kháng dsDNA, kháng Nucl và KTKN.

Bảng 3.13. Liên quan giữa tự kháng thể với độ hoạt động của bệnh

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

So với nhóm bệnh hoạt động trung bình, tỷ lệ dương tính của KT kháng C1q ở nhóm bệnh hoạt động mạnh cao hơn rõ rệt với $p = 0,0025$. Nồng độ trung bình của kháng dsDNA, kháng C1q và KT kháng Nucl ở nhóm bệnh hoạt động mạnh đều cao hơn rõ rệt. Tỷ lệ (+) và nồng độ trung bình của 4 kháng thể ở nhóm bệnh hoạt động trung bình đều cao hơn so với nhóm bệnh hoạt động nhẹ/ ổn định.

Bảng 3.14. Tương quan giữa nồng độ kháng thể với điểm SLEDAI và điểm SLICC thận

Kháng thể	SLEDAI		SLICC thận	
	r	p	r	p
KTKN	0,306	<0,0001	0,143	<0,013
Kháng dsDNA	0,56	<0,0001	0,216	0,0002
Kháng C1q	0,433	<0,0001	0,399	<0,0001
Kháng Nucl	0,648	<0,0001	0,348	0,0082

Nồng độ KT kháng Nucl và kháng dsDNA tương quan thuận chặt chẽ nhất với điểm SLEDAI ($p < 0,001$). Nồng độ KT kháng C1q tương quan chặt chẽ nhất với điểm SLICC thận ($r = 0,399$).

Bảng 3.15. Thay đổi nồng độ các kháng thể sau đợt cấp

Kháng thể	Tỷ lệ giảm	Khác biệt trung bình	Test t ghép cặp	p
KTKN (OD)	62,5%	-0,34	-1,43	0,16
Kháng dsDNA (IU/ml)	64,58%	-199,49	-1,793	0,08
Kháng C1q (IU/ml)	62,5%	-6,35	-2,14	0,037
Kháng Nucl (IU/ml)	83,33%	-475,09	-3,9	0,0003

Với 48 đợt cấp được theo dõi, nồng độ trung bình của các KT kháng C1q ($p = 0,037$) và kháng Nucl ($p = 0,0003$) sau đợt cấp giảm có ý nghĩa thống kê so với trong đợt cấp.

Bảng 3.16. Giá trị dự đoán đợt cấp LBDHT của các tự kháng thể

Kháng thể	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự báo (+)	Giá trị dự báo (-)
KTKN	97,59%	67,14%	32,27%	94,59%
Kháng dsDNA	75,9%	45,37%	36%	82,3%
Kháng C1q	57,83%	81,95%	56,47%	82,76%
Kháng Nucl	97,59%	22,44%	33,75%	95,83%
Kháng dsDNA + Kháng C1q	48,19%	87,8%	61,54%	80,72%
Kháng dsDNA + Kháng Nucl	75,9%	49,27%	37,72%	83,47%
Kháng Nucl + Kháng C1q	57,83%	84,39%	60%	83,17%

Trong dự báo đợt cấp LBDHT, KTKN và kháng Nucl đều có độ nhạy cao và giá trị dự báo âm tính cao $> 94\%$ nhưng độ đặc hiệu khá thấp. Kháng thể kháng C1q có độ đặc hiệu cao nhất (81,95%), đặc biệt khi dương tính đồng thời với KT kháng dsDNA (87,8%).

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của các bệnh nhân LBDHT

4.1.1. Phân bố về tuổi và giới: tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm tới 92,97% với tuổi trung bình là $31,1 \pm 9,46$, trong đó, phần lớn thuộc nhóm tuổi từ 16 – 45 (92,9%). Kết quả này hoàn toàn phù hợp với những kết quả nghiên cứu trước đây, cho thấy đặc điểm dịch tễ học cơ bản của LBDHT là thường xảy ra ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ.

4.1.2. Về tuổi khởi phát bệnh: phần lớn bệnh nhân LBDHT khởi phát bệnh trong giai đoạn 15 - 45 tuổi (85,2%), tuổi khởi phát bệnh trung bình là $25,93 \pm 9,74$. Khá nhiều nghiên cứu dịch tễ học trên qui mô lớn cho thấy LBDHT thường có xu hướng khởi phát ở nữ giới trong nhóm tuổi từ 15 - 45, giai đoạn có sự hoạt động mạnh mẽ nhất của các tuyến nội tiết hướng sinh dục nữ.

4.1.3. Tiền sử gia đình có người mắc LBDHT: 4,69% số bệnh nhân LBDHT có ít nhất một người thân trong gia đình cùng mắc bệnh. Nhiều nghiên cứu dịch tễ học đã cho thấy, tỷ lệ mắc LBDHT ở những người thân của người bệnh thường cao gấp khoảng 10 - 20 lần so với tỷ lệ mắc chung trong cộng đồng (4 - 12%), cho thấy vai trò của yếu tố di truyền trong cơ chế bệnh sinh của LBDHT.

4.1.4. Các biểu hiện của LBDHT: Các biểu hiện bệnh gặp nhiều nhất là rụng tóc - 53,1%; tổn thương thận - 45,3%; tổn thương da lupus cấp/ bán cấp - 38,3%; giảm bạch cầu - 38,2% và giảm bạch thể - 62,2%. Những kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của nhiều tác giả trong và ngoài nước, tuy nhiên, tỷ lệ viêm thanh mạc, tổn thương thần kinh và giảm tiểu cầu gặp khá thấp, nguyên nhân có thể do sự khác nhau trong cách lựa chọn đối tượng nghiên cứu và sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng của LBDHT giữa các chủng tộc.

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

4.2.1. Kháng thể kháng nhân (KTKN)

Về tỷ lệ dương tính: 85,9% số bệnh nhân LBĐHT có KTKN dương tính ở lần khám 1. Trong các nghiên cứu trước đây, tỷ lệ dương tính của KTKN ở bệnh nhân LBĐHT có sự dao động khá lớn trong khoảng 60 – 100%, nguyên nhân có thể là do sự khác biệt trong cách lựa chọn đối tượng nghiên cứu, thiết kế nghiên cứu, kỹ thuật xét nghiệm và điểm cắt đánh giá dương tính của kháng thể, sự đảo chiều huyết thanh của KTKN.

Về giá trị chẩn đoán LBĐHT: độ nhạy và giá trị dự báo âm tính của KTKN lần lượt là 85,94% và 72,31%, khá thấp so với các kết quả nghiên cứu trước đây, nguyên nhân có thể do nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ KTKN âm tính khá cao (14,1%), sự khác biệt về cách thức lựa chọn và đặc điểm của nhóm chúng. Độ đặc hiệu của KTKN với LBĐHT là khá thấp (46,15%) khi sử dụng nhóm chứng mắc các bệnh tự miễn khác, nguyên nhân là do KTKN có thể xuất hiện trong nhiều bệnh lý tự miễn khác.

4.2.2. Kháng thể kháng dsDNA

Về tỷ lệ dương tính bệnh nhân LBĐHT: 64,1% số bệnh nhân LBĐHT trong nghiên cứu có KT kháng dsDNA dương tính, nằm trong dải biến thiên 37 - 85% của các kết quả nghiên cứu trước đây. Các yếu tố có ảnh hưởng rõ rệt nhất đến tỷ lệ này là mức độ hoạt động và tổn thương nội tạng của các đối tượng nghiên cứu, kỹ thuật xét nghiệm và điểm cắt đánh giá dương tính của kháng thể.

Về giá trị chẩn đoán LBĐHT: độ đặc hiệu của KT kháng dsDNA trong chẩn đoán LBĐHT ở nghiên cứu này là 93,33% khi sử dụng nhóm chứng khỏe mạnh và 97,44% khi sử dụng nhóm chứng

mắc các bệnh tự miễn khác, tức là hoàn toàn phù hợp với các kết quả nghiên cứu trước đây (95 – 100%). Trái với độ đặc hiệu, độ nhạy của KT kháng dsDNA với LBĐHT thường không cao và có khoảng dao động khá lớn (13 - 86%). Nguyên nhân có thể do tính chất dao động thường xuyên của kháng thể này trong quá trình diễn biến bệnh và độ nhạy khác nhau của các kỹ thuật xét nghiệm miễn dịch.

4.2.3. Kháng thể kháng C1q

Về tỷ lệ dương tính ở bệnh nhân LBĐHT: tỷ lệ dương tính của KT kháng C1q ở bệnh nhân LBĐHT dao động trong khoảng 15 – 63% theo các nghiên cứu trước đây, kết quả của chúng tôi là 25% ở lần khám 1. Trong 3 nghiên cứu có cỡ mẫu lớn nhất của Julkunen H (2012), Mok CC (2010) và Orbai AM (2015), tỷ lệ dương tính của KT kháng C1q đều tương đối thấp và ít có sự khác biệt.

Về giá trị chẩn đoán LBĐHT: KT kháng C1q có giá trị kém nhất trong chẩn đoán và phân loại LBĐHT với diện tích dưới đường cong ROC là 0,676 và độ nhạy chỉ là 25%. Tỷ lệ dương tính thấp và dao động thường xuyên ở bệnh nhân LBĐHT có thể là nguyên nhân chính làm giảm độ nhạy của kháng thể này trong chẩn đoán bệnh.

4.2.4. Kháng thể kháng nucleosome (KT kháng Nucl)

Về tỷ lệ dương tính ở bệnh nhân LBĐHT: Tỷ lệ dương tính của KT kháng Nucl ở bệnh nhân LBĐHT trong nghiên cứu của chúng tôi là 81,3%. Trong các nghiên cứu trước đây, tỷ lệ này có khoảng dao động rộng từ 45% đến 100%, nguyên nhân là do sự khác biệt của các đối tượng nghiên cứu về chủng tộc và mức độ hoạt động bệnh.

Về giá trị chẩn đoán LBĐHT: nhiều nghiên cứu đã cho thấy độ đặc hiệu rất cao của KT kháng Nucl với LBĐHT (90 – 100%), tương đồng với kết quả thu được của chúng tôi là 98,7%. Nguyên nhân có thể do nucleosome là tự kháng nguyên có vai trò quan trọng trong cơ

chế bệnh sinh của LBĐHT. Độ nhạy của KT kháng Nucl với LBĐHT trong nghiên cứu này là 81,25%, cao hơn so với KT kháng dsDNA (64,06%).

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

4.3.1. Kháng thể kháng nhân (KTKN): KTKN dương tính ($\geq 1,2$ OD) ở bệnh nhân LBĐHT liên quan có ý nghĩa thống kê với sự xuất hiện của giảm bạch cầu và các tự kháng thể khác. Mọi liên quan giữa kháng thể này với các biểu hiện lâm sàng và mức độ hoạt động của LBĐHT trong các nghiên cứu trước đây là không rõ rệt do thiếu những bằng chứng đáng tin cậy.

4.3.2. Kháng thể kháng dsDNA: kháng thể kháng dsDNA dương tính ở bệnh nhân LBĐHT liên quan có ý nghĩa thống kê với các biểu hiện tổn thương da lupus cấp/ bán cấp hoặc mạn tính, giảm bạch cầu và giảm bạch cầu, nhưng không liên quan với tổn thương thận lupus. Nồng độ và tỷ lệ dương tính của KT kháng dsDNA ở nhóm bệnh nhân trong đợt cấp đều cao hơn so với nhóm ngoài đợt cấp, tuy nhiên, kháng thể này có liên quan không hằng định với cả hoạt tính chung của LBĐHT và tổn thương thận, đặc biệt là với đợt cấp của bệnh.

4.3.3. Kháng thể kháng C1q: kháng thể kháng C1q dương tính ở bệnh nhân LBĐHT liên quan rõ rệt với sự xuất hiện của tổn thương thận và giảm bạch cầu. Độ đặc hiệu của kháng thể này trong dự báo tổn thương thận lupus cao hơn các kháng thể còn lại và nồng độ của nó tương quan nghịch khá chặt với cả bạch cầu C3 và C4 ($p < 0,0001$). Tỷ lệ và nồng độ trung bình của KT kháng C1q đều có xu hướng tăng dần theo mức độ hoạt động của bệnh. Tương quan giữa nồng độ KT kháng C1q với điểm SLICC thận và độ đặc hiệu của kháng thể này trong dự báo đợt cấp thận lupus cũng tốt hơn các kháng thể còn lại.

4.3.4. Kháng thể kháng nucleosome: kháng thể kháng Nucl dương tính ở bệnh nhân LBDHT có liên quan với các biểu hiện tổn thương da lupus mạn tính, tổn thương thận, giảm BC và giảm bạch cầu. Độ nhạy trong dự báo tổn thương thận lupus của KT kháng Nucl cao hơn so với các kháng thể còn lại. Tương quan với nồng độ bạch cầu và điểm SLEDAI của kháng thể này cũng chặt chẽ hơn các kháng thể còn lại.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 128 bệnh nhân LBDHT với nhóm chứng gồm 39 người mắc các bệnh tự miễn khác và 30 người khỏe mạnh, chúng tôi xin đưa ra một số kết luận sau:

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

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

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

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

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

+ Kháng thể kháng nhân có độ nhạy cao (85,94%) nhưng độ đặc hiệu thấp (66,67%) với LBDHT. Kháng thể kháng C1q có độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính 100% với LBDHT nhưng độ nhạy rất thấp (25%).

+ Các KT kháng Nucl và kháng dsDNA cùng có độ đặc hiệu rất cao với LBDHT (lần lượt 98,55% và 95,65%) nhưng KT kháng Nucl có độ nhạy cao hơn rõ rệt (81,25% so với 64,06%).

+ Qua phân tích đường cong ROC, KT kháng Nucl có giá trị tốt nhất trong chẩn đoán LBDHT ($AUC = 0,912$).

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

– Mối liên quan với các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng của LBDHT

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

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

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

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

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

– Mối liên quan với mức độ hoạt động của LBDHT

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

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

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

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

KIẾN NGHỊ

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

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

MINISTRY OF
EDUCATION & TRAINING

MINISTRY OF
HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



NGUYEN HUU TRUONG

**STUDY ON THE RELATIONSHIP BETWEEN
DISEASE ACTIVITY WITH SOME AUTOANTIBODIES
IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**

Subject: Allergy and Immunology

Code: 62720109

Summary of Thesis of Philosophy Doctor in Medicine

HANOI - 2017

Research completed in

HANOI MEDICAL UNIVERSITY

Scientific supervisors

Assoc. Prof. Ph.D Tran Thuy Hanh

Scientific reviewer 1: Assoc. Prof. Ph.D Nguyen Van Doan

Scientific reviewer 2: Assoc. Prof. Ph.D Dang Van Em

Scientific reviewer 3: Assoc. Prof. Ph.D Trinh Manh Hung

The thesis will be defended in front of The Council for
Philosophy Doctor in Medicine at Hanoi Medical University
At.....2017.

The thesis can be found at:

- The National Library
- Central Medical Information Library
- Hanoi Medical University Library
- Bachmai Hospital Library

**LIST OF PUBLISHED PAPERS RELATIVE TO THIS
DISSERTATION**

1. Nguyen Huu Truong (2014). Study the relationship between plasma C3 and C4 levels with some clinical, subclinical manifestations and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Military Medicine* 302, 26 - 30.
2. Nguyen Huu Truong (2014). Correlation between anti-dsDNA antibody concentration and activity level of systemic lupus erythematosus. *Journal of Practical Medicine* 10 (937), 2 - 5.
3. Nguyen Huu Truong (2015). Relationship between anti-C1q antibody with complement factors C3, C4 and clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Medicine* 90, 54- 61.
4. Nguyen Huu Truong (2015). Antinucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus patients and their association with disease activity. *Vietnamese Medical Journal* 427, 1 (2), 9 - 14.
5. Nguyen Quang Tung, Nguyen Huu Truong (2015). Study on the relationship between thrombocytopenia with clinical manifestations and disease activity of systemic lupus erythematosus. *Vietnamese Medical Journal* 427, 1 (2), 50 - 55.

ABBREVIATIONS

ACR	American College of Rheumatology
ANA	Antinuclear antibody
Anti-dsDNA	Anti-double stranded DNA
AnuA	Antinucleosome antibodies
AUC	Area under the ROC curve
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
NPV	Negative Predictive Value
PPV	Positive Predictive Value
SLE	Systemic Lupus Erythematosus
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics

INTRODUCTION

1. Urgency of topics

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is one of the most common systemic autoimmune diseases, with an estimated prevalence in the range of 20 to 150 cases per 100,000 population; in women it is around 164 to 406 cases per 100,000 population. Which is approximately three times more than four decades ago.

SLE is characterized by the presence of self-responsive B and T lymphocytes, responsible for the production of a series of pathological autoantibodies that target the target antigens in the nucleus, cytoplasm, cellular membrane, basal protein or plasma. It was first discovered in the 1950s, so far there have been nearly 180 autoantibodies related to the disease identified, of which many have been shown to play a important role for the formation and progression of the disease, triggers autoimmune inflammation and leading to organ damage. In addition, the practical implications of many autoantibodies in SLE are well established in clinical settings, particularly in the role of diagnosis, assessment of activity and

prognosis. The presence of autoantibodies along with the clinical manifestations suggesting SLE will greatly assist in the diagnosis of the disease. In addition to the four classical autoantibodies that have been included in the SLE classification criteria of American College of Rheumatology (ACR-1997) and the SLE International Collaboration Group (SLICC-2012), several new autoantibodies such as antinucleosome, anti-C1q antibodies ... also showed high sensitivity and specificity in the diagnosis of SLE and organ damage. In addition, some antibodies have been shown to be significantly associated with disease activity and some SLE organ damage such as anti-dsDNA, antinucleosome, anti-C1q antibodies, and so on. The presences and fluctuations of these autoantibodies reflect well the variations in disease activity and predict the flares. Hence, many autoantibodies have been extensively used in clinical practice as tools that supporting the rapid and convenient assessment and monitoring of SLE activity.

Having a better understanding of the characteristics of autoantibodies in SLE can help clinicians have more feasible and reliable tools for diagnosing, evaluating and monitoring disease activity. For this reason, I decided to select the topic, "Study of the relationship between disease activity with some autoantibodies in systemic lupus erythematosus" for the following purposes:

1. Define the incidence, concentration and diagnostic value for systemic lupus erythematosus of antinuclear antibody, anti-dsDNA, anti-C1q and antinucleosome antibodies.
2. Survey the relationship between these autoantibodies with some clinical manifestations and disease activity of systemic lupus erythematosus.

2. New contributions of the thesis

This is the first study in Vietnam to study the diagnostic value of SLE and lupus nephropathy of new antibodies, namely antinucleosome and anti-C1q antibody, in comparison with classical antinuclear antibodies and anti-dsDNA antibodies, in search of optimal tools for diagnosis. The results of this study have shown the very good value of antinucleosome antibodies in the diagnosis of SLE and the high specificity of anti-C1q antibodies to lupus nephropathy.

This is also the first longitudinal study in Vietnam to evaluate the association between the incidences and concentrations of antinuclear antibodies, anti-dsDNA, anti-C1q and antinucleosome antibodies to SLE activity and lupus nephropathy. The results of the study have shown that antinucleosome antibodies are stronger associated with disease activity and a better prognosis value than anti-dsDNA antibodies. Anti-C1q antibodies are also more closely related to the presence and activity of lupus nephropathy than those of anti-dsDNA antibodies.

3. Layout of the thesis

144 page thesis include: Introduction (2 pages), Chapter 1- Overview (42 pages); Chapter 2 - Objects and Methods (17 pages); Chapter 3 - Results (30 pages); Chapter 4 - Discussions (50 pages); Chapter 5 - Conclusions (2 pages) and Recommendations (1 page). The thesis has 48 tables, 12 charts and figures and 191 references (including 09 Vietnamese documents and 182 English documents).

Chapter 1. OVERVIEW

1.1. A brief description of the mechanism of regulation and pathophysiology of autoantibodies in SLE

Self-reactive B-cells are activated when they encounter specific self-antigens with the presence of T-helper cells. They then undergo an isotype transformation process, super mutation and clonal selection to generate effector B-cell that release IgG antibodies into the circulation. These antibodies form excess of immune complexes, which accumulate and cause inflammatory reactions at the organs.

1.2. Overview of diagnosis and evaluation of SLE activity

1.2.1. Diagnosis of SLE

Systemic lupus erythematosus has a wide variety of clinical manifestations, but the majority of manifestations are not specific making many difficulties for diagnosis. There are no specific tools available for SLE diagnosis, so the SLE classification criteria of American College of Rheumatology (ACR-1997) and the SLE International Collaboration Group (SLICC-2012) are usually used in clinical for this purpose.

1.2.2. Evaluation of the level of activity of SLE: there is not a single indicator that can accurately measure the level of disease activity. None of indices which have been proposed to evaluate and measure SLE activity is considered to be optimal for use in practice.

1.3. Clinical implications of some autoantibodies in SLE

1.3.1. Antinuclear antibody (ANA)

ANA positive has a very high sensitivity and NPV for SLE, but low specificity because it can be found in other diseases. This antibody has an unclear association with the activity of SLE.

1.3.2. Anti-dsDNA antibodies

Anti-dsDNA antibodies are highly specific to SLE (95-100%) and are one of the diagnostic criteria, however, its sensitivity is not

high because it is usually temporarily positive. These antibodies are thought to be positively correlated with the disease activity assessed by various indices. Anti-dsDNA antibodies are quite sensitive in the differential diagnosis of stable and unstable SLE but in only some studies. Periodical monitoring of these antibodies in SLE patients showed that its fluctuations was significantly associated with the occurrence of subsequent flares.

1.3.3. Anti-C1q antibody

Anti-C1q antibody is found in SLE and many other diseases such as hypocomplementemic urticarial vasculitis, hereditary angioedema, rheumatoid arthritis... This antibody has low sensitivity and specificity in SLE diagnosis but it is one of the antibodies most significantly associated with lupus nephropathy. The concentration of anti-C1q antibody is strongly correlated with the level of SLE activity, especially with renal injuries. This antibody has a high negative predictive value and specificity with lupus nephritis.

1.3.4. Antinucleosome antibody (AnuA)

Antinucleosome antibody has a sensitivity range of 50-90% and a specificity of 90-99% for SLE diagnosis. The studies comparing between this antibody with anti-dsDNA antibodies show that antinucleosome antibody has similar specificity but its sensitivity is significantly higher. In addition, antinucleosome antibody are also closely correlated with indices measuring the activity of SLE and lupus nephropathy.

CHAPTER 2. SUBJECTS AND METHODS

2.1. Study subjects

2.1.1. SLE patient group:

– Include 128 patients who were diagnosed with systemic lupus erythematosus according to SLICC 2012 criteria, monitored and treated at the Allergy & Clinical Immunology Center and Systemic Lupus Erythematosus Clinics of the Outpatient Department – Bach Mai Hospital from Mar 2014 to Feb 2016.

– Exclusion criteria: pregnant women, patients with severe medical conditions such as diabetes, heart failure, liver failure; patients with syphilis or HIV / AIDS; patients with other autoimmune diseases; patients refuse to participate in the study.

2.1.2. Control group

– Autoimmune disease control group: includes 39 people suffering from autoimmune diseases other SLE was diagnosed and treated at the Allergy & Clinical Immunology Center and Allergy & Clinical Immunology Clinics of of the Outpatient Department - Bach Mai Hospital from Feb 2016 to Apr 2016.

+ Irrespective of age, gender, occupation, education level and place of residence.

+ Do not have hepatocellular insufficiency or HIV / AIDS infection.

+ Accept to participate in the study.

– Healthy control group: 30 healthy individuals with age and sex distribution are similar to the SLE patient group.

+ Do not have any autoimmune diseases, no the first and second degree relatives have autoimmune diseases.

+ Regardless of age, gender, occupation, education level and place of residence.

- + Accept to participate in the study.

2.2. Methods

2.2.1. Methods of study: prospective, cross-sectional descriptive
 2.2.2. Sample selection: Samples were selected by convenient sampling. The objects are selected in chronological order, irrespective of age, sex, level of activity and damage.

2.2.3. Sample size

Sample size calculated according to the formula:

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

n is the minimum sample size; α is a statistically significant level corresponding to a 95% confidence interval, $\alpha = 0.05$; $Z_{1-\alpha/2}$ is the Z score corresponding to the desired statistical significance level, where $\alpha = 0.05$, $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$; p is the positive rate of antinucleosome antibody in SLE patients (choose $p = 0.909$ according to Dang Thu Huong - *Ho Chi Minh City Journal of Medicine*, Vol.17, Appendix 1, pp. 294-300); $q = 1 - p = 0.091$; d is the absolute precision desired, choose $d = 0.05$. From there, calculate $n = 127.1$. Our study has a sample size of 128 patients.

2.2.4. Steps to conduct

2.2.4.1. SLE patients group: After being selected for the study and coding list, patients will undergo the following research steps:

- Examination 1st: evaluation of clinical manifestations and disease history; regular laboratory evaluation (determination of urea, creatinine, dextrose, AST, ALT, albumin, cholesterol, triglyceride, C3 and C4 serum concentrations, urinary sediment, 24-hour urine protein levels); quantification of antinuclear antibody, anti-dsDNA, antinucleosome and anti-C1q antibodies; analysis of SLICC 2012 clinical criteria; assessment of SELENA-SLEDAI score, disease

activity levels; the occurrence of flares; SLICC 2008 Renal Activity Index.

– Periodical follow-up: Patients are examined on a monthly basis or as soon as the patients has abnormal symptoms. The study was terminated when patients were followed for 12 months or when they were found to be pregnant or lost follow-up. Steps of examination include: clinical examination; regular laboratory assessment; analysis of SLICC 2012 clinical criteria; the occurrence of SLE flares or lupus renal flares; SLICC 2008 Renal Activity Index. Antibodies were measured in the visits with new recorded flare or visits were conducted within 2 months after the patient had left the flare or the last visit. Evaluation of SLEDAI score and level of disease activity at visits in which the antibodies were measured.

2.2.4.2. Control groups: Two control groups were tested for four antibodies similar to the SLE patient group at visit 1.

2.2.5. Places and methods of conducting laboratory evaluations

2.2.5.1. Regular subclinical tests are performed at the corresponding departments of Bach Mai Hospital.

2.2.5.2. Tests of antibodies

a. Antinuclear and anti-dsDNA antibodies were measured by the ELISA technique on the semi-autonomated machine Imark® from BIO-RAD (DRG kit). Place of performance: Immuno-laboratory of Allergy & Clinical Immunology Center of Bach Mai Hospital.

b. Antinucleosome and anti-C1q antibodies were detected and quantified by ELISA technique on Orgentec's Alegria® automated machine, using Orgentec's kit. Place of performance: Department of Laboratories of Hanoi Medical University Hospital.

2.2.6. Evaluation criteria used in the study

2.2.6.1. Evaluate the manifestations of SLE: based on the SLICC 2012 clinical criteria.

2.2.6.2. Evaluate the levels of disease activity: based on the SELENA-SLEDAI score.

2.2.6.3. Evaluate the occurrence of SLE flares: based on the definition used in the SELENA study.

2.2.6.4. Evaluate the levels of renal activity: based on the SLICC 2008 Renal Activity Index.

2.2.6.5. Evaluate the occurrence of lupus renal flares: based on EULAR definition in 2009

2.2.7. Errors and methods to fix the error: Correction of errors by careful clinical examination, disease history examination and re-evaluation of disease activity, clean data before processing.

2.2.8. Data processing: The data were processed by MEDCALC 14.0 statistical software.

2.2.9. Ethics Research: Research is conducted in prestigious medical centers with the consent of the leaders of the units. This is descriptive study, no intervention, based on the willingness of the participate. The data are collected for research and patient care purposes only and not for other purposes.

CHAPTER 3. RESULTS

3.1. General characteristics of the studied subjects

Table 3.1. Age and sex characteristics

<i>Nhóm nghiên cứu</i>	n	Age ($X \pm \delta$)	F/M ratio
SLE	128	31.1± 9.46	13.22
Autoimmune control	39	43.05 ± 17	3.33
Healthy control	30	31.63± 13.57	14

p	0.00036 ^{**}	0.4 [*]	0.011 ^{**}	0.74 [*]
---	-----------------------	------------------	---------------------	-------------------

^{**} SLE vs. Autoimmune control

^{*} SLE vs. Healthy control

The mean age of the SLE patients was 31.1 ± 9.46 , lower than the autoimmune controls ($p = 0.00036$) but not significantly different from the healthy controls ($p = 0.4$). The males / females ratio in the SLE group were 13.22, which was equivalent to the healthy controls ($p = 0.74$) but higher than the autoimmune control group ($p = 0.011$).

Table 3.2. Distribution of patients according to age group

Age group	≤ 15	16 - 30	31 - 45	46 - 60	> 60	Total
n	1	67	52	7	1	128
%	0.8%	52.3%	40.6%	5.5%	0.8%	100%

Patients were mostly found in the age group of 20-30 (43.7%) and 31-40 (33.6%), the lowest among those aged > 50 years (4.7%). Both groups were homogenous related to age ($p = 0.51$).

Table 3.3. Distribution of patients according to SLE duration

Duration (year)	n	%	$X \pm \delta$
≤ 1	16	12.5%	1
2 - 5	66	51.6%	3.33 ± 1.09
6 - 10	32	25.0%	7.63 ± 1.43
> 10	14	10.9%	13 ± 1.8
Total	128	100%	5.17 ± 3.7

The majority of SLE patients has disease duration in about 2-5 years (51.6%) and 6-10 years (25%). Average disease duration in the SLE group was 5.17 ± 3.7 (years).

Table 3.4. Distribution of patients according to age of SLE onset

Age of onset group	n	%	$X \pm \delta$
≤ 15	14	10.9%	12.71 ± 2.3

16 - 25	55	43.0%	20.35 ± 2.76
26 - 35	36	28.1%	29.94 ± 2.78
36 - 45	18	14.1%	37.72 ± 4.4
> 45	5	3.9%	53 ± 3.67
Total	128	100%	25.93 ± 9.74

The majority of patients develop SLE at age of 16-25 years (43%) and 26-35 years (28.1%). The percentage of patients who develop the disease after age of 45 is only 3.9%. The average age of SLE onset was 25.93 ± 9.74 .

Family history of SLE: 6 SLE patients (4.69%) have relatives (parents, siblings) with SLE.

Table 3.5. SLE manifestations at the beginning of the study

TT	Manifestations	n	%
1	Acute cutaneous lupus	49	38.3%
2	Chronic cutaneous lupus	21	16.4%
3	Oral ulcerations	9	7%
4	Nonscarring alopecia	68	53.1%
5	Synovitis involving two or more joints	45	35.2%
6	Serositis	3	2.3%
7	Renal disorder	58	45.3%
8	Neurologic disorder	4	3.1%
9	Hemolytic anemia	3	2.3%
10	Leukopenia or lymphopenia	42	32.8%
11	Thrombocytopenia	5	3.9%
12	Hypocomplementemia	79	62.2%

The highest frequency of SLE manifestations at the beginning of the study was for low complement (62.2%), alopecia (53.1%) and nephropathy (45.3%). The least common manifestations was serositis, hemolysis (2.3%) and neurologic disorder (3.1%).

Table 3.6. Levels of SLE activity

	Disease activity	n	%
1	Inactive	15	11.7%
2	Mild active	57	44.5%
3	Moderate active	37	28.9%
4	High active	19	14.8%
5	SLE flare-up	51	39.8%
6	SLEDAI score ($X \pm \delta$)	6.61 \pm 6.2 (0 - 41)	
7	Renal SLICC score ($X \pm \delta$)	3.12 \pm 4.2 (0 - 15)	

At the beginning of the study, the majority of patients had mild to moderate activity of disease (44.5% and 28.9%, respectively). SLEDAI scores range from 0 to 41 (6.61 \pm 6.2). 51 patients (39.8%) had SLE flares. The average of SLICC Renal Activity score was 3.12 \pm 4.2.

3.2. Prevalance, concentration and diagnostic utility of autoantibodies

Table 3.7. The prevalance of autoantibody

Antibody	SLE (n = 128)	Autoimmune control (n = 39)	Healthy control (n = 30)	Control (n = 69)
ANA	85.9%	53.85%	6.7%	33.33%
Anti-dsDNA	64.1%	2.56%	6.7%	4.35%
AnuA	81.3%	2.56%	0%	1.45%
Anti-C1q	25%	0%	0%	0%

The prevalence of antibodies in the SLE group in descending order was for ANA 85.9%, AnuA 81.3%, anti-dsDNA 64.1% and anti-C1q 25%. All of them were significantly higher than control

groups ($p < 0.005$).

Table 3.8. Average concentration of autoantibodies

Antibody	SLE (n = 128)	Autoimmune control (n = 39)	Healthy control (n = 30)	Control (n = 69)
ANA (OD)	2.18 ± 0.98	1.92 ± 1.39	0.48 ± 0.36	1.29 ± 1.28
Anti-dsDNA(IU/ml)	179.4 ± 481.7	25.1 ± 24.4	17.7 ± 35.8	21.9 ± 29.9
AnuA (IU/ml)	322.1 ± 603.4	9.93 ± 6.2	7.79 ± 4.39	9 ± 5.58
Anti-C1q (IU/ml)	9.45 ± 13.85	3.91 ± 2.2	2.52 ± 0.92	3.3 ± 1.89

The average concentrations of ANA, anti-dsDNA, anti-C1q and AnuA in the SLE patients were 2.18 ± 0.98 (OD), 179.4 ± 481.7 (IU/ml), 322.1 ± 603.4 (IU/ml) and 9.45 ± 13.85 (IU/ml), respectively. All were higher than control subjects ($p < 0.0001$).

Table 3.9. Diagnostic utility of antibodies in SLE

Antibody	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
ANA	85.94%	66.67%	82.71%	71.87%
Anti-dsDNA	64.06%	95.65%	96.47%	58.63%
AnuA	81.25%	98.55%	99.05%	73.91%
Anti-C1q	25%	100%	100%	41.82%

Compared to anti-dsDNA antibodies, AnuA has an equivalent specificity and positive predictive value for SLE but higher sensitivity and negative predictive value. The anti-C1q antibody has the highest specificity and positive predictive value, while ANA has the highest sensitivity for SLE but its specificity is the lowest.

Table 3.10. ROC Curve Analysis for the diagnostic utility of antibodies

Antibody (AUC)	ANA	Anti-	Anti-C1q	AnuA
-----------------------	------------	--------------	-----------------	-------------

	(0.716)	dsDNA(0.89)	(0.676)	(0.911)
ANA (0.716)		p=0.0001	p=0.44	p<0.001
Anti-dsDNA(0.89)	p=0.0001		p<0.001	p=0.44
Anti-C1q (0.676)	p=0.44	p<0.001		p<0.001
AnuA (0.911)	p<0.001	p=0.44	p<0.001	

Antinucleosome, anti-dsDNA, ANA and anti-C1q antibodies has very good, good, medium and little value in SLE diagnosis, respectively. The area under the ROC curve (AUC) of the AnuA and anti-dsDNA antibodies were significantly higher than ANA and anti-C1q antibodies.

3.3. Relationship between autoantibodies with clinical characteristics and activity of SLE

Table 3.11. Relationship between antibodies with the manifestations of SLE

Manifestation	ANA		Anti-dsDNA		Anti-C1q		AnuA	
	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p
Acute cutaneous lupus	3.11	0.07	2.58	0.0056	0.82	0.55	2.38	0.08
Chronic cutaneous lupus	3.25	0.057	2.45	0.0073	1.72	0.076	4.57	0.0137
Oral ulcerations	0.57	0.4	0.55	0.26	1.21	0.74	2.91	0.31
Alopecia	2.46	0.016	1.004	0.99	2.33	0.0016	1.6	0.14
Synovitis	1.66	0.25	1.18	0.55	1.42	0.21	1.79	0.17
Serositis	1.06	0.97	1.29	0.83	1.2	0.88	1.43	0.81
Renal disorder	1.26	0.51	1.16	0.54	4.41	<0.0001	4.42	0.0001
Neurologic disorder	0.88	0.91	0.25	0.1	0.39	0.39	0.25	0.08
Hemolytic anemia	0.44	0.48	0.64	0.66	0.26	0.37	1.68	0.66

Leukopenia	7.74	0.0057	3.77	<0.0001	2	0.012	6.64	0.002
Thrombocytopenia	1.49	0.71	3	0.16	4.46	0.02	2.04	0.5
Low complement	10.06	<0.001	3.27	<0.001	3.72	<0.001	16.11	<0.001

Positive ANA in SLE patients are associated with alopecia, leukopenia, and low complement. The positive anti-dsDNA antibody in SLE patients is associated with acute/subacute or chronic cutaneous lupus, leukopenia, and low complement. Positive anti-C1q antibody in SLE patients is associated with alopecia, nephropathy, leukopenia, thrombocytopenia, and low complement. Positive antinucleosome antibody in SLE is associated with chronic lupus erythematosu cutaneous lupus, nephropathy, leukopenia, and low complement.

Table 3.12. Relationship between autoantibodies in SLE patients

Antibody		Prevalence	OR	p
ANA (+)	Anti-dsDNA	69.32%	81.35	<0.0001
	Anti-C1q	32.27%	3.93	0.012
	AnuA	89.24%	10.89	<0.0001
Anti-dsDNA(+)	ANA	99.43%	81.35	<0.0001
	Anti-C1q	37.14%	2.74	0.0005
	AnuA	95.43%	11.44	<0.0001
Anti-C1q (+)	Anti-dsDNA	76.47%	2.74	0.0005
	ANA	95.29%	3.93	0.012
	AnuA	94.12%	4.3	0.003
AnuA (+)	ANA	93.33%	10.89	<0.0001
	Anti-C1q	33.33%	4.3	0.003
	Anti-dsDNA	69.58%	11.44	<0.0001

The positivity of autoantibodies was significantly related to each other ($p < 0.05$), in which the relations between anti-dsDNA antibodies, AnuA and ANA are most closed.

Table 3.13. Relationship between autoantibodies with SLE activity

Antibody		Level of disease activity			p	
		High (n = 36) (I)	Moderate (n = 67)(II)	Mild/inactive (n = 185)(III)	I & II	II & III
ANA	%	97.22%	97.01%	81.62%	0.58	0.004
	OD	2.78 ± 1.53	2.74 ± 1.22	2.13 ± 1.21	0.78	<0.001
Anti- dsDNA	%	86.11%	70.15%	52.43%	0.119	0.018
	IU/ml	402.3 ±143.1	154.3 ±145.8	90.93±85.67	0.0012	0.00008
Anti- C1q	%	72.22%	38.81%	17.84%	0.0025	0.001
	IU/ml	27.08 ± 28.28	16.14± 22.51	7.57 ± 11.34	0.034	0.00017
AnuA	%	100%	100%	74.05%		<0.001
	IU/ml	1014 ± 910.8	535.7±657.4	118.9±180.2	0.0019	<0.0001

Compared to the group of patients with moderate activity, the prevalence of anti-C1q antibody in high activity group was significantly higher ($p = 0.0025$). The average concentration of anti-dsDNA, anti-C1q antibodies and AnuA in high activity group of patients were also significantly higher. The prevalence and mean concentration of the 4 antibodies in the moderate activity group were higher than that of the mild activity / inactivity group.

Table 3.14. Correlation between concentration of antibodies and SLEDAI and SLICC Renal Activity score

Antibody	SLEDAI		SLICC Renal Activity	
	r	p	r	p
ANA	0.306	< 0.0001	0.143	< 0.013
Anti-dsDNA	0.56	< 0.0001	0.216	0.0002
Anti-C1q	0.433	< 0.0001	0.399	< 0.0001
AnuA	0.648	< 0.0001	0.348	0.0082

Concentration of anti-dsDNA antibodies and AnuA were most closely correlated with SLEDAI score ($p < 0.001$) while concentration of anti-C1q antibody was most closely correlated with SLICC renal activity score ($r = 0.399$).

Table 3.15. Change the concentration of antibodies after the flares

Antibody	Decreased level (%)	Change of mean	Paired t-test	p
ANA (OD)	62.5%	-0.34	-1.43	0.16
Anti-dsDNA(IU/ml)	64.58%	-199.49	-1.793	0.08
Anti-C1q (IU/ml)	62.5%	-6.35	-2.14	0.037
AnuA (IU/ml)	83.33%	-475.09	-3.9	0.0003

With 48 monitored flares, the mean concentrations of anti-C1q ($p = 0.037$) and AnuA ($p = 0.0003$) were significantly reduced after the flares.

Table 3.16. The predicted utility for SLE flares of autoantibodies

Antibody	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
ANA	97.59%	67.14%	32.27%	94.59%
Anti-dsDNA	75.9%	45.37%	36%	82.3%
Anti-C1q	57.83%	81.95%	56.47%	82.76%
AnuA	97.59%	22.44%	33.75%	95.83%
Anti-dsDNA+ Anti-C1q	48.19%	87.8%	61.54%	80.72%
Anti-dsDNA+ AnuA	75.9%	49.27%	37.72%	83.47%
AnuA + Anti-C1q	57.83%	84.39%	60%	83.17%

ANA and AnuA have high sensitivity and NPV ($> 94\%$) but their specificity are very low for prediction of SLE flares. The anti-C1q antibody has the highest specificity (81.95%), especially when it is co-positive with anti-dsDNA antibodies (87.8%).

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. General characteristics of SLE patients

4.1.1. Distribution of patients according to age and sex

There were 118 (92.97%) women in SLE patient group with an average age of 31.1 ± 9.46 , of which, the majority of patient were aged 16-45 (92.9%). These results are similar to previous researched results, suggesting that the primary epidemiological characteristics of SLE are more likely to occur in women of childbearing age.

4.1.2. Age of SLE onset

The majority of patients develop SLE at age of 15 - 45 (85.2%), average age of disease onset is 25.93 ± 9.74 . Many epidemiological studies have shown that SLE is more likely to develop in women of 15-45 age group, the period with the highest activity of female sex hormones.

4.1.3. Family history of SLE

Six SLE patients (4.69%) have at least one relative with SLE. Many epidemiological studies have shown that the prevalence of SLE in relatives of SLE patients is usually 10 to 20 times higher than that of the general population (4-12%), suggesting the role of genetic factor in the pathogenesis of SLE.

4.1.4. SLE manifestations

The most common SLE manifestations are hair loss - 53.1%, nephropathy - 45.3%, acute/subacute cutaneous lupus - 38.3%, leukopenia - 38.2% and low complement - 62.2%. These results are quite consistent with those of other authors, however, the prevalence of serositis, neurologic disorders and thrombocytopenia are relatively low, which may be due to differences in the choices of samples and differences in SLE clinical characteristics across races.

4.2. Prevalence and SLE diagnostic utility of autoantibodies

4.2.1. Antinuclear antibody (ANA)

Prevalence in SLE patients: 85.9% of SLE patients had positive ANA at the first visit. In previous studies, the prevalence of ANA in SLE patients ranged from 60 - 100%. The cause of this wide oscillation may be due to differences in the choice of samples, study design, testing techniques and positive cut points for antibody, the seroconversion of ANA.

SLE diagnostic utility: The sensitivity and negative predictive value of ANA were 85.94% and 72.31%, respectively, which is quite low compared to the previous study results. The cause of this difference may be due to the high proportion of SLE patients with negative ANA in this study (14.1%), the differences in the choice of controls and characteristics of these subjects. The specificity of ANA for diagnosis of SLE is quite low (46.15%) when SLE cases were compared with other autoimmune diseases, which is due to the fact that ANA may be found in many other autoimmune diseases.

4.2.2. Anti-dsDNA antibodies

Prevalence in SLE patients: 64.1% of SLE patients in this study have positive anti-dsDNA antibodies, which agrees with the previous study results (37-85%). The most significant factors influencing this value were the level of disease activity and organ damage of studied subjects, the testing technique and the cut-off point for the antibody evaluation.

SLE diagnostic utility: The specificity of anti-dsDNA antibodies in SLE diagnosis when SLE cases were compared with healthy controls and other autoimmune diseases was 93.33% and 97.44%, respectively. These values are quite similar to previous

research results (95 - 100%). Contrary to the specificity, the sensitivity of anti-dsDNA antibodies to SLE is generally not high and widely variable (13-86%). The frequent fluctuation of this antibody in the course of disease and the different sensitivity of immunoassay techniques may be the cause of this variations.

4.2.3. Anti-C1q antibody

Prevalence in SLE patients: The prevalence of anti-C1q antibody in SLE patients widely ranged from 15 to 63% in the previous studies, our results were 25% at the first visit. In 3 large sample size studies of Julkunen H (2012), Mok CC (2010) and Orbai AM (2015), the prevalence of anti-C1q antibody in SLE patients were relatively low with little differences.

SLE diagnostic utility: The anti-C1q antibody has the worst value in SLE diagnosis with an area under the ROC curve of 0.676 and a sensitivity of 25%. The low prevalence and frequent fluctuations of anti-C1q antibody in SLE patients may be the main cause of decreased sensitivity of this antibody in disease diagnosis.

4.2.4. Antinucleosome antibodies (AnuA)

Prevalence in SLE patients: The prevalence of AnuA in SLE patients in this study was 81.3%. In previous studies, this value widely ranged from 45% to 100%, which was due to the differences in race and levels of disease activity of studied subjects.

SLE diagnostic utility: Many studies have shown high specificity (90-100%) of AnuA in SLE diagnosis, which agrees to our results (98.7%). The possible cause of this high specificity is that nucleosome is a self-antigen with an important role in the pathogenesis of SLE. The sensitivity of AnuA to SLE in this study was 81.25%, higher than that of anti-dsDNA antibodies (64.06%).

4.3. Relationship between autoantibodies with clinical characteristics and activity of SLE

4.3.1. Antinuclear antibody (ANA)

The positive ANA (≥ 1.2 OD) in SLE patients was significantly related to the occurrence of low complement and other autoantibodies. The association between this antibody with the clinical manifestations and activity of SLE in previous studies is unclear due to the lack of reliable evidences.

4.3.2. Anti-dsDNA antibodies

The positive anti-dsDNA antibody in SLE patients is significantly associated with acute/subacute cutaneous lupus, leukopenia and low complement, but not with lupus nephritis. The serum levels and prevalence of anti-dsDNA antibodies in the flares are higher than those in the stable periods of disease, however, this antibody is not constantly related to both SLE and lupus nephritis activity, especially with flares of disease.

4.3.3. Anti-C1q antibody

The positive anti-C1q antibody in SLE patients is significantly associated with the occurrence of nephropathy and low complement. The specificity of this antibody in predicting lupus nephropathy is higher than that of the remaining antibodies and its concentration is closely inversely correlated with both C3 and C4 complement concentrations ($p < 0.0001$). The prevalence and mean concentration of anti-C1q antibody tends to increase with the level of disease activity. The correlation between anti-C1q antibody concentration with SLICC renal activity score and the specificity of this antibody in predicting lupus nephropathy are also better than the remaining antibodies.

4.3.4. Anti-nucleosome antibody (AnuA)

The positive AnuA in SLE patients is associated with chronic cutaneous lupus, nephropathy, leukopenia and low complement. Sensitivity in predicting lupus nephropathy of AnuA is higher than that of remaining antibodies. The correlation with C3, C4 complement concentrations and SLEDAI score of this antibody is also closer than the remaining antibodies.

CHAPTER 5: CONCLUSION

The study on 128 systemic lupus erythematosus (SLE) patients and a control group of 39 patients with other autoimmune diseases and 30 healthy people, we would like to draw some conclusions:

1. Prevalence, concentration and diagnostic utility of some antibodies in SLE.

– *Prevalence and concentration of antibodies*

+ The prevalence of antinuclear, anti-dsDNA, anti-C1q and antinucleosome antibody in SLE patients are 85.5%, 64.1%, 25% and 81.3%, respectively. All are significantly higher than the control subjects ($p < 0.0001$). Antinucleosome antibody is positive in 58.7% of SLE patients with negative anti-dsDNA antibodies.

+ The average concentration of antinuclear, anti-dsDNA, anti-C1q and antinucleosome antibody in SLE patients are 2.18 ± 0.98 (OD), 179.4 ± 481.7 (IU / ml), 322.1 ± 603.4 (IU / ml) and 9.45 ± 13.85 (IU / ml), respectively. All are higher than the control subjects with $p < 0.0001$.

– *SLE diagnostic utility of antibodies*

+ Antinuclear antibodies have a high sensitivity (85.94%) but low specificity (66.67%) with SLE. Anti-C1q antibodies have a high

specificity and positive predictive value (100%) with SLE but its sensitivity is very low (25%).

+ The antinucleosome and anti-dsDNA antibodies have high specificity with SLE (98.55% and 95.65%, respectively) but the sensitivity of antinucleosome antibody is significantly higher (81.25% vs 64.06%).

+ Antinucleosome antibody has the best utility in SLE diagnosis (AUC = 0.912) in ROC curve analysis.

2. Relationship between autoantibodies with clinical characteristics and activity of SLE

– The relations to SLE manifestations

+ Positive antinuclear antibody in SLE patients is significantly related to alopecia, leukopenia, and low complement.

+ Positive anti-dsDNA antibody in SLE patients is significantly related to cutaneous lupus, leukopenia and low complement.

+ Positive anti-C1q antibody in SLE patients is significantly related to alopecia, nephropathy, leukopenia, thrombocytopenia, and low complement.

+ Positive antinucleosome antibody in SLE patients is significantly related to chronic cutaneous lupus, nephropathy, leukopenia, and low complement.

+ The concentration of antibodies are positively correlated each other. The correlation between antinucleosome and anti-dsDNA antibody is strongest ($r = 0.53$, $p < 0.0001$).

– The relation to SLE activity

+ The prevalence and average levels of antibodies in the active disease group are higher in the inactive disease group ($p < 0.02$). The

prevalence and average levels of antibodies in flares are also significantly higher than in inactive disease periods ($p < 0.01$).

+ Concentration of antinucleosome antibody is strongest correlated with SLEDAI score ($r = 0.648$) and best in predicting of SLE exacerbations (AUC = 0.828).

+ The concentration of anti-C1q and antinucleosome antibodies are significantly decreased after SLE exacerbations.

+ Concentration of anti-C1q antibody is strongest correlated with SLICC renal activity score ($r = 0.399$) and highest specificity in predicting of renal flares (80.69%). The specificity in predicting renal flares is 86.7% when anti-C1q and anti-dsDNA antibodies are positive together.

RECOMMENDATIONS

– Antinucleosome antibody has high sensitivity and specificity in SLE diagnosis, therefore, it should be tested and measured in patients with suspected manifestations of SLE but lack of criteria for diagnosis. In addition, this antibody is closely related to the level of activity of SLE, so it should also be periodically monitored or tested as soon as the patients has clinical signs suggesting a change of the disease activity to early detect and manage SLE flares.

– Anti-C1q antibody has a high specificity for lupus nephropathy, so it should be tested in cases of suspected clinical manifestations. This antibody should also be periodically monitored during lupus nephritis treatment.