

TỔN THƯƠNG MÔ BỆNH HỌC THẬN VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM THẬN LUPUS Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Thái Thiên Nam*, Trần Văn Hợp**, Lê Thanh Hải***

* Thận - Lọc máu, Bệnh viện Nhi Trung ương, Hà Nội

** Bộ môn Giải phẫu bệnh, Đại học Y Hà Nội

*** Giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Mô tả đặc điểm tổn thương mô bệnh học và kết quả điều trị viêm thận lupus ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương. **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang và nghiên cứu can thiệp một nhóm bệnh nhân không đối chứng trên 126 trẻ em dưới 18 tuổi có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán theo Hội Thấp học Mỹ năm 1997 và có tổn thương thận. **Kết quả:** Tuổi gặp chủ yếu là trẻ vị thành niên, tuổi trung bình khởi phát bệnh 11,2 tuổi; nữ gấp 7 lần nam. Tổn thương mô bệnh học viêm thận lupus thường gặp nhất là lớp IV chiếm tỷ lệ cao 44,4%, tiếp theo lớp III (31%), lớp II là 15,1%. Khả năng hồi phục hoàn toàn theo thời gian đánh giá đạt 75% sau 24 tháng và lên đến >95% sau 36 tháng. Lớp IV có tỷ lệ hồi phục hoàn toàn thấp, tỷ lệ không đáp ứng cao hơn và thời gian hồi phục dài hơn các lớp khác. Tỷ lệ suy thận mạn và tử vong chiếm tỷ lệ rất thấp. Chỉ số mạn tính sau 12 tháng đạt tỷ lệ thấp, tuy nhiên tại thời điểm theo dõi >4 năm, tỷ lệ mạn tính tăng lên khoảng 16,7%. Tần suất tái phát là 0,32 đợt/bệnh nhân/năm, đa số bệnh nhân bị tái phát một đợt và tỷ lệ tái phát tại thời điểm 3 năm nhất 19,3%. Tổng số đợt nhiễm khuẩn/BN/năm giảm dần qua các kỳ đánh giá, cao nhất là thời điểm 6 tháng (1,6 đợt/bệnh nhân/năm), sau đó giảm dần theo các kỳ đánh giá. **Kết luận:** Biểu hiện tổn thương giải phẫu bệnh viêm thận lupus trong nghiên cứu chúng tôi không khác so với các nghiên cứu về SLE ở châu Á. Kết quả điều trị dựa vào tổn thương mô bệnh học rất khả quan và đáng khích lệ, tương đương với các nghiên cứu về viêm thận lupus ở các nước phát triển. Nên xây dựng phác đồ thống nhất viêm thận lupus ở trẻ em và nhân rộng trên quy mô toàn quốc.

ABSTRACT

HISTOPATHOLOGICAL FEATURES AND TREATMENT OUTCOMES OF LUPUS NEPHRITIS IN CHILDREN AT THE VIETNAMESE NATIONAL HOSPITAL OF PEDIATRICS

Objective: To evaluate histopathological features and treatment outcomes of lupus nephritis in children. **Study design:** Prospectively analytical observation study and uncontrolled intervention study in the 126 children with lupus nephritis was included if: they fulfilled the 1997 ACR criteria, had significant proteinuria or hematuria or casturia and younger than 18 years. **Results:** The mean age at onset of SLE was 11.2 years; the female to male was 7:1. Renal biopsy revealed ISN/RPS class IV, III, II and V nephritis in 56 (44.4%), 39 (31%), 19 (15.1%) and 9 (7.1%). The actuarial patient survival rates at 24, 36 and 72 months of age were 75%, 96% and 96%, respectively. The proliferative class nephritis, especially

Nhận bài: 5-4-2018; Thẩm định: 20-4-2018

Người chịu trách nhiệm chính: Thái Thiên Nam

Địa chỉ: Khoa Thận - Lọc máu - Bệnh viện Nhi Trung ương

class IV nephritis has a slower recovery time than other classes. The chronic renal disease and death ratio accounts for a very low rate. The recurrence rate was 0.32 times/patient/year. The infection rates is highest at the first 6 months (1.6 times/patients/year). Side effects of the drug are common in the first 6 months. SLICC/ACR ratio were low at 12 months, but at 4 years follow-up, the incidence was increased to 16.7%.

Conclusion: The renal histopathology in our study are not different from those of lupus nephritis in the World. Treatment results based on histopathological lesions are very encouraging and suitable to studies of lupus nephritis in developed countries. Above therapeutic protocols of lupus nephritis in children should be developed and replicated nationwide in Vietnam.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lupus ban đỏ hệ thống (SLE) là một bệnh tự miễn, hệ thống, mạn tính, diễn biến tự nhiên khó tiên đoán, nếu không được điều trị, SLE thường tiến triển tổn thương cơ quan mạn tính và có tỷ lệ tử vong cao[1],[2]. Viêm thận lupus (LN) là một trong những biểu hiện lâm sàng chính để xác định mức độ trầm trọng và tiên lượng lupus ban đỏ ở trẻ em. Tổn thương thận xảy ra khoảng 50-75% bệnh nhi bị SLE lúc khởi phát bệnh và có thể lên đến 90% sau 2 năm khởi phát bệnh[2],[3].

Nhìn chung đa số các tác giả và hội nghị đồng thuận tán đồng sử dụng kết hợp prednisone với các thuốc ức chế miễn dịch trong điều trị LN, giúp cải thiện kết quả điều trị. Hiện nay có rất nhiều phác đồ điều trị LN ở trẻ em, nhưng phần lớn được áp dụng từ các nghiên cứu của người lớn, rất ít nghiên cứu về phác đồ điều trị LN ở trẻ em và vẫn còn nhiều tranh cãi về tính hiệu quả của phác đồ ức chế miễn dịch này so với phác đồ khác[2],[4].

Hiện nay tại Việt Nam, các nghiên cứu về viêm thận lupus ở trẻ em còn hạn chế, số lượng bệnh nhân ít. Các nghiên cứu chủ yếu là cắt ngang hoặc theo dõi dọc ở một khía cạnh nhất định và chưa có sự thống nhất trong phác đồ điều trị LN[5]. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: "Nghiên cứu mô bệnh học và kết quả điều trị viêm thận lupus ở trẻ em" với 2 mục tiêu:

1. *Đặc điểm tổn thương mô bệnh học viêm thận lupus.*

2. *Đánh giá kết quả điều trị viêm thận lupus ở trẻ em.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân vào nghiên cứu: (1) Được chẩn đoán SLE trước sinh nhật 18 tuổi. (2) Có đủ từ 4/11 tiêu chuẩn chẩn đoán SLE trở lên theo tiêu chuẩn của Hội thấp học Hoa Kỳ năm 1997, trong đó có ít nhất một tiêu chuẩn về miễn dịch. (3) Có viêm thận ở bất kỳ thời điểm nào trong quá trình bị bệnh gồm: protein niệu tăng có ý nghĩa: chỉ số protein/creatinine nước tiểu (Up/c) > 0,02g/mmol hoặc protein 24giờ >5mg/kg/ngày, hoặc có 3 lần protein > 0,3g/l trong 3 ngày liên tục và/hoặc tế bào cặn nước tiểu hoạt tính: hồng cầu (HC) niệu >5 HC/vi trường cô đặc hoặc ≥ (+) trên tổng phân tích nước tiểu; hoặc bạch cầu (BC) >5 HC/vi trường cô đặc hoặc ≥ (+) trên tổng phân tích nước tiểu (không có nhiễm khuẩn tiết niệu kèm theo) và/hoặc trụ hồng cầu, bạch cầu và/hoặc[6],[7],[8],[9]. (4) Phải có ít nhất 6 tháng theo dõi liên tục tại phòng khám Thận - Lọc máu, Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu mô tả, phân tích cắt ngang và nghiên cứu can thiệp một nhóm bệnh nhân không đối chứng.

2.2.2. Phương pháp thu thập số liệu

Tất cả các thông tin về bệnh nhân được thu

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

Bệnh nhân được áp dụng 5 phác đồ điều trị:

Phác đồ I: Prednisolone (PNL) liều cao 2mg/kg/ngày cho đến khi hồi phục. Phác đồ II: Prednisolone liều cao + azathioprine (AZA) liều 1-3 mg/kg/ngày tùy theo sự dung nạp của bệnh nhân. Phác đồ III: Prednisolone liều cao + cyclophosphamide đường uống (POCYC) liều 2-2,5mg/kg/ngày trong 3-6 tháng. Phác đồ IV: Prednisolone liều cao + cyclophosphamide tĩnh mạch (IVCYC) liều 500-1000mg/m²/tháng trong 6 tháng. Phác đồ V: Prednisolone liều cao + Mycophenolate Morfetil (MMF) liều 750-1200mg/m²/ngày. Phác đồ VI: Prednisolone liều cao + cyclosporine (CSA) liều 3-5mg/kg/ngày [4],[10].

Đánh giá kết quả điều trị:

Tất cả bệnh nhân đều được khám và theo dõi điều trị hàng tháng hoặc 3 tháng 1 lần, và sau đó khoảng 3 - 6 tháng/lần và được đánh giá kết quả điều trị theo các biến như sau: Kết quả điều trị (hồi phục, tái phát, suy thận mạn, tử vong); biến chứng; tác dụng phụ thuốc. Kết quả điều trị lâm sàng được phân loại và xác định như sau: (1) Hồi phục, (2) bệnh thận hoạt động lâm sàng, hoặc (3)

kết quả xấu. Hồi phục viêm thận lupus được định nghĩa: (a) Hồi phục hoàn toàn khi SLEDAL \leq 2; C3, C4 bình thường; Chức năng thận bình thường (lọc cầu thận > 90ml/phút/1,73m²); không có tế bào hồng cầu; Protein niệu \leq 0,3g/ngày/1,73m² hoặc (b) Hồi phục một phần, C3, C4 bình thường, giảm 50% lượng creatinin máu và/hoặc chỉ số Up/ c, <10 RBC/vi trường làm giàu trong nước tiểu. Bệnh thận hoạt động hay không đáp ứng với điều trị được định nghĩa là: (a) protein niệu >1g/ngày nhưng không có suy thận hoặc không có tiểu máu, (b) hội chứng thận hư nhưng creatinin huyết thanh <1,2 mg/dl (106 mmol /l). Kết quả xấu được định nghĩa là: (a) suy thận mạn tính, hoặc tiền bệnh thận giai đoạn cuối (GFR 30-89 ml/phút/ 1,73m²) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (GFR < 30ml/phút/1,73m²); (b) tử vong, hoặc do thận hoặc không phải do thận[10].

Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm EPIDATA 3.0 để nhập số liệu thu thập được. Xử lý số liệu thu thập được theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm STATA 11.2.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

3.1. Phân bố tuổi và giới

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

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

Bảng 1. Phân bố tổn thương mô bệnh học thận theo phân loại ISN/RPS (n-126)

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

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

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

3.3. Kết quả điều trị

Bảng 2. Kết quả đáp ứng lâm sàng qua các kỳ đánh giá

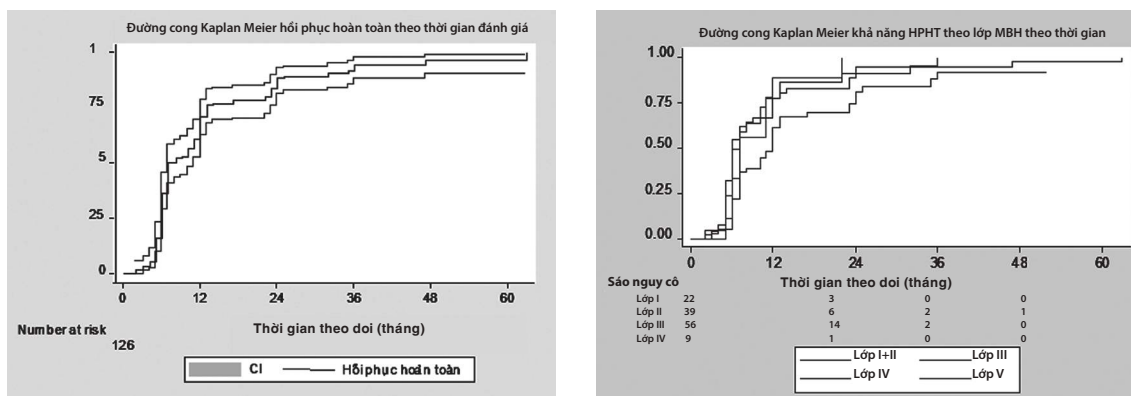
Chỉ số đáp ứng lâm sàng	Kỳ đánh giá						P
	T0	T1	T2	T3	T4	T5	
<i>Mức độ hồi phục thận</i>							
HPHT		67 (56,6)	94 (77)	92 (87,6)	55 (88,7)	45 (83,3)	Fisher, p=0,000
HPMP		47 (38,5)	23 (18,9)	10 (9,5)	6 (9,7)	6 (11,1)	
KoHP		6 (4,9)	5 (4,1)	3 (2,9)	1 (1,6)	3 (5,6)	
<i>Tình trạng tái phát</i>						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

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

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

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

*** Ước tính khả năng hồi phục hoàn toàn**



Biểu đồ 1. Lũy tích khả năng HPHT theo lớp MBH theo thời gian

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

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

3.4. Biến chứng trong các đợt điều trị qua các kỳ đánh giá

Bảng 3. Biến chứng nhiễm trùng qua các kỳ đánh giá

Loại nhiễm trùng	Kỳ đánh giá				
	T1	T2	T3	T4	T5
Herpes zoster	27/122 (22,1)	7/122 (5,7)	4/105 (3,8)	1/62 (1,6)	0
Herpes simplex	13/122 (10,7)	2/122 (1,6)	7/105 (6,8)	1/62 (1,6)	0
Viêm mô tế bào	8/122 (6,6)	2/122 (1,6)	0	0	0
Nhiễm khuẩn huyết	3/122 (2,5)	2/122 (1,6)	0	0	1/54 (1,8)
Shock nhiễm khuẩn	1/122 (0,8)	1/122 (0,8)	0	0	0
Viêm phổi	11/122 (9)	4/122 (3,3)	0	2/62 (3,2)	1/54
Viêm phổi do Pneumocystic carinii	1/122 (0,8)	0	0	0	1/54 (1,8)
Nhiễm khuẩn tiết niệu	20/122 (16,4)	14/122 (11,5)	14/105 (13,3)	6/62 (8,4)	3/54 (5,5)
Viêm màng não	0	1/122 (0,8)	0	0	0
Thủy đậu	9/122 (7,4)	3/122 (2,5)	2/105 (1,9)	2/62 (3,2)	0
Quai bị	2/122 (1,6)	7/122 (5,7)	4/105 (3,8)	1/62 (1,6)	0
Nhiễm trùng khác		1/122 (0,8)	1/105 (0,9)		
Tổng các đợt nhiễm khuẩn	95 (100)	44	32	13	5

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

3.5. Tác dụng phụ của các thuốc điều trị ỨCMD

Bảng 4. Tác dụng phụ của thuốc PNL và thuốc ỨCMD khác

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

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

ỨCMD: Ức chế miễn dịch; PNL: Prednisolone; CYCTM: Cyclophosphamide tĩnh mạch; MMF: Micophenolate Morfetil; AZA: Azithioprine.

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

4. BÀN LUẬN

4.1. Tổn thương MBH thận

Trong 126 mẫu sinh thiết thận và phân loại theo ISN/RPS, tổn thương lớp IV chiếm tỷ lệ cao nhất 44,4%, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với hầu hết các tác giả Srivastava, Hobbs, Rugierro [7],[8],[11]. Vachvanichsanong, Batinic, có tỷ lệ bệnh nhân lớp IV thấp hơn 35-37% do các tác giả này sinh thiết tất cả các bệnh nhân gồm cả bệnh nhân tổn thương thận rất nhẹ[12],[13]. Đặc biệt, tác giả Arfaj nghiên cứu LN trên người lớn có cùng nhận xét tỷ lệ lớp IV thấp hơn ở trẻ em (30-38%)[14] nhận xét này phù hợp với một số nghiên cứu gộp kết luận người lớn bị SLE có tổn thương thận ít hơn và nhẹ hơn so với trẻ em. Một số tác giả Lee BY, Wu có tỷ lệ lớp IV cao hơn 54-70%, có lẽ do nhóm bệnh nhân sinh thiết của các tác giả này rất nặng trên lâm sàng[15],[16].

Tỷ lệ lớp III trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao 31%, kết quả chúng tôi tương tự như tác giả Amaral (25-27%) [17] và cao hơn hầu hết các tác giả khác ở trẻ em cũng như người lớn.

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Kết quả đáp ứng với điều trị theo thời gian

Nghiên cứu của chúng tôi hồi phục sau 6 tháng, 12 tháng và 2 năm đạt tỷ lệ cao (95%, 96% và 97%), trong đó hồi phục hoàn toàn tỷ lệ cao hơn ở thời điểm 12 tháng và 2 năm (77% và 87%). Hồi phục hoàn toàn tiếp tục tăng theo thời gian, tuy nhiên tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, tỷ lệ hồi phục hoàn toàn chỉ đạt 83%. Việc áp dụng chuẩn các khuyến cáo và hội nghị đồng thuận về điều trị viêm thận lupus, kết hợp với sự xuất hiện các thuốc điều trị viêm thận lupus và được bảo hiểm y tế chi trả, kết quả điều trị chúng tôi rất tốt trong 5 năm đầu, tương đương với các tác giả ở các nước trong khu vực và các nước phát triển như Srivastava, Ruggerio và Vachvanichsanong (>90%)[7],[8],[13].

Tại thời điểm 6 tháng, tỷ lệ HPHT, HPMP, bệnh hoạt động (không đáp ứng), tái phát, tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là: 56,6%, 38,5%, 4,9% và 0,8% và 0,8%. Kết quả của chúng tôi tốt hơn so với tác giả trong nước (Dung tại Bệnh viện Nhi Đồng I), Hari (Ấn Độ) về kết quả

điều trị cũng như tử vong[5],[18]. So với kết quả nghiên cứu của các tác giả ở các nước phát triển Srivastava, Ruggerio, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng có tỷ lệ hồi phục cao tương tự, chiếm >70% [7],[8].

Thời điểm 12 tháng tỷ lệ hồi phục của chúng tôi tăng lên 96%, trong đó HPHT rất cao chiếm 77%. Kết quả của chúng tôi tương tự các tác giả Srivastava, Hari, Wong và Ruggerio[7],[8],[9],[18] nhưng tỷ lệ HPHT cao hơn Wong và Ruggerio. Theo một số tác giả phác đồ điều trị duy trì bằng PNL + AZA có tỷ lệ tái phát cao hơn so với PNL+MMF hoặc IVCYC[1]. Có lẽ tác giả Wong sử dụng phác đồ PNL+AZA nên tỷ lệ tái phát cao hơn chúng tôi[9]. Tỷ lệ tử vong sau 1 năm của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Srivastava [8], thấp hơn so với Wong và các tác giả sử dụng phác đồ cũ trước năm 2010 trong điều trị viêm thận lupus tăng sinh [9].

Thời điểm 3 năm, tỷ lệ hồi phục của chúng tôi tiếp tục cao 96%, trong đó HPHT đạt 88%, không đáp ứng 2,9%. Kết quả của chúng tôi tương tự tác giả Ruggerio (90% hồi phục, 80% HPHT), cao hơn so với tác giả Hari (80% hồi phục, 64% HPHT).

4.2.2. Lũy tích khả năng hồi phục hoàn toàn

Lũy tích khả năng hồi phục hoàn toàn theo thời gian đánh giá chỉ đạt 55% sau 12 tháng, tăng dần và lên đến 90% sau 36 tháng và >95% sau 5 năm. Kết quả của chúng tôi tương tự tác giả Ruggerio [7], thấp hơn các tác giả Srivastava, Wong, Lee BS [8],[9],[15] về khả năng HPHT lúc 12 tháng nhưng tại thời điểm 3 và 5 năm không có sự khác biệt. Tuy nhiên bệnh nhân chúng tôi rất hiếm khi ngừng thuốc mặc dù đạt được sự HPHT sau vài năm. Sở dĩ chúng tôi không ngừng thuốc vì một số trường hợp sinh thiết thận sau 1, 2 năm ở bệnh nhân đạt được HPHT về lâm sàng và xét nghiệm nhưng kết quả sinh thiết thận có rất ít thay đổi lớp, hầu hết bệnh nhân không chuyển lớp, chỉ giảm chỉ số hoạt động. Các tác giả cũng tán đồng sử dụng steroid liều thấp kéo dài phối hợp thuốc UCMD khác nhằm duy trì sự hồi phục, giảm tái phát và tiến triển xấu của bệnh.

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

Mặc dù số liệu về tiên lượng ngắn hạn, lâu dài của bệnh nhân viêm thận lupus ở trẻ em tại Việt Nam còn rất hạn chế. Tỷ lệ sống còn trong nghiên cứu của chúng tôi tốt hơn đáng kể so với các nghiên cứu Dung tại miền Nam Việt Nam với tỷ lệ sống còn lúc 6 tháng 91%[5]. Lý do có thể là: Tất cả bệnh nhân LN đều được sinh thiết thận và áp dụng phác đồ điều trị cập nhật dựa trên kết quả MBH; chăm sóc và theo dõi liên tục trong cùng một đơn vị, quản lý bởi các bác sĩ chuyên khoa Thận Nhi có nhiều kinh nghiệm về LN; thuốc ức chế miễn dịch (PNL, IVCYC, MMF, CSA và IVIg) được bảo hiểm y tế chi trả từ năm 2010; và tổ chức các câu lạc bộ Lupus hàng năm nhằm nâng cao hiểu biết của bệnh nhân, gia đình bệnh nhân về bệnh lupus, tránh bỏ thuốc, tránh dùng các thuốc không hiệu quả (thuốc nam, bắc không rõ nguồn gốc), và tuân thủ điều trị, theo dõi tốt hơn.

Tỷ lệ sống sót trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương và cao hơn với các nghiên cứu thuần tập khác gần đây tại châu Á. Một nghiên cứu năm 2016 với 134 bệnh nhân từ Bắc Ấn Độ, tỷ lệ sống sót không ESRD tại thời điểm 1, 5, 10 và 15 năm là 98,4%, 91,1%, 79% và 76,2%. Tỷ lệ sống sót chung (cả ESRD) là 98,3%, 93,8%, 87,1% và 84%[8]. Một nghiên cứu khác của Singh cũng tại Bắc Ấn Độ cho biết tỷ lệ sống sót không ESRD là 81%, 67% và 59% và tỷ lệ sống sót chung là 96%, 89% và 78% tương ứng với 1, 5 và 10 năm, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [19].

Một nghiên cứu từ Hồng Kông (Wong) báo cáo tỷ lệ sống sót 5, 10 và 15 năm không có ESRD là 91,5, 82,3 và 76%[9]. Một nhóm khác từ Đông Nam Á (Lee BY) cũng cho kết quả tốt tương đương với nghiên cứu của chúng tôi, với tỷ lệ sống sót chung 1, 5, 10 và 15 năm là 98,5%, 95,4%, 94,0% và 89,9%[15]. Tỷ lệ sống sót của chúng tôi có vẻ

tốt hơn so với báo cáo của các nhóm người Iran và người Mỹ gốc Phi (Ataei và Bakr)[20],[21]. Điều này có thể là do lupus thường nặng hơn ở người Ả Rập và người da đen. Tỷ lệ sống sót của nghiên cứu của chúng tôi tương đương với những nghiên cứu LN trẻ em không phải là da trắng (người Mỹ gốc Phi và gốc Tây Ban Nha) từ Hoa Kỳ với tỷ lệ sống sót 5 năm là >91%.

Khi so sánh với nghiên cứu LN người lớn, Mak năm 1999 công bố tỷ lệ cứu sống chung 5, 10 và 15 năm là 98,8%, 94% và 94,4%, tỷ lệ cứu sống thận là 92,1%, 81,2% và 75,2%. Lớp IV có tỷ lệ cứu sống thận thấp hơn tương ứng là 89,1%, 71,1% và 61,4% [22].

4.3. Biến chứng trong các đợt điều trị

4.3.1. Tần suất tái phát SLE và viêm thận lupus

Tần suất tái phát là 0,32 đợt/bệnh nhân/năm. Chúng tôi thống kê tỷ lệ tái phát chung cho cả thận và bệnh SLE, tỷ lệ tái phát trung bình của chúng tôi cao hơn so với tác giả Srivastava (0,15 đợt/bệnh nhân/năm) [8] và tác giả Wong 0,08 đợt/bệnh nhân/năm [9]. Sở dĩ tỷ lệ tái phát cao hơn các tác giả khác là do đa số bệnh nhân nông thôn, trình độ dân trí thấp, khi bệnh đạt được sự thuyên giảm lập tức bệnh nhân bỏ điều trị, uống thuốc nam một vài tháng đến hàng năm, khi bệnh tái phát mới đến khám lại.

4.3.2. Tổng số đợt nhiễm khuẩn/BN/năm giảm dần qua các kỳ đánh giá, cao nhất là thời điểm 6 tháng (1,6 đợt/bệnh nhân/năm), sau đó giảm dần theo các kỳ đánh giá 2 đến 5 (1,2; 0,3; 0,2 và 0,1). Việc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch liều cao và giai đoạn tiến triển lupus trong 6 tháng đầu làm cho bệnh nhân dễ bị nhiễm khuẩn. Thời điểm sau một năm tỷ lệ bệnh đáp ứng điều trị cao, liều thuốc UCMD giảm dần, tần suất nhiễm trùng giảm dần. Các tác giả Srivastava, Wong và Hari có tần suất nhiễm trùng thấp hơn chúng (0,65-1,5 đợt/10 bệnh nhân-năm)[8],[9],[18]. Có lẽ do nước ta nằm ở vùng nhiệt đới, đông dân và tần suất nhiễm khuẩn cộng đồng cao hơn các nước của các tác giả trên nên tỷ lệ nhiễm khuẩn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn.

4.3.3. Tác dụng phụ của các thuốc điều trị UCMD

- Tác dụng phụ của steroids rất phổ biến chiếm 44% trong kỳ đánh giá 6 tháng. Việc sử dụng steroids liều cao trong điều trị dẫn nhập làm tăng tác dụng phụ steroids, kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với y văn và các nghiên cứu gần đây của Srivastava, Singh và Hari [8],[18],[19].

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

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

5. KẾT LUẬN

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

- Tuổi gặp chủ yếu là trẻ vị thành niên, tuổi trung bình khởi phát bệnh 11,2 tuổi; nữ gấp 7 lần nam.

- Tổn thương MBH thận thường gặp nhất là lớp IV chiếm tỷ lệ cao 44,4%, tiếp theo lớp III (31%), lớp II là 15,1%.

- Khả năng hồi phục hoàn toàn theo thời gian đánh giá đạt 75% sau 24 tháng và lên đến >95% sau 36 tháng. Lớp IV có tỷ lệ hồi phục hoàn toàn thấp, tỷ lệ không đáp ứng cao hơn và thời gian hồi phục dài hơn các lớp khác.

- Tần suất tái phát là 0,32 đợt/bệnh nhân/năm,

đa số bệnh nhân bị tái phát một đợt và tỷ lệ tái phát tại thời điểm 3 năm nhất 19,3%.

- Tỷ lệ suy thận mạn và tử vong chiếm tỷ lệ rất thấp.

- Chỉ số mạn tính sau 12 tháng đạt tỷ lệ thấp, tuy nhiên tại thời điểm theo dõi >4 năm, tỷ lệ mạn tính tăng lên khoảng 16,7%.

- Tổng số đợt nhiễm khuẩn/BN/năm giảm dần qua các kỳ đánh giá, cao nhất là thời điểm 6 tháng (1,6 đợt/bệnh nhân/năm), sau đó giảm dần theo các kỳ đánh giá.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bertsias G.K., Tektonidou M., Amoura Z.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(11), 1771-82.

2. Levy D.M. và Kamphuis S. (2012). Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*, 59(2), 345-64.

3. Ramirez Gomez L.A., Uribe Uribe O., Osio Uribe O.et al (2008). Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus*, 17(6), 596-604.

4. Sng A, Lau PYW, Liu Dlet al (2012). "Management of lupus nephritis, Glomerular Diseases". Trong Hui Kim Yap, Isaac Desheng Liu và Woo Chiao Tay, In *Pediatric Nephrology. On - The - Go*, Shaw foundation, Singapore, 136-153.

5. Dung N.T.N., Loan H.T., Nielsen S.et al (2012). Juvenile systemic lupus erythematosus onset patterns in Vietnamese children: a descriptive study of 45 children. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 10, 38-38.

6. Bogdanovic R., Nikolic V., Pasic S.et al (2004). Lupus nephritis in childhood: a review of 53 patients followed at a single center. *Pediatr Nephrol*, 19(1), 36-44.

7. Ruggiero B., Vivarelli M., Gianviti A.et al (2013). Lupus nephritis in children and adolescents: results of the Italian Collaborative Study. *Nephrol Dial Transplant*, 28(6), 1487-96.

8. Srivastava P., Abujam B., Misra R.et al (2016). Outcome of lupus nephritis in childhood onset SLE in North and Central India: single - centre experience over 25 years. *Lupus*, 25(5), 547-57.

9. Wong S.N., Tse K.C., Lee T.L.et al (2006). Lupus nephritis in Chinese children--a territory-wide cohort study in Hong Kong. *Pediatr Nephrol*, 21(8), 1104-12.

10. Mina R., von Scheven E., Ardoin S.P.et al (2012). Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64(3), 375-83.

11. Hobbs D.J., Barletta G.M., Rajpal J.S.et al (2010). Severe paediatric systemic lupus erythematosus nephritis--a single - centre experience. *Nephrol Dial Transplant*, 25(2), 457-63.

12. Batinic D., Milosevic D., Coric M.et al (2015). Lupus nephritis in Croatian children: clinicopathologic findings and outcome. *Lupus*, 24(3), 307-14.

13. Vachvanichsanong P., Dissaneewate P. McNeil E. (2010). Twenty-two years' experience with childhood-onset SLE in a developing country: are outcomes similar to developed countries? *Archives of Disease in Childhood*.

14. Al Arfaj A.S. Khalil N. (2009). Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus*, 18(5), 465-73.

15. Lee P.Y., Yeh K.W., Yao T.C.et al (2013). The outcome of patients with renal involvement in pediatric-onset systemic lupus erythematosus--a 20-year experience in Asia. *Lupus*, 22(14), 1534-40.

16. Wu J.Y., Yeh K.W. Huang J.L. (2014). Early predictors of outcomes in pediatric lupus nephritis: focus on proliferative lesions. *Semin Arthritis Rheum*, 43(4), 513-20.

17. Amaral B., Murphy G., Ioannou Y. et al (2014). A comparison of the outcome of adolescent and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 53(6), 1130-5.
18. Hari P., Bagga A., Mahajan P. et al (2009). Outcome of lupus nephritis in Indian children. *Lupus*, 18(4), 348-54.
19. Singh S., Abujam B., Gupta A. et al (2015). Childhood lupus nephritis in a developing country-24 years' single-center experience from North India. *Lupus*, 24(6), 641-7.
20. Ataei N., Haydarpour M., Madani A. et al (2008). Outcome of lupus nephritis in Iranian children: prognostic significance of certain features. *Pediatr Nephrol*, 23(5), 749-55.
21. Bakr A. (2005). Epidemiology treatment and outcome of childhood systemic lupus erythematosus in Egypt. *Pediatr Nephrol*, 20(8), 1081-6.
22. Mak A., Cheung M.W., Chiew H.J. et al (2012). Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum*, 41(6), 830-9.