

## LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này, trước hết tôi xin bày tỏ lòng kính trọng, sự biết ơn sâu sắc tới Phó giáo sư, Tiến sỹ Nguyễn Ngọc Sáng và Phó giáo sư, Tiến sỹ Nguyễn Thị Quỳnh Hương, những người thầy đã tận tụy dạy dỗ, chỉ bảo và hết lòng hướng dẫn giúp đỡ, động viên tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn Đảng uỷ, Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, các Thầy, các Cô của Bộ môn Nhi, các Thầy, Cô và các cán bộ, nhân viên Phòng quản lý Đào tạo Sau Đại học, Trường đại học Y Dược Hải Phòng đã dành mọi sự thuận lợi, giúp đỡ tận tình và dành cho tôi sự động viên quý giá trong quá trình học tập và nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn Ban Giám đốc, phòng Kế hoạch Tổng hợp, các Thầy, Cô, các cán bộ, nhân viên khoa Thận – Máu – Nội tiết, Khoa Sinh hóa, Huyết học và các phòng, ban của Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng đã nhiệt tình tạo mọi điều kiện thuận lợi và giúp đỡ tôi hết lòng trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đối với các Giáo sư, Phó giáo sư, Tiến sỹ, các Thầy, cô là thành viên Hội đồng bảo vệ luận án cấp Bộ môn, cấp Trường, đã cho tôi những ý kiến góp ý và chỉ bảo quý báu để tôi hoàn thiện luận án.

Xin trân trọng cảm ơn sự hợp tác của tất cả các bệnh nhi và các gia đình bệnh nhi, những người đã đóng góp phần lớn nhất cho sự thành công của luận án.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới gia đình bao gồm cha và mẹ, những người đã có công sinh thành, vợ và các con thân yêu của tôi đã động viên tôi rất nhiều, các anh chị em và bạn bè đồng nghiệp cũng đã chia sẻ, giúp đỡ, động viên và giành cho tôi rất nhiều tình cảm trong quá trình làm việc, học tập và nghiên cứu.

Hải Phòng, ngày      tháng      năm 2020

**Nguyễn Bùi Bình**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Nguyễn Bùi Bình, nghiên cứu sinh khóa 1 Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, chuyên ngành Nhi, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của: PGS.TS. Nguyễn Ngọc Sáng và PGS.TS. Nguyễn Thị Quỳnh Hương
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

*Hải Phòng, ngày      tháng      năm 2020*

**Nguyễn Bùi Bình**

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

<b>Từ viết tắt</b>	<b>Nghĩa Tiếng việt</b>
CP	Cyclophosphamid
CPTM	Cyclophosphamid tĩnh mạch
CS	Cộng sự
CsA	Cyclosporin A
DPM (Diffuse proliferative Membranous)	Tăng sinh màng lan tỏa
FSGS (Focal & segmental glomerulosclerosis)	Xơ cứng cầu thận từng phần và khu trú
HCTH	Hội chứng thận hư
HCTHBS	Hội chứng thận hư bẩm sinh
HCTHTP	Hội chứng thận hư tiên phát
ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children)	Hội nghiên cứu quốc tế bệnh thận trẻ em
KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)	Hướng dẫn lâm sàng bệnh thận toàn cầu
MCD (Minimal Change Disease)	Bệnh tổn thương tối thiểu
MCNS (Minimal change nephrotic syndrome)	Hội chứng thận hư tổn thương tối thiểu
MGN (Membranous Glomerular Nephropathy)	Bệnh cầu thận màng
MPGN (Membranoproliferative Glomerular Nephropathy)	Bệnh cầu thận tăng sinh màng
RCTs (Randomized controlled trial study)	Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên
SSNS (Steroid sensitive nephrotic syndrome)	Hội chứng thận hư nhạy cảm steroid
SDNS (Steroid dependent nephrotic syndrome)	Hội chứng thận hư phụ thuộc steroid
SRNS (Steroid resistant nephrotic syndrome)	Hội chứng thận hư kháng steroid
UCMD	Úc chế miễn dịch

## MỤC LỤC

	<b>Trang</b>
<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	<b>1</b>
<b>Chương 1. TỔNG QUAN</b> .....	<b>3</b>
1.1. Một số định nghĩa và phân loại hội chứng thận hư tiên phát.....	3
1.2. Lịch sử, tình hình nghiên cứu hội chứng thận hư tiên phát, thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em .....	4
1.3. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng, xét nghiệm của hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em .....	9
1.4. Tổng quan các nghiên cứu về cyclophosphamid trong điều trị hội chứng thận hư tiên phát phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em.....	16
1.5. Tổng quan các nghiên cứu về vai trò và những thay đổi miễn dịch trong hội chứng thận hư tiên phát.....	25
<b>Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	<b>31</b>
2.1. Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu .....	31
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	32
2.3. Công cụ thu thập thông tin và xử lý kết quả .....	44
2.4. Các loại sai số và cách khắc phục .....	45
2.5. Đạo đức trong nghiên cứu.....	46
2.6. Sơ đồ nghiên cứu.....	47
<b>Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</b> .....	<b>49</b>
3.1. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và sinh học của hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc và kháng steroid.....	49
3.2. Kết quả điều trị hội chứng thận hư tiên phát phụ thuộc và kháng steroid bằng cyclophosphamid tĩnh mạch phối hợp với prednisolon .....	58
3.3. Sự biến đổi một số thông số miễn dịch trước và sau điều trị.....	74
<b>Chương 4. BÀN LUẬN</b> .....	<b>89</b>

4.1. Về đặc điểm dịch tế học lâm sàng và sinh học của hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc và kháng steroid.....	89
4.2. Về kết quả điều trị hội chứng thận hư tiên phát phụ thuộc và kháng steroid bằng cyclophosphamid tĩnh mạch phối hợp với prednisolon .....	100
4.3. Về sự biến đổi một số thông số miễn dịch trước và sau điều trị.....	110
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>123</b>
<b>NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN .....</b>	<b>125</b>
<b>NHỮNG HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI.....</b>	<b>126</b>
<b>KHUYẾN NGHỊ.....</b>	<b>127</b>
<b>PHƯƠNG HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP THEO .....</b>	<b>128</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ NỘI DUNG CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN.....</b>	<b>129</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO .....</b>	<b>130</b>

## DANH MỤC BẢNG

	<b>Trang</b>
Bảng 1.1. Các định nghĩa và phân loại trong hội chứng thận hư tiên phát.....	3
Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi của đối tượng nghiên cứu.....	49
Bảng 3.2. So sánh đặc điểm về giới của đối tượng nghiên cứu.....	50
Bảng 3.3. Đặc điểm địa dư, thời gian mắc bệnh và số lần tái phát bệnh.....	51
Bảng 3.4. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo thể bệnh.....	52
Bảng 3.5. Biểu hiện lâm sàng khi vào viện của đối tượng nghiên cứu.....	52
Bảng 3.6. Đặc điểm xét nghiệm nước tiểu và protein niệu 24 giờ.....	54
Bảng 3.7. Đặc điểm protein máu toàn phần và albumin máu.....	54
Bảng 3.8. Đặc điểm điện di protein máu.....	55
Bảng 3.9. Đặc điểm điện giải đồ huyết thanh.....	55
Bảng 3.10. Đặc điểm xét nghiệm ure, creatinine, lipid máu và GOT, GPT ...	56
Bảng 3.11. Đặc điểm xét nghiệm huyết học.....	57
Bảng 3.12. Thời gian nằm viện và tổng liều tích lũy cyclophosphamid sau đợt điều trị.....	60
Bảng 3.13. Sự thay đổi của protein niệu (mg/kg/24 giờ).....	62
Bảng 3.14. Sự thay đổi về protein máu toàn phần và albumin máu.....	63
Bảng 3.15. Nồng độ cholesterol máu (mmol/L) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị.....	64
Bảng 3.16. Nồng độ triglycerid máu (mmol/L) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị.....	65
Bảng 3.17. Nồng độ HDL – C máu (mmol/L) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị.....	66
Bảng 3.18. Nồng độ LDL – C máu (mmol/L) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị.....	67
Bảng 3.19. Nồng độ ure (mmol/L) và creatinin ( $\mu$ mol/L) máu ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị.....	68

Bảng 3.20. Điện giải đồ máu ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị .....	69
Bảng 3.21. Sự thay đổi về số lượng các tế bào máu ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị.....	70
Bảng 3.22. Tỷ lệ thuyên giảm sau theo dõi lâu dài.....	71
Bảng 3.23. Tỷ lệ tái phát tích lũy sau theo dõi lâu dài.....	71
Bảng 3.24. Biểu hiện nhiễm khuẩn khi vào viện và trong quá trình điều trị..	72
Bảng 3.25. Các biến chứng và tác dụng phụ khác .....	73
Bảng 3.26. Số lượng bạch cầu chung (G/L) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị .....	74
Bảng 3.27. Số lượng bạch cầu đa nhân trung tính (G/L) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị.....	75
Bảng 3.28. Tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính (%) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị .....	76
Bảng 3.29. Số lượng bạch cầu lympho (G/L) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị .....	77
Bảng 3.30. Tỷ lệ bạch cầu lympho (%) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị .....	78
Bảng 3.31. So sánh nồng độ IgA trung vị (mg/dL) của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị.....	80
Bảng 3.32. So sánh nồng độ IgM trung vị (mg/dL) của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị.....	81
Bảng 3.33. So sánh nồng độ IgG trung vị (mg/dL) của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị.....	82
Bảng 3.34. So sánh tỷ lệ IgG/IgM trung bình trước và sau điều trị.....	83
Bảng 3.35. So sánh số lượng lympho TCD3 <sup>+</sup> trung vị (tế bào/ul) của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị.....	85
Bảng 3.36. So sánh số lượng lympho TCD4 <sup>+</sup> trung vị (tế bào/ul) của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị.....	86

Bảng 3.37. So sánh số lượng TCD8 <sup>+</sup> trung vị của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị.....	87
Bảng 3.38. So sánh tỷ lệ TCD4 <sup>+</sup> /TCD8 <sup>+</sup> trung bình của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị.....	88



## DANH MỤC HÌNH

	<b>Trang</b>
Hình 1.1. Cấu trúc hóa học của cyclophosphamid.....	17
Hình 1.2. Chức năng ức chế của các tế bào T điều hòa.....	26
Hình 3.1. Phân bố về giới của đối tượng nghiên cứu.....	50
Hình 3.2. Tính chất kháng thuốc của nhóm kháng thuốc steroid .....	53
Hình 3.3. Mức độ thuyên giảm của đối tượng nghiên cứu sau điều trị .....	58
Hình 3.4. So sánh mức độ thuyên giảm sau điều trị của 2 nhóm nghiên cứu...	59
Hình 3.5. Sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị.....	61
Hình 3.6. Sự thay đổi tỷ lệ bệnh nhân giảm IgG, giảm IgA và tăng IgM huyết thanh của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị.....	79
Hình 3.7. Sự thay đổi tỷ lệ bệnh nhân giảm TCD3 <sup>+</sup> , giảm TCD4 <sup>+</sup> , tăng TCD8 <sup>+</sup> và giảm CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị.....	84

## DANH MỤC SƠ ĐỒ

**Trang**

Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu .....	48
-----------------------------------	----

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Hội chứng thận hư tiên phát (HCTHTP) là một bệnh cầu thận tiên phát hay gặp nhất trong các bệnh cầu thận phải nhập viện điều trị. HCTHTP là một hội chứng lâm sàng và sinh hóa được đặc trưng bởi tình trạng phù toàn thân, protein albumin niệu nhiều, protein toàn phần và albumin máu giảm, tăng lipid máu [1], [2], [3], [4]. Steroid là thuốc điều trị được lựa chọn đầu tiên cho một trẻ mắc HCTHTP. Có khoảng 90% trẻ đáp ứng với steroid uống liều tấn công được phân loại là HCTHTP thể nhạy cảm với steroid, 80% số trẻ là thể phụ thuộc steroid [5], [6], [7]. Khoảng 10-20% số bệnh nhân không đạt được sự thuyên giảm sau ít nhất 6 tuần điều trị bằng steroid uống liều tấn công gọi là HCTHTP thể kháng steroid [8].

HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid thường có lâm sàng nặng nề (phù to toàn thân, tràn dịch đa màng, tiểu ít hoặc vô niệu,...), việc điều trị thường rất khó khăn, bệnh hay tái phát làm xuất hiện các biến chứng như nhiễm trùng, tắc mạch, tổn thương thận cấp tính, tăng huyết áp, suy thận hoặc xuất hiện nhiều tác dụng phụ của thuốc steroid như hội chứng Cushing, béo phì, cao huyết áp, chậm phát triển thể chất, rối loạn thị lực, thay đổi hành vi và loãng xương [4], [9], [10], [11]. Có khoảng 35-50% những bệnh nhân này sẽ tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối trong vòng 5-10 năm [12], [13].

Hiện nay, nhiều thuốc ức chế miễn dịch (UCMD) thay thế steroid đã được tìm thấy như cyclosporin A, cellcept, rituximab,... có thể giúp giảm tỷ lệ tái phát, kéo dài thời gian thuyên giảm, hạn chế biến chứng của bệnh và cho phép giảm liều và sớm ngừng thuốc steroid. Cyclophosphamid tĩnh mạch (CPTM) đã được áp dụng điều trị trong một số nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng và cho thấy có hiệu quả, giúp cải thiện các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, rút ngắn thời gian điều trị và tạo nên được sự thuyên giảm lâu dài ở các trẻ mắc HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid [14], [15], [16]. Mặt khác, CPTM có tính dung nạp tốt, được thương mại hóa rộng rãi đặc biệt có giá thành thấp, thầy thuốc có thể chọn lựa mà bệnh nhân có thể chấp nhận được [17], [18], [19].

Trong bối cảnh hiện nay, Việt Nam vẫn còn là nước đang phát triển, cyclophosphamid dạng uống không sẵn có trên thị trường và các thuốc UCMD khác lại có giá thành cao, đặc biệt tại Hải Phòng và nhiều khu vực thì các thuốc UCMD này hiện chưa có trong danh mục thuốc được bảo hiểm chi trả. Như vậy, nghiên cứu này rất cần thiết với các nhà lâm sàng nhi khoa để trả lời cho câu hỏi: CPTM có thực sự nhiều tác dụng phụ và thực sự có hiệu quả trong điều trị HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em hay không?

Một số nghiên cứu cho thấy vai trò quan trọng của hệ miễn dịch trong việc khởi phát hoặc duy trì HCTHTP, như sự đáp ứng bất thường của tế bào lympho T [20] và tăng giải phóng cytokine cục bộ [21]. Ngoài ra, còn có sự tồn tại của 1 yếu tố lưu hành trong máu là yếu tố làm tăng tính thấm cầu thận đã được đề cập đến từ nhiều năm trước [22]. Yếu tố giả thuyết này có thể liên quan đến việc tái phát bệnh sau ghép thận [23] và cải thiện lâm sàng đã được quan sát thấy sau khi điều trị với steroid và các thuốc ức chế miễn dịch [24], [25]. Mặc dù đã có những tiến bộ trong các nghiên cứu về HCTHTP đặc biệt là lĩnh vực miễn dịch học, nhưng sinh lý bệnh học của bệnh vẫn chưa được làm sáng tỏ [26]. Miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào biến đổi như thế nào trong giai đoạn toàn phát bệnh và thay đổi ra sao sau điều trị bằng CPTM là những câu hỏi rất cần lời giải đáp. Xuất phát từ những lý do trên mà chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu:

***1. Mô tả đặc điểm dịch tể học lâm sàng và sinh học của hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng.***

***2. Đánh giá kết quả điều trị hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em bằng cyclophosphamid tĩnh mạch phối hợp với prednisolon.***

***3. Mô tả sự biến đổi một số thông số miễn dịch trước và sau điều trị ở những bệnh nhân trên.***

Hy vọng với kết quả thu được sẽ góp phần vào chẩn đoán, điều trị, tiên lượng và theo dõi những trẻ mắc HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid.

## Chương 1. TỔNG QUAN

### 1.1. Một số định nghĩa và phân loại hội chứng thận hư tiên phát

Định nghĩa hội chứng thận hư tiên phát và các khái niệm về hội chứng thận hư tiên phát được tóm tắt trong bảng dưới đây theo hướng dẫn của KDIGO.

**Bảng 1.1. Các định nghĩa và phân loại trong hội chứng thận hư tiên phát**

Các thuật ngữ	Định nghĩa
Hội chứng thận hư tiên phát	Phù, protein niệu 24 giờ $\geq 50\text{mg/kg/24}$ giờ hoặc tỷ lệ Protein/Creatinin niệu $\geq 200\text{mg/mmol}$ , hoặc protein niệu $\geq 3+$ trên que thử, giảm albumin máu $\leq 25\text{ g/l}$ .
Thuyên giảm hoàn toàn	Tỷ lệ Protein/Creatinin niệu $\leq 20\text{mg/mmol}$ hoặc protein niệu âm tính hoặc dạng vết $> 3$ ngày liên tiếp.
Thuyên giảm một phần	Protein niệu giảm 50% hoặc hơn so với lúc đầu và tỷ lệ protein/creatinin niệu trong khoảng 20-200mg/mmol.
Không thuyên giảm	Giảm protein niệu không đạt được $>50\%$ so với ban đầu hoặc tỷ lệ protein niệu/creatinin niệu $>200\text{mg/mmol}$ kéo dài
HCTHTP đáp ứng lần đầu	Đạt được thuyên giảm hoàn toàn trong vòng 4 tuần đầu điều trị steroid.
HCTHTP kháng steroid	Không đạt được thuyên giảm hoàn toàn sau 8 tuần điều trị steroid.
HCTHTP tái phát	Tỷ lệ protein/creatinin niệu $>200\text{mg/mmol}$ hoặc protein niệu dương tính 3+ với que thử trong 3 ngày liên tiếp
HCTHTP thể ít tái phát	Có 1 đợt tái phát trong vòng 6 tháng hoặc 2-3 đợt tái phát trong 12 tháng sau lần thuyên giảm đầu tiên.
HCTHTP thể tái phát thường xuyên	Có trên 2 đợt tái phát trong 6 tháng hoặc trên 4 đợt tái phát trong 12 tháng sau lần thuyên giảm đầu tiên.

HCTHTP phụ thuộc steroid	Nhạy cảm với steroid trong đợt điều trị đầu tiên nhưng có từ 2 lần tái phát liên tiếp trở lên trong liệu trình điều trị steroid hoặc tái phát trong 14 ngày từ khi dừng steroid.
HCTHTP kháng steroid sớm	Kháng thuốc steroid ngay khi khởi phát bệnh trong đợt điều trị steroid đầu tiên
HCTHTP kháng steroid muộn	Protein niệu kéo dài sau khi dùng $\geq 4$ tuần steroid sau 1 thời gian thuyên giảm.
HCTHTP đơn thuần	Bệnh nhân chỉ có biểu hiện HCTHTP không kèm theo đái máu, không suy thận, không tăng huyết áp
HCTHTP không đơn thuần	Bệnh nhân có biểu hiện HCTHTP kết hợp với hoặc đái máu hoặc suy thận hoặc tăng huyết áp

\* Nguồn: theo KDIGO (2012) [27]

## 1.2. Lịch sử, tình hình nghiên cứu hội chứng thận hư tiên phát, thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em

### 1.2.1. Trên thế giới

- Hội chứng thận hư được biết đến từ suốt thế kỷ XVI đến giữa thế kỷ XVIII với triệu chứng ban đầu là phù mà thời đó người ta gọi là “Dropsy” . Năm 1827, Richard Bright (1789-1858), được coi là người đầu tiên mô tả lâm sàng và giải phẫu của bệnh viêm thận. Đến đầu thế kỷ XX, thuật ngữ “Nephrosis” ra đời nhưng vẫn gọi chung những bệnh thận có phù và protein niệu là bệnh Bright [28]. Năm 1905, Friedrich von Müller (1858-1941), nhà nghiên cứu người Đức đưa ra khái niệm thận hư (Nephrose) để chỉ quá trình bệnh lý ở thận có tính chất thoái hoá mà không phải do viêm, nhằm phân biệt với bệnh viêm thận do Bright mô tả [29]. Thuật ngữ "hội chứng thận hư" được Louis Leiter (1898-1986) đưa ra lần đầu tiên vào năm 1931.

- Năm 1950, Barnes và CS liệt kê trên 60 phương pháp điều trị khác nhau được đề xuất trong khoảng thời gian từ 1928-1948. Sau đó, những báo cáo đầu

tiên xuất hiện trong việc sử dụng corticoid và ACTH đem lại hiệu quả rõ rệt và tức thì trong điều trị HCTH ở trẻ em. Thuật ngữ “HCTH đáp ứng với steroid” được sinh ra và gọi tên lần đầu tiên vào năm 1972 và phần lớn trẻ mắc HCTH không có kèm theo đái máu và tăng huyết áp đều đáp ứng với steroid. Cũng trong khoảng thời gian này, các tác giả nhận thấy có một số bệnh nhân sau điều trị 4 tuần và cả khi điều trị liều cao methylprednisolon truyền tĩnh mạch nhưng bệnh không hề thuyên giảm được phân loại là HCTH kháng steroid, đặc biệt trong đó một số bệnh nhân ban đầu nhạy cảm với steroid nhưng sau những đợt tái phát lại bị kháng steroid. Đồng thời có khoảng 20 – 30% số bệnh nhân tái phát nhiều lần khi giảm liều steroid hoặc khi dùng thuốc được phân loại là HCTH phụ thuộc steroid [29], [30].

- Hội nghiên cứu Quốc tế các bệnh thận ở trẻ em (ISKDC) được thành lập lần đầu tiên vào năm 1965, đã tiến hành một loạt các nghiên cứu đa trung tâm với sự tham gia của các nhà nghiên cứu lâm sàng từ Bắc Mỹ, Châu Âu và Châu Á đã đưa ra các định nghĩa, mối liên quan về lâm sàng và các khuyến nghị cho việc chẩn đoán, điều trị HCTH ở trẻ em vẫn còn tồn tại đến ngày nay. Theo ISKDC, 80% bệnh nhân thuyên giảm hoàn toàn với liệu pháp steroid xuất hiện tái phát ít nhất 1 lần trong đời, khoảng  $\frac{1}{2}$  số trẻ này tái phát khi dùng thuốc hoặc tái phát khi giảm liều prednisolon (HCTH phụ thuộc steroid), tỷ lệ mắc HCTH kháng steroid khoảng 10-20%. Phác đồ điều trị steroid của ISKDC ban đầu được đưa ra là uống prednisolon 60mg/24 giờ/m<sup>2</sup> da (tối đa 80mg/24 giờ) trong 4 tuần, sau đó là 40mg/24 giờ/m<sup>2</sup> da uống 3 ngày/tuần trong 4 tuần tiếp theo [31]. Năm 1988, các chuyên gia lâm sàng thận nhi tại Đức đưa ra khuyến cáo rằng sau liệu trình điều trị 4 tuần tấn công prednisolon liều 60mg/24 giờ/m<sup>2</sup> (hoặc 2mg/kg/24 giờ và tối đa 60mg/ngày) sau đó uống prednisolon liều 1,5mg/kg/48 giờ (hay uống cách nhật) mà protein niệu vẫn  $\geq 50$ mg/kg/24 giờ thì được chẩn đoán là HCTH kháng steroid. Theo khuyến cáo của Pháp, sau 4 tuần tấn công bằng prednisone với liều 60 mg/m<sup>2</sup>/24 giờ (tương đương 2

mg/kg/24 giờ) và 3 liều Methylprednisolon bolus 1000 mg/1,73 m<sup>2</sup> da cơ thể/48 giờ mà protein niệu của bệnh nhân vẫn  $\geq 50$  mg/kg/24 giờ thì mới được chẩn đoán kháng thuốc steroid [32].

- Năm 2012, hội đồng thuận về chẩn đoán và điều trị các bệnh lý thận của KDIGO đã đưa ra khuyến cáo về tiêu chuẩn chẩn đoán HCTHTP phụ thuộc steroid là những trường hợp HCTHTP mà trước đó đã thuyên giảm hoàn toàn với liều tấn công prednisolon 60mg/24 giờ/m<sup>2</sup> da (hay 2mg/kg/24 giờ) nhưng xuất hiện tái phát  $\geq 2$  lần khi giảm liều hoặc tái phát trong vòng 14 ngày kể từ khi dừng thuốc, còn HCTHTP kháng steroid là những trường hợp sau 8 tuần tấn công prednisolon liều 60mg/24 giờ/m<sup>2</sup> da (hay 2mg/kg/24 giờ) hoặc sau 4 tuần tấn công prednisone liều 60mg/m<sup>2</sup>/24 giờ (không quá 60 mg/ngày) và 4 tuần tiếp theo với liều 40mg/m<sup>2</sup>/48 giờ (tương đương 1,5 mg/kg/48 giờ) mà protein niệu vẫn  $\geq 50$  mg/kg/24 giờ hoặc protein/creatinin niệu  $> 200$  mg/mmol [33], [34]. Như vậy theo khuyến cáo này thời gian chẩn đoán xác định bệnh nhân mắc HCTHTP kháng steroid là 8 tuần. Các tác giả cũng nhận định rằng bệnh nhân mắc HCTHTP kháng steroid có thể bị suy giảm mức lọc cầu thận, tăng tỷ lệ suy thận mạn ảnh hưởng rất lớn đến cuộc sống của bệnh nhân cũng như gia đình và xã hội [35]. Tỷ lệ mắc và tỷ lệ mắc mới hàng năm HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid rất khác nhau rất khác nhau ở mỗi quần thể hoặc mỗi khu vực địa lý khác nhau. HCTHTP kháng steroid hay gặp tổn thương mô bệnh học là tổn thương cầu thận xơ hóa cục bộ hoặc từng phần cao hơn so với các thể mô bệnh học khác [36], [37].

- Các nghiên cứu về lâm sàng và xét nghiệm của HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid đều ghi nhận rằng trong giai đoạn toàn phát bệnh thể phụ thuộc và kháng steroid cũng có lâm sàng điển hình của HCTHTP nói chung: phù, protein máu toàn phần giảm, albumin máu giảm, cholesterol và triglycerid máu tăng [1], [4]. HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid thường rất hay tái phát, các triệu chứng lâm sàng thường biểu hiện nặng nề hơn như phù to toàn thân kèm



theo trụ tim mạch, khó thở, đau bụng, tăng huyết áp, đái máu, tràn dịch đa màng, mệt mỏi, ăn uống kém, huyết khối động tĩnh mạch và thuyên tắc phổi, có thể kèm theo các đợt nhiễm khuẩn từ nhẹ đến nặng (nhiễm khuẩn đường hô hấp, viêm mô tế bào, thủy đậu, nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm phúc mạc tiên phát...), đặc biệt là HCTHTP kháng steroid có tỷ lệ suy thận, tăng huyết áp và đái máu cao hơn hẳn so với các thể phân loại khác. Roy và CS nghiên cứu 32 trẻ mắc HCTH kháng thuốc steroid tại Banglades thông báo 71,8% có biểu hiện của HCTHTP không đơn thuần trong đó 40,63% cao huyết áp, đái máu gặp 22%, suy thận gặp 12,5%. Theo nghiên cứu của Mortazavi và cs tại Iran trên 41 trẻ bị HCTHTP kháng thuốc steroid thấy đái máu gặp 51,2%, tăng huyết áp gặp 14,6%, có 9 bệnh nhân kháng thuốc steroid bị suy thận giai đoạn cuối [38], [39], [40]. Theo Achra Sumboonnanonda và CS (2016) tại Bangkok, Thái Lan thấy tỷ lệ HCTHTP kháng steroid là 42,7%, trong đó tỷ lệ tăng huyết áp là 34,7% và tỷ lệ đái máu là 14,7% [41]. Một nghiên cứu tại Ấn Độ của Pradhan (2017) trên 15 bệnh nhân nhỏ tuổi (3 tháng -12 tháng) mắc HCTHTP cho thấy tỷ lệ HCTHTP kháng steroid là 43% và tỷ lệ đái máu là 37%, tăng huyết áp 25% [42]. Trong nghiên cứu đơn trung tâm của Mortazavi và CS tại vùng Tây Bắc Iran trong 10 năm (1999-2010) trên 165 bệnh nhân mắc HCTHTP trong đó có 41 trẻ (24,8%) bị kháng thuốc steroid. Triệu chứng đái máu, tăng huyết áp ở nhóm kháng thuốc là 51,2% và 14,6%, cao hơn hẳn nhóm nhạy cảm (17,3% và 10,5%), có 9 bệnh nhân (5.4%) kháng thuốc steroid bị suy thận giai đoạn cuối [38]. Như vậy tăng huyết áp và đái máu là những triệu chứng hay gặp ở những bệnh nhân HCTHTP kháng steroid hay nói cách khác là HCTHTP kháng steroid hay gặp thể không đơn thuần và ít gặp ở những bệnh nhân HCTHTP phụ thuộc steroid và các thể phân loại khác. Tuy nhiên triệu chứng lâm sàng của HCTHTP thường rất khác nhau và bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau nên thương không thống nhất giữa các nghiên cứu.

### 1.2.2. Tại Việt Nam

- Ở nước ta trước những năm 1974, nghiên cứu về HCTH còn hạn chế về phương diện mô tả lâm sàng và sinh hoá trong giai đoạn toàn phát của bệnh qua các công trình của các tác giả: Nguyễn Gia Khánh và Nguyễn Phúc Nghi (1970), Đặng Phương Kiệt và Vũ Khánh (1971), Đỗ Hoài Nam (1975) [43].

- Từ năm 1975 đến nay, Lê Nam Trà và CS đã tiến hành nhiều công trình nghiên cứu về HCTHTP như: Đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng (1977), các biến đổi sinh học và mối tương quan với các triệu chứng lâm sàng (1989), đối chiếu lâm sàng và tổn thương giải phẫu bệnh qua sinh thiết thận (1977), tiến triển, biến chứng và tiên lượng lâu dài (1989), ảnh hưởng của corticoid lên công thức máu ngoại biên của trẻ bị hội chứng thận hư tiên phát (1989), đặc điểm lâm sàng và sinh học của HCTHTP thể kháng steroid (Nguyễn Ngọc Sáng và Trần Đình Long: 1987), biến đổi globulin miễn dịch ở trẻ em (1989), một số biến chứng của liệu pháp corticoid trong điều trị HCTH ở trẻ em (Trần Đình Long và Đỗ Bích Hằng: 1994), miễn dịch trong HCTH (Nguyễn Ngọc Sáng và Lê Nam Trà, Phan Thị Phi Phi), điều trị HCTHTP kháng steroid bằng methylprednisolon (Nguyễn Ngọc Sáng, Lê Nam Trà, Trần Đình Long, 1999), biến đổi một số thành phần lipid máu trong HCTHTP ở trẻ em dưới tác dụng điều trị bằng prednisolon (Nguyễn Ngọc Sáng và CS, 2006)... [43].

- Các công trình nghiên cứu của các tác giả tiếp sau đó đã mô tả một cách rõ ràng hơn về bức tranh thận hư tại Việt Nam. Triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm của HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid dần được mô tả đầy đủ hơn. Năm 2015, Phạm Văn Đэм và CS thống kê trong một năm có 458 trẻ mắc HCTHTP điều trị nội trú tại khoa Thận-Lọc máu bệnh viện Nhi Trung ương, số bệnh nhân được chẩn đoán mắc HCTHTP kháng thuốc steroid trong nghiên cứu này là 258 bệnh nhân (chiếm 56,3%) trong tổng số bệnh nhân mắc HCTHTP nhập viện điều trị [44]. Tuy nhiên, đến nay chưa có một thống kê đầy đủ nào về tình hình HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid trên cả nước. Tác giả

Nguyễn Văn Sang (2013) nghiên cứu trên 41 bệnh nhân HCTHTP phụ thuộc steroid và 34 bệnh nhân kháng steroid, kết quả cho thấy triệu chứng lâm sàng giai đoạn toàn phát bệnh của HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid khá nặng nề, phần lớn bệnh nhân phù vừa và nặng, kèm theo tràn dịch đa màng, protein máu toàn phần giảm nặng, albumin máu giảm nặng, cholesterol máu tăng cao [45]. HCTHTP kháng steroid thường hay gặp thể lâm sàng là không đơn thuần (kèm theo tăng huyết áp, đái máu hoặc suy thận). Theo Phạm Văn Đém (2018) khi nghiên cứu trên 140 bệnh nhân HCTHTP trong đó có 94 bệnh nhân kháng thuốc steroid cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có phân loại HCTHTP không đơn thuần chiếm 20%, tỷ lệ tăng huyết áp là 8,5%, tỷ lệ đái máu là 9,6% [39]. Tác giả Lâm Xuân Thục Quyên và Lê Thị Ngọc Dung (2008) nghiên cứu trên 47 trẻ mắc HCTHTP tại Bệnh viện Nhi Đồng Cần Thơ cho thấy tỷ lệ đái máu vi thể là 36% (17/47 bệnh nhân) và tỷ lệ tăng huyết áp là 17,02% [46]. Trong nghiên cứu của Lê Văn Khoa và Vũ Huy Trụ (2010) khi nghiên cứu 49 trường hợp HCTHTP kháng steroid trong 3 năm thấy rằng tăng huyết áp là 1 triệu chứng không thường gặp trong hội chứng thận hư ở trẻ em nói chung. Kết quả của nhóm tác giả này ghi nhận tỷ lệ tăng huyết áp trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 12,24% và tỷ lệ đái máu vi thể là 36,73%, không có trường hợp nào đái máu đại thể [47]. Trần Hữu Minh Quân và cs (2014) nghiên cứu trên 67 bệnh nhân mắc HCCTH kháng thuốc steroid tại bệnh viện Nhi Đồng I thấy triệu chứng phù chỉ gặp 68,7%, không gặp đái máu và suy thận [48].

### **1.3. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng, xét nghiệm của hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em**

#### **1.3.1. Đặc điểm dịch tễ học**

##### *1.3.1.1. Tỷ lệ mắc bệnh*

Theo Schlesinger và CS (1986), tỷ lệ mắc HCTHTP tích lũy ở Mỹ là 16/100.000 trẻ. Tỷ lệ mắc mới (incidence) ở Mỹ và Châu Âu là 1 - 3/100.000 dân [49]; ở Anh là 3/1.000.000 dân [8], [50], [51].

- Ở Nigeria, HCTHTP chiếm 2,4% và ở Uganda HCTHTP chiếm 2,9% số bệnh nhân ở bệnh viện.

- Nhìn chung, ở châu Á tỷ lệ mắc HCTHTP cao gấp 6 lần ở châu Âu. Ở châu Phi, tỷ lệ mắc bệnh thấp hơn nhưng bệnh thường nặng (tỷ lệ HCTHTP kháng steroid cao hơn) [4].

- Ở nước ta, theo Lê Nam Trà và CS, trong 5 năm từ 1974 đến 1978 tại Bệnh viện Nhi trung ương, số trẻ bị HCTH chiếm 2,84% tổng số bệnh nhân nội trú và chiếm gần 50% số bệnh nhân của khoa thận. Còn từ năm 1981 đến 1990 có 1414 bệnh nhân HCTH chiếm 46,6% tổng số bệnh nhân của khoa thận, trong đó có 1358 bệnh nhân HCTHTP chiếm 96% số bệnh nhân có HCTH, còn lại 4% HCTH thứ phát. Nguyên nhân của HCTH thứ phát chủ yếu là sau bệnh lupus ban đỏ và Schonlein - Henoch [52].

- Tại bệnh viện Nhi Đồng 1, trung bình hàng năm có khoảng 300 bệnh nhân HCTH, chiếm 0,7% tổng số trẻ nhập viện và chiếm 38% bệnh nhân nhập viện vì bệnh thận [53].

#### *1.3.1.2. Tuổi và giới*

Theo thống kê của Nguyễn Ngọc Sáng và CS, tuổi mắc bệnh trung bình của HCTHTP ở trẻ em là  $7,41 \pm 3,95$  tuổi. Theo Vũ Huy Trụ (1996) cho thấy tuổi mắc bệnh thận hư là  $7,36 \pm 2,2$  tuổi; Vũ Thuý Lan và Lê Nam Trà (1987): tuổi mắc bệnh trung bình của HCTHTP là  $7,75 \pm 3,7$  tuổi [43]. Như vậy có thể nói rằng tuổi mắc bệnh thận hư ở trẻ em Việt Nam chủ yếu là tuổi học đường [54], [55], [56], [57].

Theo các y văn thế giới, đều nhận xét rằng thận hư là bệnh chủ yếu ở trẻ em. Bệnh thường xảy ra ở lứa tuổi 1-6 tuổi [36], [49], [58]. Tuy nhiên, hầu hết các tác giả nước ngoài: Barratt và CS (1994), Broyer và CS (1992) ... lại thấy HCTHTP hay gặp ở tuổi tiền học đường ( $< 5$  tuổi). Đây là điểm khác biệt với trẻ em nước ta về tuổi mắc bệnh thận hư.

Trẻ em trai mắc bệnh thận hư nhiều hơn trẻ gái. Tỷ lệ trẻ trai/trẻ gái là 2-3/1. Nhưng ở tuổi thành niên và người lớn tỷ lệ nam xấp xỉ bằng nữ [36], [54], [55], [56], [57], [59].

#### *1.3.1.3. Địa dư và chủng tộc*

Một số báo cáo cho thấy dịch tễ học của HCTH bị ảnh hưởng lớn bởi chủng tộc, các yếu tố môi trường và các chế độ tiếp cận chăm sóc sức khỏe cộng đồng, đặc biệt là các nước phát triển [60], [61]. Có bằng chứng dịch tễ học về tỷ lệ mắc HCTH cao hơn ở trẻ em vùng Nam Á [8], [62]. Ở Châu Phi, trẻ em da đen có mô hình mắc bệnh HCTH khác với mô hình được mô tả ở các nước đang phát triển, có ít các trường hợp HCTHTP có tổn thương cầu thận thay đổi tối thiểu, phần lớn là HCTH kháng thuốc steroid làm tăng tỷ lệ tiến triển thành bệnh thận giai đoạn cuối [2], [60]. Việc thiếu cơ sở sinh thiết thận, việc thiếu các tài khoản cho phép truy cập tìm kiếm những tài liệu thích hợp gây khó khăn cho việc xác định tỷ lệ mắc thực sự của HCTH ở các nước đang phát triển [2].

### **1.3.2. Triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm**

Mặc dù chiếm một tỷ lệ nhỏ nhưng HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid thường có lâm sàng nặng nề hơn so với HCTHTP nói chung, đặc biệt là với HCTHTP thể kháng steroid.

#### *1.3.2.1. Lâm sàng và xét nghiệm của hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc steroid*

Hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc steroid hay gặp là thể đơn thuần. Cũng như các bệnh nhân mắc HCTHTP, phù thường là triệu chứng lâm sàng đầu tiên khiến người nhà bệnh nhi phát hiện ra và đưa trẻ đến khám, là triệu chứng lâm sàng cơ bản thường gặp nhất trong hầu hết các đợt phát bệnh và các đợt tái phát bệnh, phù có các đặc điểm: phù mặt, mi mắt, sau đó lan xuống ngực bụng, tay chân, phù trắng, mềm, ấn lõm, thường xuất hiện tự nhiên. Phù thường tiến triển nhanh, đôi khi đột ngột và hay tái phát trong mỗi đợt tái

phát bệnh, bắt đầu từ mặt xuống chân, sau đó phù toàn thân, có thể kèm theo cổ trướng tự do, đôi khi có cả dịch ở màng phổi và màng tinh hoàn. Đồng thời là cân nặng tăng nhanh trong một thời gian ngắn, có thể tăng lên từ 10-30% so với cân nặng trước khi phù hoặc khi hết phù [1]. Những trường hợp cổ trướng xuất hiện nhanh thường kèm theo đau bụng và khó chịu, những triệu chứng này cũng có thể liên quan đến hạ kali máu. Đau bụng đôi khi là do biến chứng của HCTHTP như viêm phúc mạc, huyết khối hoặc rất hiếm như viêm tụy cấp [1], [4]. Cơ chế phù trong HCTHTP khá phức tạp, có liên quan đến nhiều yếu tố và đến nay cũng chưa được hoàn toàn sáng tỏ. Các yếu tố sau đây có thể tham gia vào cơ chế phù trong HCTHTP:

- Giảm protein máu (đã bị mất qua nước tiểu) dẫn đến giảm áp lực keo huyết tương gây giữ nước ở tổ chức kẽ. Đây là cơ chế bệnh sinh chính của phù.

- Giảm áp lực keo huyết tương dẫn đến giảm khối lượng tuần hoàn, từ đó kích thích hệ thống renin - angiotensin làm tăng tiết aldosteron và ADH (antidiuretic hormon) gây giữ muối và giữ nước.

- Giảm áp lực lọc cầu thận do giảm khối lượng tuần hoàn hoặc có thể tổn thương màng đáy cầu thận, làm biến đổi hệ số lọc của màng đáy.

- Ngoài ra có thể do tăng tính thấm thành mạch nên nước và natri thoát vào khoảng gian bào [63], [64], [65].

Các dấu hiệu toàn thân khác như da xanh, ăn kém, thỉnh thoảng còn đau bụng, có thể có gan to. Shock do giảm thể tích tuần hoàn có thể xảy ra nhưng hiếm gặp, nguyên nhân gây shock thường do mất lượng lớn albumin qua nước tiểu với các biểu hiện lâm sàng đột ngột đau bụng, suy tuần hoàn ngoại vi như chi lạnh, da tái, huyết áp hạ, phải cấp cứu kịp thời cho bệnh nhân nếu không có thể tử vong [1], [4], [39]. Huyết áp đa số bình thường nhưng đôi khi tăng. Tiểu ít do giảm áp lực keo, máu cô đặc, giảm lưu lượng máu đến thận nên giảm mức lọc tại thận. Thường ít có các dấu hiệu của hội chứng viêm cầu thận cấp như huyết áp đa số bình thường, không có đái máu kèm theo. Huyết khối tĩnh mạch

hoặc động mạch sâu và thuyên tắc phổi tuy ít gặp nhưng cũng có thể xảy ra trong lần phát bệnh đầu tiên hoặc trong những lần tái phát bệnh.

- Thay đổi về nước tiểu:

Protein niệu rất cao  $\geq 50$  mg/kg/24 giờ hoặc  $>40$ mg/h/m<sup>2</sup>. Ở trẻ nhỏ khó khăn trong việc lấy nước tiểu 24 giờ, việc xác định tỷ lệ protein/creatinin niệu hoặc albumin/creatinin niệu là rất có lợi. Trong HCTHTP tỷ lệ này  $>200$ mg/mmol. Trên xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu protein niệu dương tính với que thử từ 3+ đến 4+. Protein niệu có tính chất chọn lọc (albumin  $> 80\%$ ). Tỷ số độ thanh thải IgG và transferrin nhỏ hơn 0,1. Có thể lưỡng chiết, là các trụ dạng lipid. Hầu như không có hồng cầu niệu, một số trường hợp có hồng cầu niệu vi thể nhẹ và nhất thời [1], [4], [43].

- Xét nghiệm máu:

Hóa sinh máu: protein máu toàn phần giảm  $\leq 56$  g/L (bình thường 60-80 g/l), 80% bệnh nhân mắc HCTHTP có mức giảm protein máu  $<50$  g/l, 40% bệnh nhân có mức giảm  $<40$  g/l. Albumin máu giảm  $< 25$ g/l, thường  $<20$ g/l đặc biệt trường hợp nặng có thể giảm  $<10$  g/l. Điện di protein máu: albumin giảm,  $\alpha_2$  và  $\beta$  globulin tăng,  $\gamma$  globulin giảm. Cholesterol máu tăng (bình thường cholesterol máu là 3,1 –  $<5,5$ mmol/L), trong đó LDL– C và VLDL– C tăng nhiều nhất, còn HD – C ít thay đổi hoặc giảm. Điện giải đồ máu có thể gặp Natri máu giảm do hiện tượng pha loãng máu và tăng lipid máu, hoặc do ăn nhạt và dùng thuốc lợi niệu kéo dài, Kali máu cũng thường giảm tuy nhiên có thể tăng khi bị suy thận, Canxi máu giảm. Urê, creatinin đa số trong giới hạn bình thường (bình thường urê = 1,7 - 8,3 mmol/l, creatinin = 44 - 97  $\mu$ mol/l). Các yếu tố V, VII, VIII và X tăng, trong khi antithrombin III, heparin cofactor, yếu tố XI và XII giảm... Sự thay đổi các yếu tố này góp phần vào tình trạng tăng đông ở bệnh nhân bị HCTH. Định lượng các Immunoglobulin (Ig) huyết thanh: IgM tăng cao, IgA giảm và IgG giảm nặng [1], [4], [39], [43].

Công thức máu: huyết sắc tố giảm nhẹ, số lượng bạch cầu thường tăng. Tốc độ máu lắng tăng cao [1], [43].

### *1.3.2.2. Lâm sàng và xét nghiệm của hội chứng thận hư tiên phát thể kháng steroid*

Hội chứng thận hư tiên phát thể kháng steroid thường hay gặp thể không đơn thuần chiếm tỷ lệ cao hơn nhiều so với HCTHTP thể phụ thuộc steroid và các phân loại khác. Triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm về cơ bản giống như HCTHTP thể phụ thuộc steroid, nhưng thường kèm theo hội chứng viêm cầu thận cấp. Tuy nhiên biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng ở trẻ HCTHTP kháng thuốc steroid có sự khác nhau với từng nghiên cứu. Trần Hữu Minh Quân và cs (2014) nghiên cứu trên 67 bệnh nhân mắc HCCTH kháng thuốc steroid tại bệnh viện Nhi Đồng I thấy triệu chứng phù chỉ gặp 68,7%, không gặp đái máu và suy thận [48]. Alberto và CS nghiên cứu trên 112 trẻ mắc HCTHTP kháng thuốc steroid tại Brazil cho kết quả cao huyết áp gặp 15%, suy thận và đái máu gặp 18%. Roy và cs nghiên cứu 32 trẻ mắc HCTH kháng thuốc steroid tại Banglades thông báo 71,8% có biểu hiện của HCTHTP không đơn thuần trong đó 40,63% cao huyết áp, đái máu gặp 22%, suy thận gặp 12,5%. Theo nghiên cứu của Mortazavi và cs tại Iran trên 41 trẻ bị HCTHTP kháng thuốc steroid thấy đái máu gặp 51,2%, tăng huyết áp gặp 14,6%, có 9 bệnh nhân kháng thuốc steroid bị suy thận giai đoạn cuối [38], [39], [40]. Như vậy có thể thấy rằng các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm của bệnh nhân mắc HCTHTP kháng steroid có sự khác nhau tùy thuộc vào mỗi khu vực địa lý và quần thể bệnh nhân khác nhau. Bên cạnh đó, mỗi giai đoạn của bệnh, thời gian nghiên cứu, cỡ mẫu nghiên cứu và yếu tố chủng tộc cũng sẽ có sự khác biệt về những biểu hiện cận lâm sàng và thể tổn thương mô bệnh học [39].

Xét nghiệm nước tiểu của bệnh nhân HCTHTP kháng steroid thấy protein niệu không có tính chọn lọc với sự xuất hiện cả globulin và transferrin trong điện di protein niệu, thường có hồng cầu niệu vi thể hoặc đại thể [1], [4],



[39], [43]. Đặc biệt khi trẻ mắc HCTHTP kháng thuốc steroid bị suy thận có thể vô niệu, kèm theo huyết áp cao, đái máu đại thể hoặc vi thể (HCTHTP thể không đơn thuần). Với những bệnh nhân béo phì, tiểu đường hoặc ít vận động là những yếu tố thuận lợi xảy ra tắc mạch. Các triệu chứng của HCTH không đơn thuần ở trẻ mắc HCTHTP kháng thuốc steroid thường cao hơn bệnh nhân phụ thuộc steroid [39]. Theo nghiên cứu của Achra Sumboonnanonda và CS (2016) tại Bangkok, Thái Lan thấy tỷ lệ tăng huyết áp là 34,7% và tỷ lệ đái máu là 14,7%, trong nghiên cứu này có 42,7% bệnh nhân kháng thuốc steroid và có 40 bệnh nhân (53,3%) được sinh thiết thận, tỷ lệ tổn thương cầu thận thay đổi tối thiểu gặp ở 17 bệnh nhân (42,5%) [41]. Tác giả Bakhiet YM (2016) nghiên cứu 163 trẻ mắc HCTHTP trong 10 năm tại bệnh viện Johannesburg, South Africa cho thấy có 77 bệnh nhân (47,2%) bị tăng huyết áp và 32 bệnh nhân (19,6%) có biểu hiện đái máu [66]. Một nghiên cứu tại Ấn Độ của Pradhan (2017) trên 15 bệnh nhân nhỏ tuổi (3 tháng -12 tháng) mắc HCTHTP cho thấy tỷ lệ đái máu gặp 37%, tăng huyết áp 25% và tỷ lệ bệnh nhân kháng thuốc steroid là 43% bệnh nhân [42]. Trong nghiên cứu đơn trung tâm của Mortazavi và CS tại vùng Tây Bắc Iran trong 10 năm (1999-2010) trên 165 bệnh nhân mắc HCTHTP trong đó có 41 trẻ (24,8%) bị kháng thuốc steroid. Triệu chứng đái máu, tăng huyết áp ở nhóm kháng thuốc là 51,2% và 14,6%, cao hơn hẳn nhóm nhạy cảm (17,3% và 10,5%), có 9 bệnh nhân (5,4%) kháng thuốc steroid bị suy thận giai đoạn cuối [38]. Nhìn chung các triệu chứng này thường không hằng định và cũng khác nhau theo từng nghiên cứu.

### **1.3.3. Xét nghiệm di truyền học trong hội chứng thận hư kháng steroid**

Trong hơn 1 thập kỷ qua, những nghiên cứu nhằm phát hiện các đột biến gen ở bệnh nhân mắc HCTHTP kháng steroid đã được thực hiện. Kết quả cho thấy ít nhất 66% bệnh nhân mắc HCTHTP kháng thuốc steroid khởi phát trước 1 tuổi có thể phát hiện thấy các đột biến gen. Khoảng 30% bệnh nhân mắc HCTHTP kháng steroid khởi phát trước 25 tuổi có mang ít nhất 1 đột biến tại

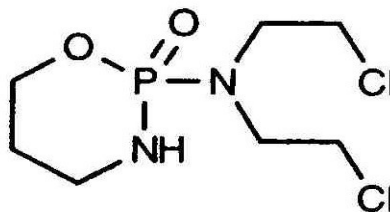
một gen nào đó [67]. Đặc biệt, những bệnh nhân mắc HCTHTP kháng thuốc steroid khi có đột biến gen thường đáp ứng kém hoặc không đáp ứng với các thuốc ức chế miễn dịch, tỷ lệ tiến triển thành bệnh thận giai đoạn cuối cao hơn, nhưng khi bệnh nhân này nếu được ghép thận tỷ lệ tái phát lại thấp hơn so với bệnh nhân không mang đột biến gen. Những đột biến gen này có thể trực tiếp hoặc gián tiếp gây ra những thay đổi về cấu trúc hoặc chức năng của cầu thận từ đó biểu hiện các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng khác nhau. Một số gen chỉ gây nên tình trạng bệnh lý thận đơn thuần, một số gen khác thì gây ảnh hưởng và biểu hiện ra lâm sàng trên nhiều cơ quan khác nhau tạo nên các hội chứng lâm sàng đặc trưng. Hầu hết các gen được phát hiện đều gây bệnh theo cơ chế di truyền đơn gen (theo quy luật của Mendel): di truyền lặn, một số ít di truyền liên kết với giới tính (hội chứng Alport), một số khác di truyền theo kiểu trội [37], [68], [69]. Tae-Sun Ha và cộng sự (2017) đã liệt kê danh sách 48 gen bị đột biến có liên quan đến HCTH, các đột biến gen trên các phân tử cấu trúc và chức năng trong các tế bào podocyte có thể dẫn đến tổn thương nghiêm trọng ở chính các tế bào podocyte và các cấu trúc liền kề, từ đó gây ra các tổn thương như xơ hóa cầu thận cục bộ hoặc từng phần [69]. Mặc dù có một số các thuốc ức chế miễn dịch mới được tìm thấy đã được đưa vào điều trị cho bệnh nhân mắc HCTHTP kháng steroid, tuy nhiên hiệu quả điều trị vẫn còn hạn chế. Các nghiên cứu trong nước và trên thế giới đều ghi nhận rằng những trường hợp HCTHTP kháng steroid gây ra bởi các đột biến gen đều đáp ứng kém hoặc không đáp ứng với điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch và tỷ lệ suy thận mạn giai đoạn cuối cao hơn [13], [37], [67], [70], [71].

#### **1.4. Tổng quan các nghiên cứu về cyclophosphamid trong điều trị hội chứng thận hư tiên phát phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em**

##### **1.4.1. Tổng quan về cyclophosphamid và glucocorticoid**

*Các thuốc nhóm alkyl hóa (nhóm mù tạc nito)*

Hai thuốc thường dùng trong nhóm này là cyclophosphamid (Endoxan) và clorambucil, trong đó cyclophosphamid là thuốc được dùng phổ biến nhất [72]:



**Cyclophosphamid**

### Hình 1.1. Cấu trúc hóa học của cyclophosphamid

Tác dụng của các mù tạc nitơ là nhờ có nhóm bis-(clo-2 ethyl) gắn vào nguyên tử nitơ.

*- Cơ chế tác dụng: vừa có tác dụng chống ung thư vừa có tác dụng ức chế miễn dịch.*

+ Tác dụng chống ung thư: thuốc tác động qua lại trực tiếp với AND bằng cách hình thành những cầu nối cộng hóa trị với những chất nền ura nhân bởi những tác động qua lại giữa các gốc alkyl hóa. Hậu quả là ức chế sự sao chép AND góp phần vào việc phá hủy tế bào. Cyclophosphamid đi qua được hàng rào máu não, ít chuyển hóa (20%) điều này giải thích lợi thế của thuốc trong việc điều trị ung thư não.

+ Tác dụng ức chế miễn dịch: Cyclophosphamid tác dụng mạnh trên tế bào lympho B hơn là lympho T. Điều này có thể là do thời gian sống của tế bào lympho B ngắn hơn lympho T. Trên phản ứng miễn dịch, cyclophosphamid tác dụng chủ yếu lên IgG và tác dụng yếu hơn với IgM, tác dụng lên phản ứng miễn dịch nguyên phát mạnh hơn thứ phát. Làm mất phản ứng miễn dịch chậm dùng trước khi ghép tạng, thuốc làm giảm tần số và cường độ phản ứng miễn dịch chống vật chủ.

*- Dược động học: nồng độ thuốc tối đa đạt được sau 1 giờ uống; 10% liên kết với protein huyết tương. Cyclophosphamid được chuyển hóa qua cytochrom-*

P450 tạo thành 4-hydroxycyclophosphamid có tác dụng ức chế miễn dịch. Không thấy sự tương tác giữa cyclophosphamid và các chất gây cảm ứng cytochrom P450 ở người.

- *Tác dụng phụ:* Gây độc với hệ huyết học (giảm bạch cầu, xuất huyết), rụng tóc, rối loạn tiêu hóa (đau bụng, buồn nôn, nôn), điều trị kéo dài có thể gây vô kinh hoặc vô tinh trùng, có nguy cơ gây đột biến, viêm bàng quang đái máu.

- *Liều dùng:*

+ Cyclophosphamid (Endoxan): viên 50 mg, lọ 100 mg, 200 mg và 500 mg, uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Liều uống trong điều trị HCTHTP thể phụ thuộc steroid hoặc thể tái phát thường xuyên là 2-2,5 mg/ kg/ ngày x 8-12 tuần, liều tĩnh mạch là 500-750 mg/ m<sup>2</sup>/ tháng x 6 tháng hoặc liều tĩnh mạch 10-15 mg/ kg/ lần x 2 lần/ tuần.

### ***Glucocorticosteroid***

Glucocorticosteroid có dẫn xuất từ nhân steroid có 17 phân tử carbon, được phân loại theo cấu trúc sinh hóa [73]. Prednison hoặc prednisolon là một trong các thuốc thuộc nhóm glucocorticoid được coi như là thuốc đầu tiên được sử dụng trong điều trị HCTHTP. Tác dụng chống viêm và điều hòa miễn dịch của glucocorticoid chủ yếu thông qua gen. Khi gắn vào các thụ thể trong bào tương, glucocorticoid sẽ kích thích hoặc ức chế quá trình tổng hợp các protein điều hòa, khoảng 10-100 gen khác nhau trên mỗi tế bào được điều hòa trực tiếp hoặc gián tiếp bởi glucocorticoid. Ước tính glucocorticoid ảnh hưởng đến quá trình sao chép của khoảng 1% tổng số gen trong cơ thể. Cấu trúc ưa mỡ và trọng lượng phân tử tương đối nhỏ cho phép glucocorticoid dễ dàng xâm nhập qua màng tế bào vào trong bào tương để gắn với các thụ thể đặc hiệu.

Tác dụng phụ của steroid: Loét dạ dày tá tràng, loãng xương, đái tháo đường, tăng HA, rối loạn điện giải, dễ nhiễm khuẩn, suy giảm chức năng thượng thận, hội chứng Cushing, chậm lớn ở trẻ em...

Ngoài ra, một số thuốc ức chế miễn dịch mới cũng đã được đưa vào sử dụng trong điều trị HCTH như các thuốc nhóm ức chế calcineurin (cyclosporin A và tacrolimus), mycophenolate mofetil (MMF. Cellcept), kháng thể đơn dòng rituximab... Tuy nhiên, các thuốc ức chế miễn dịch này thường rất đắt, không sẵn có trên thị trường đặc biệt ở các bệnh viện tuyến tỉnh.

#### **1.4.2. Tổng quan các nghiên cứu về cyclophosphamid trong điều trị hội chứng thận hư tiên phát phụ thuộc và kháng steroid**

##### **1.4.2.1. Điều trị hội chứng thận hư tiên phát đợt phát bệnh đầu tiên**

Trên thế giới, có nhiều phác đồ được khuyến cáo sử dụng để điều trị HCTHTP đợt phát bệnh đầu tiên như: phác đồ International Study of Kidney Diseases in Children (ISKDC) [74], phác đồ Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie (APN) [75], phác đồ Indian Academy of Paediatrics (IAP) [8], [59], phác đồ Japanese Society for Pediatric Nephrology (JSPN) [76] và phác đồ Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) [74]. Theo hướng dẫn mới nhất của KDIGO (2012) khuyến cáo sử dụng prednisone hoặc prednisolone để điều trị HCTHTP giai đoạn phát bệnh đầu tiên trong thời gian tối thiểu 12 tuần. Bệnh nhân HCTHTP được bắt đầu điều trị với liều 60 mg/m<sup>2</sup>/ngày hoặc 2mg/kg/ngày (tối đa là 60 mg/ngày), uống 1 lần trong ngày trong 4-6 tuần, sau đó 40 mg/m<sup>2</sup> hoặc 1,5 mg/kg (tối đa 40 mg/2 ngày), uống cách nhật 1 lần trong ngày và tiếp tục giảm liều dần trong 2–5 tháng.

Có khoảng 80-90% HCTH đáp ứng steroid có tái phát một hoặc nhiều lần. Trong số những trường hợp tái phát, có một nửa số bệnh nhân là thể ít tái phát, còn lại là thể tái phát thường xuyên hoặc thể phụ thuộc steroid.

Thời gian thuyên giảm trung bình không có sự khác biệt đáng kể khi dùng prednisolon một lần hay chia nhiều lần trong ngày [77]. Prednisolon uống theo phác đồ hàng ngày hay cách nhật trong thời gian bao lâu thường khó xác định. Hiệu quả điều trị tăng lên khi dùng prednisolon cách nhật kéo dài đến 6 tháng (RR=1,26-0,112; r<sup>2</sup>=0,56, p=0,03) [77].

### **1.4.2.2. Điều trị hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc steroid**

#### ***Liệu pháp corticosteroid***

Khoảng 80-90% HCTHTP đáp ứng với steroid có nguy cơ tái phát một hoặc nhiều lần [6]. Phần lớn trẻ mắc HCTHTP sẽ tái phát trong 6 tháng đầu điều trị, trong đó khoảng 50-60% phụ thuộc steroid hoặc tái phát thường xuyên. Các yếu tố tiên lượng HCTHTP thể tái phát thường xuyên bao gồm tuổi khởi phát dưới 3 tuổi, chậm thuyên giảm (sau 7-9 ngày) và xuất hiện sớm tái phát (trong 6 tháng đầu sau điều trị ban đầu) [8], [78], [79], [80].

Theo hướng dẫn KDIGO, liệu pháp corticosteroid trong điều trị HCTHTP thể phụ thuộc steroid và thể tái phát thường xuyên: uống prednisolon hàng ngày cho đến khi bệnh thuyên giảm ít nhất 3 ngày, sau đó uống prednisolon cách nhật ít nhất 3 tháng. KDIGO gợi ý rằng nên uống prednison cách ngày liều thấp nhất để duy trì sự thuyên giảm mà không làm xuất hiện các tác dụng phụ nghiêm trọng ở trẻ mắc HCTHTP thể phụ thuộc steroid và thể tái phát thường xuyên. Những trường hợp mà liệu pháp prednison cách ngày không hiệu quả, KDIGO gợi ý rằng nên uống prednison hàng ngày liều thấp nhất để duy trì sự thuyên giảm. KDIGO cũng gợi ý rằng nên uống prednison hàng ngày trong giai đoạn nhiễm khuẩn hô hấp trên hoặc các nhiễm trùng khác để làm giảm nguy cơ tái phát ở trẻ em mắc HCTHTP thể phụ thuộc steroid và thể tái phát thường xuyên đang điều trị bằng prednison cách nhật.

#### ***Tổng quan về Cyclophosphamid trong điều trị hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc steroid***

KDIGO khuyến cáo rằng các thuốc nhóm alkyl hóa như cyclophosphamid được sử dụng để thay thế steroid trong điều trị HCTHTP thể tái phát thường xuyên và thể phụ thuộc steroid. Liều khuyến cáo của cyclophosphamid là 2mg/kg/ngày x 8-12 tuần (liều tích lũy tối đa không vượt quá 168 mg/kg) và không sử dụng cyclophosphamid khi bệnh đã thuyên giảm với corticosteroid. Liều khuyến cáo của chlorambucil là 0,1-0,2 mg/kg/ngày x

8 tuần (liều tích lũy tối đa không vượt quá 11,2 mg/kg được sử dụng thay thế cho cyclophosphamid). KDIGO khuyến cáo không nên dùng các thuốc nhóm alkyl hóa đến đợt thứ 2 [74]. Khuyến cáo của Mỹ, Pháp, Ấn Độ và Nhật Bản đều dùng cyclophosphamid liều 2-2,5 mg/kg x 8-12 tuần trong điều trị HCTHTP thể phụ thuộc và thể tái phát thường xuyên.

Từ lâu, CP đã được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị HCTHTP thể tái phát thường xuyên qua nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ngẫu nhiên [81]. Một nghiên cứu tổng quan Cochrane cũng báo cáo rằng CP làm giảm nguy cơ tái phát sau 6-12 tháng khi so sánh với prednisolon đơn thuần (RR 0,44, 95 % CI 0,26–0,73) [82]. Theo một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên ở Đức, CP liều 2 mg/kg/ngày x 12 tuần (liều tích lũy 168mg/kg) có hiệu quả hơn so với 8 tuần (liều tích lũy 112 mg/kg) trong điều trị HCTHTP thể phụ thuộc steroid [83]. Từ việc phân tích các nghiên cứu thử nghiệm này và tổng quan [84] các nghiên cứu quan sát và nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ngẫu nhiên (RCTs) cho thấy các thuốc nhóm alkyl hóa giúp kéo dài thời gian thuyên giảm trong điều trị HCTHTP thể tái phát thường xuyên và thể phụ thuộc steroid (tương ứng là 72% với 40% sau 2 năm và 36% với 24% sau 5 năm).

Cyclophosphamid ít có hiệu quả hơn đối với những bệnh nhân nhỏ tuổi và những bệnh nhân có tổn thương cầu thận xơ hóa cục bộ hoặc từng phần (FSGS). Các báo cáo khác mô tả rằng tỷ lệ thuyên giảm lâu dài thấp hơn ở những bệnh nhân HCTHTP thể tổn thương cầu thận xơ hóa cục bộ hoặc từng phần (FSGS) so với thể tổn thương cầu thận tối thiểu (MCNS) hoặc thể tổn thương cầu thận tăng sinh màng (MesPGNS). Liệu pháp cyclophosphamid tĩnh mạch đã được mô tả là có hiệu quả trong một số báo cáo [85], [86], [87]. Trong một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ngẫu nhiên [87] đã công bố kết quả so sánh liệu pháp cyclophosphamid đường uống (n =21) và đường tĩnh mạch (n = 26), tỷ lệ không tái phát sau 6 tháng là 23,8% với đường uống và

57,7% với đường tĩnh mạch ( $p = 0,02$ ), và thời gian không tái phát trung bình là 96 ngày với liệu pháp uống và 360 ngày với liệu pháp tĩnh mạch ( $p = 0,05$ ). Tuy nhiên, tỷ lệ không tái phát sau 2 năm là 19% với liệu pháp uống và 18,6% với liệu pháp tĩnh mạch, điều này cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tái phát sau 2 năm. Trong nghiên cứu này tổng liều cyclophosphamid có sự khác nhau giữa liệu pháp uống (180 mg/kg) và liệu pháp tĩnh mạch (132 mg/kg). Từ kết quả các nghiên cứu cho thấy cyclophosphamid đường tĩnh mạch có hiệu quả hơn và ít tác dụng phụ hơn so với đường uống, tuy nhiên cần có thêm những bằng chứng từ các nghiên cứu lâm sàng chất lượng cao và do đó cần phải nghiên cứu thêm.

Tác dụng phụ quan trọng nhất của cyclophosphamid là rối loạn tuyến sinh dục, đặc biệt là tình trạng vô tinh trùng ở trẻ trai và nguy cơ cao hơn ở tuổi dậy thì hoặc sau tuổi dậy thì [84]. Một nghiên cứu tổng quan cũng báo cáo rằng nguy cơ vô tinh trùng tăng lên ở trẻ trai khi liều tích lũy cyclophosphamid vượt quá 300mg/kg và chỉ an toàn khi liều tích lũy <168 mg/kg. Do vậy, cyclophosphamid không nên dùng nhiều hơn một chu kỳ, và liều tích lũy không vượt quá 300mg/kg. Nguy cơ vô sinh ở trẻ nữ đã được ghi nhận là thấp hơn trẻ nam, các nghiên cứu đa phân tích đã báo cáo rằng liều tích lũy lên đến 200mg/kg là an toàn [84] và vô sinh nữ xảy ra ở liều  $\geq 300$  mg/kg. Các tác dụng phụ khác bao gồm ức chế tủy xương, đặc biệt là giảm bạch cầu với tỷ lệ 32%, theo một nghiên cứu đa phân tích đã báo cáo [84]. Trong quá trình điều trị bằng cyclophosphamid, xét nghiệm công thức máu nên được thực hiện định kỳ 1-2 tuần/lần để theo dõi số lượng tế bào bạch cầu, và khi bắt đầu có giảm bạch cầu cần giảm hoặc ngừng thuốc cyclophosphamid. Các tác dụng phụ quan trọng khác cần lưu ý bao gồm nhiễm trùng, rụng tóc, viêm bàng quang xuất huyết, rối loạn chức năng gan, viêm phổi kẽ và hội chứng rối loạn bài tiết hormon chống bài niệu. Trước khi sử dụng cyclophosphamid cần cung cấp thông tin đầy đủ về các tác dụng phụ của thuốc cho bệnh nhân.



### **1.4.2.3. Điều trị hội chứng thận hư tiên phát kháng steroid**

Hội chứng thận hư kháng steroid được định nghĩa là những trường hợp không thể đạt được sự thuyên giảm hoàn toàn bằng liệu pháp corticosteroid trong vòng ít nhất 4 tuần. Khoảng 20% bệnh nhân HCTH được phân loại là HCTH kháng steroid [62]. Nếu không đạt được sự thuyên giảm một phần hoặc hoàn toàn thì có khoảng 50% nguy cơ sẽ tiến triển thành bệnh thận giai đoạn cuối trong vòng 5 năm kể từ khi được chẩn đoán là HCTH kháng steroid [88], [89], [90].

Yếu tố tiên đoán kết cục bệnh thận ở những bệnh nhân HCTH kháng steroid là tình trạng đáp ứng của protein niệu hơn là so với tổn thương trên giải phẫu mô bệnh học của thận. Mục đích điều trị là duy trì sự thuyên giảm của protein niệu và tránh các tác dụng phụ có liên quan đến thuốc. Hầu hết các phác đồ trên thế giới đều sử dụng phối hợp các thuốc ức chế miễn dịch với prednisolon (uống cách nhật) và các thuốc ức chế men chuyển angiotensin [59].

#### ***Tổng quan về Cyclophosphamid trong điều trị hội chứng thận hư tiên phát thể kháng steroid:***

Các nghiên cứu thử nghiệm không đối chứng cho thấy vai trò hạn chế của cyclophosphamid đường uống kết hợp với prednisolon trong điều trị HCTH kháng steroid. Chính vì vậy, cyclophosphamid đường uống không được khuyến cáo sử dụng như là thuốc đầu tay trong điều trị HCTH kháng steroid. Hai nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ngẫu nhiên của ISKDC đánh giá hiệu quả của cyclophosphamide đường uống trong điều trị HCTH kháng steroid đã được công bố [91] cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ thuyên giảm hoặc các phản ứng phụ ở nhóm uống cyclophosphamid kết hợp prednisolon so với nhóm chỉ dùng prednisolon đơn độc.

Mặc dù có nhiều quan điểm khác nhau về hiệu quả điều trị của cyclophosphamid nhưng một số nghiên cứu đã thành công với liệu pháp

cyclophosphamid liều pulse tĩnh mạch trong điều trị HCTH kháng steroid. Cyclophosphamid tĩnh mạch được báo cáo là liệu pháp an toàn, hiệu quả và kinh tế trong điều trị HCTH kháng steroid có tổn thương cầu thận xơ hóa cục bộ hoặc từng phần (FSGS) với tỷ lệ thuyên giảm hoàn toàn là 65% [92].

Một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ngẫu nhiên của Elhence R. và CS (1994) tiến hành trên 13 bệnh nhân HCTH kháng steroid có tổn thương cầu thận thay đổi tối thiểu, so sánh hiệu quả cyclophosphamid đường tĩnh mạch và đường uống, kết quả cho thấy tỷ lệ thuyên giảm ở nhóm dùng cyclophosphamid đường tĩnh mạch (100%) cao hơn so với đường uống (25%) [19]. Trong một nghiên cứu khác cũng cho thấy cyclophosphamid liều cao tĩnh mạch có hiệu quả tốt hơn đáng kể khi so sánh với đường uống (với tỷ lệ thuyên giảm là 31,3% trong nhóm dùng tĩnh mạch so với 11,8% ở nhóm dùng đường uống) [93].

Bajpai và CS (2003) báo cáo rằng tỷ lệ thuyên giảm (một phần và hoàn toàn) là 29% sau 6 tháng điều trị HCTH kháng steroid bằng cyclophosphamid liều pulse, 21% bệnh nhân duy trì được sự thuyên giảm. Nghiên cứu cũng kết luận rằng HCTH kháng steroid sớm hoặc có tổn thương ống và kẽ thận trên mô bệnh học thường ít đáp ứng với liệu pháp này [94].

Rennert và CS (1999) đánh giá hiệu quả của cyclophosphamid liều pulse trong điều trị HCTH kháng steroid có tổn thương cầu thận xơ hóa cục bộ hoặc từng phần (FSGS), kết quả cho thấy 5/10 bệnh nhân (50%) đạt được sự thuyên giảm lâu dài sau điều trị bằng cyclophosphamid liều pulse [95].

Một nghiên cứu thử nghiệm có đối chứng ngẫu nhiên gần đây trên 49 bệnh nhân HCTH kháng steroid, so sánh kết quả điều trị bằng dexamethason kết hợp uống cyclophosphamid với cyclophosphamid liều pulse tĩnh mạch, tỷ lệ thuyên giảm sau 6 tháng là 47,8% so với 53,8% [96].

## **1.5. Tổng quan các nghiên cứu về vai trò và những thay đổi miễn dịch trong hội chứng thận hư tiên phát**

### ***1.5.1. Vai trò và những thay đổi miễn dịch dịch thể trong hội chứng thận hư tiên phát***

Không giống với các bệnh cầu thận khác như viêm cầu thận cấp sau nhiễm khuẩn, trong HCTHTP ít khi tìm thấy các phức hợp miễn dịch lưu hành trong máu hay lắng đọng tại cầu thận; nồng độ bổ thể nói chung và C3 nói riêng không giảm trong HCTHTP theo nhận xét của nhiều tác giả. Các bằng chứng cho thấy miễn dịch dịch thể ít có vai trò trong việc hình thành cơ chế bệnh sinh của HCTHTP mặc dù đa số các công trình nghiên cứu đều thấy trong HCTHTP có thay đổi về miễn dịch dịch thể.

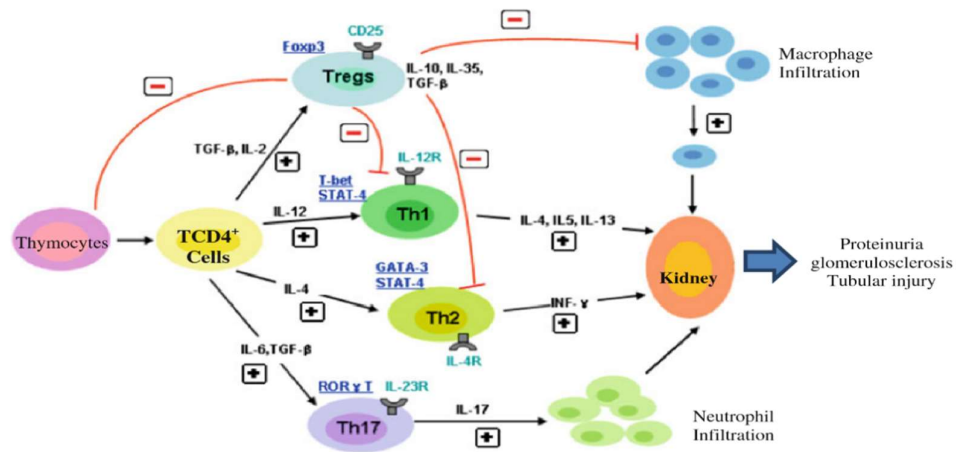
Các nhà nghiên cứu đều cho thấy ở bệnh nhân thận hư có sự giảm rõ rệt nồng độ IgG huyết thanh và tăng nồng độ IgM huyết thanh [97]. Lê Nam Trà và CS thấy rằng trong giai đoạn toàn phát của hội chứng thận hư tiên phát, không có sự khác biệt về nồng độ các IgG, IgM trong huyết thanh giữa các nhóm bệnh nhân HCTHTP đơn thuần và không đơn thuần cũng như giữa nhóm cảm thụ và kháng steroid nhưng diễn biến của chúng lại thay đổi rõ rệt theo mức độ cảm thụ với steroid. Ở nhóm cảm thụ tức là thuyên giảm hoàn toàn thì IgG tăng lên rõ rệt tuy còn thấp hơn nhóm chứng nhưng IgM tăng lên rõ rệt trở về trị số nhóm chứng. Ngược lại, ở thể kháng steroid nồng độ IgG huyết thanh không thay đổi đến lúc ra viện [97], [98], [99].

Giangiacoimo và CS (1975) nghiên cứu 37 bệnh nhân hội chứng thận hư tiên phát cho thấy: ở giai đoạn đầu chưa điều trị, IgG huyết thanh thấp hơn bình thường rõ rệt, nhóm thận hư tiên phát là 18,5% trị số bình thường ( $p < 0,001$ ). IgA cũng thấp hơn bình thường (59,8% trị số IgA của trẻ bình thường), sự khác biệt có ý nghĩa ( $p < 0,01$ ). IgM huyết thanh ngược lại tăng rất nhiều, trung bình là 243% trị số IgM bình thường, sự khác biệt rất rõ rệt ( $p < 0,001$ ) [100].

Ở giai đoạn thuyên giảm đã ngừng điều trị corticoid, IgG huyết thanh tăng từ 18,5% lên 61,7% của trị số bình thường, tức là tăng lên rõ rệt ( $p < 0,001$ ). IgA cũng tăng, trung bình đạt 88,9% trị số bình thường và không còn khác với bình thường nữa. IgM vẫn còn cao trung bình là 250% so với trị số bình thường.

**1.5.2. Vai trò và những thay đổi lympho T trong sinh lý bệnh học của hội chứng thận hư tiên phát**

Immune system in nephrotic syndrome



*Chú thích: Cơ chế và con đường phản ứng của các tế bào T điều hòa; đáp ứng miễn dịch của tế bào Th1 và Th2 liên quan đến viêm thận, thâm nhiễm tế bào, protein niệu, xơ cầu thận và tổn thương mô thận. IL interleukin, LTCD4+ lymphocytes TCD4+, Th T-helper response, TGF- $\beta$  transforming growth factor beta*

### Hình 1.2. Chức năng ức chế của các tế bào T điều hòa

(Trích dẫn từ Wagner de Fátima Pereira và CS (2013) [101])

Những nghiên cứu đầu tiên về vai trò của hệ miễn dịch trong HCTHTP cho thấy có sự tồn tại của một yếu tố đáp ứng trong huyết thanh làm giảm chức năng tế bào lympho T và làm thay đổi tỷ lệ TCD4<sup>+</sup>/TCD8<sup>+</sup> ở những bệnh nhân mắc HCTHTP. Năm 1985, Schnaper và Aune đã đưa ra giả thuyết về sự tồn tại của một yếu tố hòa tan trong nước tiểu và trong huyết thanh của trẻ em mắc HCTHTP có tổn thương cầu thận thay đổi tối thiểu, được gọi là chất ức chế đáp

ứng miễn dịch hòa tan. Các nghiên cứu khác cho thấy sự thay đổi tỷ lệ TCD4+/TCD8+ trong máu ngoại biên của bệnh nhân mắc HCTHTP, với biểu hiện giảm số lượng tế bào TCD4+, tăng số lượng tế bào lympho TCD8+ và các tế bào diệt tự nhiên (NK) [102], [103]. Năm 2001, Wang Y và CS tiến hành 2 nghiên cứu song song trên mô hình động vật thí nghiệm mắc HCTHTP. Kết quả nghiên cứu thứ nhất cho thấy sự suy giảm của tế bào lympho TCD4+ gây tăng lympho TCD8+ và các đại thực bào trong mô thận từ đó làm nặng thêm tình trạng bệnh, do đó gợi ý chức năng bảo vệ của tế bào TCD4+ [104]. Ngược lại, kết quả nghiên cứu thứ hai cho thấy sự suy giảm của những tế bào TCD8+ làm giảm đáng kể tổn thương thận và số lượng đại thực bào trong mô thận, từ đó chỉ ra một vai trò nguy hại của dòng tế bào TCD8+ này đối với bệnh [105].

Kết quả của những nghiên cứu gần đây cũng đưa ra bằng chứng về những thay đổi trong đáp ứng của tế bào lympho T ở bệnh nhân HCTHTP [106], [107], [108]. Giảm hoạt động của tế bào lympho T điều hòa (T-regulatory) có liên quan đến mức độ nặng của HCTHTP [21], [109], [110], [111], [112]. Tế bào lympho TCD4+ được biệt hóa trong tuyến ức và hình thành nhóm biệt hóa CD25 (CD-Cluster of Differentiation: nhóm biệt hóa) ở nồng độ cao (CD4+CD25+) [113]. Sự hoạt hóa tế bào lympho T điều hòa từ TCD4+ naïves (là tế bào lympho T nguyên vẹn đã trưởng thành từ tuyến ức và đi vào hệ tuần hoàn, đảm nhận chức năng nhận diện kháng nguyên và tạo đáp ứng miễn dịch thu được) xảy ra trong máu ngoại vi dưới tác dụng kích thích của kháng nguyên [113] hoặc các cytokine ức chế miễn dịch như TGF- $\beta$  [114] (**Hình 1.2**). Ngoài ra, còn có yếu tố sao chép FOXP3 đóng vai trò hoạt hóa các tế bào TCD4+ naïves thành tế bào TCD4 điều hòa [114], [115].

Năm 2001, Wang và CS mô tả lần đầu tiên về vai trò của tế bào TCD4+ trong cơ chế bệnh sinh của HCTHTP thực nghiệm. Trong nghiên cứu này, các tác giả quan sát thấy rằng sự suy giảm của dòng tế bào TCD4+ làm tồi tệ hơn tình trạng bệnh, từ đó gợi ý một chức năng bảo vệ của dòng tế bào lympho này.

Tuy nhiên, nghiên cứu này không xác định được các dưới nhóm tế bào lympho TCD4+ có tác dụng bảo vệ [105]. .

Các nghiên cứu tiếp sau Wang và CS đã dần xác định rõ hơn vai trò của các tế bào dưới nhóm lympho T có tác dụng bảo vệ như tế bào T $\gamma\delta$ . Wu H và CS (2007) đã chỉ ra rằng trong mô hình gây HCTH bằng doxorubicin, các con vật thí nghiệm gia tăng biểu hiện ở thận của TGF- $\beta$  được sản xuất từ tế bào T $\gamma\delta$ , một loại dưới nhóm tế bào T có thụ thể được hình thành bởi các tiểu đơn vị  $\gamma$  và  $\delta$ . Sự suy giảm của các tế bào này làm tồi tệ thêm tình trạng bệnh, do đó gợi ý rằng việc sản xuất TGF- $\beta$  bởi tế bào T $\gamma\delta$  có liên quan đến sự hoạt hóa của tế bào T điều hòa [111].

Một số quan sát song song đã hỗ trợ giả thuyết về sự mất cân bằng và/hoặc sự thay đổi chức năng tế bào T điều hòa có thể góp phần hình thành HCTHTP. Ví dụ HCTHTP thường gặp ở những bệnh nhân có hội chứng liên kết -X (IPEX syndrome), một rối loạn di truyền gây ra bởi đột biến gen FOXP3, do đó làm giảm khả năng sản xuất tế bào lympho T điều hòa (CD4+CD25+) [109], [112].

Theo Sellier-Leclerc và CS, tế bào chịu trách nhiệm trong cơ chế bệnh sinh của HCTHTP nhiều khả năng là tế bào lympho T chưa trưởng thành đang biệt hóa chứ không phải tế bào lympho T trưởng thành trong máu ngoại vi.

### ***1.5.3. Vai trò và những thay đổi lympho B và hệ thống bổ thể trong sinh lý bệnh học của hội chứng thận hư tiên phát***

Cho đến nay, có rất ít nghiên cứu đã khảo sát vai trò của bạch cầu lympho B trong HCTHTP. Vào những năm 80 của thế kỷ XX, một số nghiên cứu ban đầu cho thấy trong giai đoạn toàn phát của HCTHTP có sự gia tăng số lượng tế bào lympho B. Các nghiên cứu gần đây cho thấy có sự tham gia của các tế bào lympho B trong HCTHTP, hoặc thấy trực tiếp qua mô bệnh học [116] và xét nghiệm huyết học [103], hoặc gián tiếp thông qua hiệu quả điều trị ức chế tế bào lympho B khi dùng rituximab ở bệnh nhân HCTHTP [116], [117]. Những

bệnh nhân HCTHTP FSGS, khi điều trị bằng rituximab làm giảm protein niệu và số lượng bạch cầu lympho trong máu ngoại vi [117].

Trong HCTHTP, nồng độ IgE hòa tan trong huyết thanh tăng cao (sCD23) và nồng độ IL-2 (sCD25) trong huyết thanh và trong nước tiểu tăng cao trong đợt tái phát của HCTHTP thể cảm thụ steroid cũng gợi ý những bất thường đồng thời trong tế bào lympho T và B [118]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu thực nghiệm gây mắc HCTH bằng doxorubicin lại không tìm thấy sự có mặt của các tế bào lympho B trong mô thận [119].

Hệ thống bổ thể là một nhóm bao gồm hơn 30 loại protein huyết tương, chúng là những protein hòa tan hoặc gắn trên bề mặt tế bào. Sự hoạt hóa của mỗi thành phần bổ thể sẽ gây ra một chuỗi các phản ứng tuần tự, dẫn tới kết quả cuối cùng của việc hoạt hóa bổ thể là sự hình thành “phức hợp tấn công màng tế bào” (MAC, C5b-9), còn được gọi là phức hợp bổ thể cuối cùng, gây ra việc hình thành lỗ trên màng tế bào, dẫn đến sự ly giải tế bào [120].

Hệ thống bổ thể có liên quan đến những thay đổi viêm trong mô thận và phụ thuộc vào việc hoạt hóa thành phần C6 của hệ thống bổ thể. Trong mô hình thực nghiệm, khi phong bế MAC làm cải thiện tình trạng bệnh ở động vật thí nghiệm [121].

Trên bề mặt tế bào ống lượn gần xảy ra hiện tượng hoạt hóa C3 và hình thành MAC sau đó. Nói chung, các báo cáo liên quan đến việc hoạt hóa hệ thống bổ thể trong HCTHTP thường đề cập đến các thành phần bổ thể nằm các vị trí của ống thận và mô quanh ống thận [122], [123]. Các mô hình động vật khác nhau của HCTHTP hoặc viêm cầu thận đã cho thấy rõ vai trò sinh lý bệnh học của hệ thống bổ thể [123], [124].

#### ***1.5.4. Vai trò của các cytokin, chemokin và các yếu tố lưu hành trong tuần hoàn và sinh lý bệnh học của hội chứng thận hư tiên phát***

Một số nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan của cytokines/chemokine với quá trình đáp ứng viêm trong các bệnh thận mạn và trong ghép thận. Các nghiên

cứu cũng gợi ý rằng các cytokine/chemokine có thể đóng vai trò như các dấu ấn sinh học giúp đánh giá tiến triển của bệnh thận và như là yếu tố tiên lượng về chức năng ghép trong ghép thận [125], [126], [127], [128].

Sự khác biệt của các cytokine/chemokine được mô tả ở những bệnh nhân HCTHTP hoặc trong các mô hình động vật thí nghiệm của bệnh (Phụ lục). Một số cytokine/chemokine có tương quan với protein niệu và được gợi ý như là các yếu tố làm tăng tính thấm cầu thận làm xuất hiện protein niệu ở bệnh nhân HCTHTP hoặc trên mô hình động vật thí nghiệm của bệnh, như là IL-1 [129], IL-6 [130] và IL-8 / CXCL8 [131], [132].

Một số yếu tố khác được đề cập đến cũng có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của HCTHTP như yếu tố tăng sinh nội mạch (VEGF) [133], [134], [135], [136], yếu tố phiên mã nuclear gọi là NF- $\kappa$ B [137], [138], [139] và yếu tố hòa tan hoạt hóa thụ thể plasminogen (su-PAR) [140], [141].



## **Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu**

Đối tượng 60 trẻ mắc HCTHTP bao gồm 46 trẻ HCTHTP phụ thuộc steroid và 14 trẻ HCTHTP thể kháng steroid, khởi phát bệnh  $\geq 1$  tuổi có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán.

Thời gian nghiên cứu từ tháng 1 năm 2015 đến tháng 12 năm 2018.

Địa điểm nghiên cứu tại khoa Thận – Máu – Nội tiết Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng là nơi chẩn đoán, điều trị và quản lý bệnh nhân. Các xét nghiệm miễn dịch tế bào được tiến hành tại khoa Miễn dịch dị ứng – Viện huyết học truyền máu trung ương.

#### **2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân**

Chẩn đoán HCTHTP theo tiêu chuẩn của KDIGO (Kidney Diseases Improve Global Outcome), 2012: phù, protein niệu 24 giờ  $\geq 50$ mg/kg/24 giờ, albumin máu giảm  $\leq 25$  g/l, protein máu toàn phần giảm  $\leq 56$  g/l, cholesterol máu tăng  $\geq 5,5$  mmol/l (hoặc  $\geq 220$  mg%) [33].

+ Nhóm HCTHTP phụ thuộc steroid (SDNS): Là những bệnh nhân thuyên giảm hoàn toàn khi dùng prednisolon liều tấn công 2mg/kg/ngày trong 4 – 6 tuần, nhưng xuất hiện tái phát  $\geq 2$  lần khi giảm liều, hoặc tái phát trong vòng 14 ngày sau khi ngừng thuốc [33].

+ Nhóm HCTHTP kháng thuốc steroid (SRNS): Là những bệnh nhân không đạt được sự thuyên giảm (còn phù và/hoặc protein niệu vẫn còn cao  $\geq 50$  mg/kg/24 giờ) [34]:

\* Sau 8 tuần điều trị bằng prednisolon uống liều 2mg/kg/ngày hoặc

\* Sau 4 tuần điều trị bằng prednisolon uống liều 2mg/kg/ngày và 4 tuần điều trị tiếp theo bằng prednisolon uống liều 1,5mg/kg/ngày cách nhật.

### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

- Tất cả các bệnh nhân HCTH thứ phát sau các bệnh như: Lupus ban đỏ hệ thống, Schönlein - Henoch, Đái tháo đường, nhiễm viêm gan B, HIV...
- Những bệnh nhân bỏ điều trị.
- Những bệnh nhân trước đó đã được điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch khác.
- Các bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu

## **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Theo phương pháp nghiên cứu mô tả hàng loạt ca bệnh theo dõi tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng mở.

### **2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu**

Cỡ mẫu toàn bộ 60 bệnh nhân mắc HCTHTP bao gồm 46 bệnh nhân HCTHTP thể phụ thuộc steroid (nhóm I) và 14 bệnh nhân HCTHTP thể kháng steroid (nhóm II).

Phương pháp chọn mẫu tiện ích.

Tất cả bệnh nhân chẩn đoán HCTHTP thể phụ thuộc, kháng steroid dưới 16 tuổi được theo dõi và điều trị tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng từ tháng 1/2015 - 12/2018 đủ tiêu chuẩn lựa chọn đều được đưa vào nghiên cứu.

### **2.2.3. Các tiêu chuẩn chẩn đoán sử dụng trong nghiên cứu**

- Tiêu chuẩn chẩn đoán HCTHTP kháng thuốc steroid sớm (Initial nonresponder/ steroid resistance): Kháng thuốc steroid ngay trong đợt điều trị tấn công bằng steroid đầu tiên.
- Tiêu chuẩn chẩn đoán HCTHTP kháng thuốc steroid muộn (Late nonresponder): Những trường hợp bệnh nhân nhạy cảm steroid trong đợt điều trị steroid đầu tiên nhưng kháng thuốc steroid trong những đợt tái phát.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán HCTHTP đơn thuần: Bệnh nhân chỉ có biểu hiện HCTH không kèm theo đái máu, không có suy thận, không có tăng huyết áp, không phải HCTH bẩm sinh, khởi phát bệnh >1 tuổi.
- Tiêu chuẩn chẩn đoán HCTHTP không đơn thuần: Bệnh nhân có HCTHTP kết hợp hoặc đái máu hoặc suy thận, tăng huyết áp, HCTH bẩm sinh hoặc khởi phát bệnh <1 tuổi.
- Tiêu chuẩn chẩn đoán HCTHTP tái phát (relapse): Bệnh nhân đã đạt được thuyên giảm hoàn toàn nhưng sau đó xuất hiện protein niệu dương tính với que thử  $\geq 3$  ngày liên tiếp hoặc protein niệu 24 giờ  $\geq 50\text{mg/kg/24 giờ}$  hoặc protein niệu 24 giờ  $\geq 40\text{mg/kg/giờ}$  hoặc protein/creatinin niệu mẫu bất kỳ buổi sáng  $\geq 200\text{ mg/mmol}$ .
- Tiêu chuẩn chẩn đoán mức độ thuyên giảm:
  - + Thuyên giảm hoàn toàn: bệnh nhân hết phù, protein niệu âm tính.
  - + Thuyên giảm một phần: bệnh nhân hết phù nhưng protein niệu vẫn còn  $\leq 50\text{mg/kg/24 giờ}$ .
  - + Không thuyên giảm: bệnh nhân còn phù và/hoặc protein niệu còn  $\geq 50\text{mg/kg/24 giờ}$ .
- Tiêu chuẩn chẩn đoán đái máu: đái máu đại thể khi quan sát thấy nước tiểu có màu đỏ như máu, xầm màu hoặc hồng như nước rửa thịt. Đái máu vi thể khi soi tươi trên vật kính 40  $\geq 2$  lần hồng cầu niệu (++) [39].
- Tiêu chuẩn phù: so sánh cân nặng khi vào viện với cân nặng lúc hết phù hoặc cân nặng trước khi phù bằng cách tính % mức độ tăng cân [1].
  - + Không phù (-): khám lâm sàng không thấy phù, cân nặng không thay đổi hoặc tăng cân dưới <5% trọng lượng cơ thể.
  - + Phù nhẹ (+): bệnh nhân phù mắt và chân, cân nặng tăng từ 5 – <10% trọng lượng cơ thể lúc không phù.
  - + Phù vừa (++) : bệnh nhân phù rõ, thoát nhìn đã thấy, cân nặng tăng từ 10 – <20% trọng lượng cơ thể so với lúc không phù.

+ Phù nặng (+++): cân nặng tăng trên 20% trọng lượng cơ thể so với lúc không phù kèm theo tràn dịch đa màng như màng bụng, màng phổi, màng tim, màng tinh hoàn (ở trẻ trai). Dịch cổ trướng được xác định qua kết quả siêu âm ổ bụng hoặc phát hiện qua khám lâm sàng.

Bệnh nhân được xác định là hết phù khi khám lâm sàng không thấy phù và cân nặng không giảm trong 3 ngày liên tiếp.

Đánh giá mức độ phù theo công thức sau:

$$\% \text{ mức độ tăng cân} = \frac{(\text{Cân nặng phù khi to nhất} - \text{Cân nặng khi hết phù}) \times 100}{\text{Cân nặng khi hết phù}}$$

- Tiêu chuẩn tăng huyết áp theo tuổi (dựa bảng phân loại dành cho trẻ em) chẩn đoán tăng huyết áp khi trị số huyết áp tâm thu và hoặc tâm trương tăng trên 99 bách phân vị so với tuổi và giới, tối thiểu được đo 3 lần theo Flynn và CS, 2017 [142].

Kỹ thuật đo HA: Bệnh nhân nằm nghỉ ngơi tại giường 15 phút, đo ở cánh tay trái, băng HA ở trên nếp khuỷu tay 2cm, dùng băng đo thích hợp theo lứa tuổi phủ kín 2/3 cánh tay. Đặt ống nghe ở phía dưới băng đo HA, trên vị trí của động mạch cánh tay ở rãnh nhị đầu trong, dùng phương pháp nghe của Korkoff.

- Tiêu chuẩn thiếu niệu hoặc vô niệu: thiếu niệu khi số lượng nước tiểu <300ml/ngày hoặc <1ml/kg/giờ, vô niệu khi số lượng nước tiểu <100ml/ngày hoặc <0,5ml/kg/giờ.

- Tiêu chuẩn tràn dịch đa màng: dựa vào khám lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân có biểu hiện phù to toàn thân kèm theo tràn dịch màng bụng, màng phổi, màng tim, màng tinh hoàn (ở trẻ trai).

#### **2.2.4. Các bước tiến hành**

**2.2.4.1. Cho mục tiêu 1: Mô tả đặc điểm dịch tế học lâm sàng và sinh học của hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng.**

- **Khám lâm sàng:** Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được hỏi kỹ tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng hàng ngày ngay từ khi nhập viện và ghi chép đầy đủ các thông tin vào bệnh án nghiên cứu như tuổi nhập viện (năm), tuổi khởi phát bệnh (năm), thời gian mắc bệnh tính đến thời điểm nghiên cứu, giới tính, địa dư (thành thị/nông thôn), số lần tái phát tính đến thời điểm nghiên cứu, tiền sử bệnh có liên quan, tiền sử gia đình...

- **Thăm dò cận lâm sàng:** bệnh nhân được tiến hành làm các xét nghiệm thường qui cơ bản cho bệnh nhân HCTHTP ngay tại thời điểm nhập viện (thời điểm trước điều trị) bao gồm:

+ Xét nghiệm huyết học: đếm số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, số lượng và tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu lympho, mono, ura acid, ura base, định lượng huyết sắc tố, hematocrit, MCH, MCHC, MCV. Xét nghiệm công thức máu được thực hiện trên máy đếm tế bào Cell – Dyn 3700 của hãng Abbott (2010).

+ Xét nghiệm sinh hóa máu: định lượng ure, creatinin, protein máu toàn phần, albumin, điện di protein máu, cholesterol, triglycerid, LDL, HDL, điện giải đồ ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ ), GOT, GPT, CRP, điện di protein máu. Sử dụng phương pháp so màu với thuốc thử Greinner trên máy sinh hóa tự động Olympus AU 480 (Olympus, Tokyo, Nhật Bản). Đánh giá kết quả so sánh với hằng số sinh học trẻ em Việt Nam (trích dẫn từ [39]):

- Ure máu: bình thường < 8 mmol/l; Tăng mức độ trung bình từ 10-20 mmol/l; Tăng mức độ nặng >20 mmol/l.
- Creatinin máu: Sử dụng phương pháp động học Jaffe trên máy Olympus AU 480 (Olympus, Tokyo, Nhật Bản). Đánh giá: creatinin máu bình thường <100  $\mu\text{mol/l}$ , tăng là khi creatinin máu  $\geq 120-200 \mu\text{mol/l}$ , tăng cao là khi creatinin máu  $\geq 200 \mu\text{mol/l}$ .

- Protein máu toàn phần: giá trị bình thường là 60-80 g/l, xác định là giảm ở trẻ em khi protein máu <60 g/l. Chẩn đoán xác định HCTHTP khi protein máu toàn phần giảm ở ngưỡng thận hư  $\leq 56$  g/l.
- Albumin máu: giá trị bình thường là 30-50 g/l. Xác định giảm khi albumin <30 g/l. Chẩn đoán xác định HCTHTP khi albumin máu giảm ở ngưỡng thận hư là  $\leq 25$  g/l.
- Điện giải đồ: Sử dụng phương pháp chọn lọc ion trên máy Abbott C4000 (Mỹ). Đánh giá tình trạng rối loạn điện giải dựa vào:
  - Na<sup>+</sup>: Bình thường 135-145 mmol/l, tăng khi Na<sup>+</sup> > 150 mmol/l, giảm khi Na<sup>+</sup> < 130 mmol/l.
  - K<sup>+</sup>: Bình thường 3,5-5 mmol/l, tăng khi K<sup>+</sup> > 5,5 mmol/l, giảm khi K<sup>+</sup> < 3 mmol/l
  - Ca toàn phần: Định lượng bằng phương pháp so màu. Bình thường: 2,1-2,6 mmol/l, tăng khi Ca > 3 mmol/l, giảm khi Ca < 1,7 mmol/l.
  - Ca<sup>++</sup>: được hiệu chỉnh theo nồng độ albumin và protein máu toàn phần.
- Điện di protein máu: Định lượng các thành phần protein, albumin huyết tương bao gồm protein máu toàn phần, albumin,  $\alpha 1$  globulin,  $\alpha 2$  globulin,  $\beta$  globulin và  $\gamma$  globulin. Theo giá trị sinh học trẻ em Việt Nam bình thường thập kỷ 90 thế kỷ XX [45]. Bình thường: Protein máu toàn phần từ 60 - 80g/l, albumin máu chiếm khoảng 56% protein máu toàn phần, Globulin:  $\alpha 1 = 2,5 - 5,5\%$ ,  $\alpha 2 = 7 - 12\%$ ,  $\beta = 7 - 15\%$ ,  $\gamma = 11-21\%$ . Tỷ lệ albumin/globulin  $\geq 1$ . Chẩn đoán HCTHTP khi: Protein máu  $\leq 56$  g/l, albumin máu  $\leq 25$ g/l.

+ Xét nghiệm protein niệu 24 giờ: Thu thập nước tiểu 24 giờ để định lượng protein niệu 24 giờ [143]: Buổi sáng khi trẻ ngủ dậy khoảng 7 giờ sáng, cho trẻ đi tiểu và bỏ bãi nước tiểu đầu tiên này không hứng vào bô. Sau đó trong ngày, những lần đi tiểu sau đều hứng vào bô hoặc chai sạch cho đến 7 giờ sáng ngày hôm sau cho trẻ đi tiểu bãi cuối cùng vào bô hoặc chai thu thập nước tiểu 24

giờ, cuối cùng lắc đều và lấy 5ml nước tiểu để làm xét nghiệm định lượng protein niệu 24 giờ. Bảo quản nước tiểu 24 giờ bằng cách bảo quản lạnh (bảo quản trong tủ lạnh hoặc trong tủ đá) hoặc bằng dung dịch clorofor. Bảo quản nước tiểu 24 giờ bằng dung dịch clorofor: ước tính lượng nước tiểu 24 giờ, ngay sau khi trẻ đi tiểu bãi đầu tiên vào xô hoặc chai thu thập nước tiểu 24 giờ cho ngay dung dịch clorofor với liều 5ml clorofor/1 lít nước tiểu. Định lượng protein niệu 24 giờ bằng phương pháp so màu trên máy sinh hóa bán tự động BTS 330. *Đánh giá:* thiếu niệu khi số lượng nước tiểu 0,5-1 ml/ kg/ giờ, vô niệu khi số lượng nước tiểu < 0,5 ml/ kg/ giờ, đa niệu khi số lượng nước tiểu > 4ml/ kg/ giờ. Xét nghiệm định lượng protein niệu được quy đổi ra mg/ kg/ 24 giờ.

+ Xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu trên máy xét nghiệm nước tiểu tự động Auto - 100 giúp chẩn đoán nhiễm trùng tiết niệu hoặc đái máu [144], [145]:

- Chẩn đoán nhiễm trùng đường tiết niệu khi bệnh nhân đái Nitrit dương tính và/hoặc đái ra bạch cầu khi: 3 - 5 bạch cầu/vi trường (+); > 5 bạch cầu/ vi trường (++); > 10 bạch cầu/ vi trường (+++); > 20 bạch cầu/ vi trường (++++). Cấy nước tiểu nếu nghi ngờ có nhiễm trùng đường tiểu.
- Chẩn đoán đái máu vi thể khi có: 1-2 hồng cầu trong 1 vi trường là (+); Có > 3 hồng cầu trong 1 vi trường là (++); Có 4-5 hồng cầu trong 1 vi trường là (+++); Có 6-7 hồng cầu trong 1 vi trường là (++++).

+ Các thăm dò chẩn đoán hình ảnh: Chụp X-quang tim phổi, siêu âm ổ bụng, siêu âm tim để đánh giá tràn dịch các màng, hình thái kích thước thận.

+ Sinh thiết thận chẩn đoán mô bệnh học: bệnh nhân mắc HCTHTP phụ thuộc và kháng thuốc steroid có chỉ định, đủ điều kiện sinh thiết thận (không có nguy cơ tắc mạch, đồng ý cha mẹ và có sự hợp tác của trẻ) được chuyển viện đúng tuyến lên Bệnh viện Nhi Trung Ương và được sinh thiết thận tại khoa Thận lọc máu bệnh viện Nhi Trung Ương. Mẫu bệnh phẩm sau khi sinh thiết được gửi

đến khoa Giải phẫu bệnh, bệnh viện Nhi Trung ương do bác sĩ chuyên khoa giải phẫu bệnh đọc để phân loại mô bệnh học.

- Các thăm dò cận lâm sàng được tiến hành tại các phòng xét nghiệm của khoa huyết học, khoa sinh hóa, khoa vi sinh và khoa chẩn đoán hình ảnh của Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng.

Các chỉ số, biến số lâm sàng và cận lâm sàng của trẻ mắc HCTHTP thể phụ thuộc steroid được so sánh với nhóm kháng thuốc steroid từ đó đánh giá các đặc điểm và sự khác biệt các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng.

#### ***2.2.4.2. Cho mục tiêu 2: Kết quả điều trị hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em bằng cyclophosphamid tĩnh mạch phối hợp với prednisolon***

Tất cả bệnh nhân HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu được điều trị nội trú bằng phác đồ CPTM kết hợp prednisolon uống và đánh giá kết quả sau 4 tuần điều trị về mức độ thuyên giảm, sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, thời gian đạt được sự thuyên giảm, tổng liều tích lũy cyclophosphamid sau đợt điều trị. Sau khi ổn định ra viện, các bệnh nhân được quản lý, hẹn khám lại và theo dõi bằng hồ sơ điều trị ngoại trú.

**- Phác đồ điều trị HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid:** dựa theo phác đồ điều trị của Bệnh viện Nhi trung ương [146]:

Truyền dung dịch Ringerlactat 20 ml/kg, bắt đầu truyền trước khi truyền cyclophosphamid 2 giờ (*phòng biến chứng viêm bàng quang xuất huyết*).

Sau đó, truyền cyclophosphamid liều 10 mg/kg, pha với 100 ml dung dịch Glucose 5% truyền tĩnh mạch trong 1 giờ bằng 1 đường truyền khác sau khi truyền Ringerlactat 2 giờ, truyền 2 lần/tuần cho tới khi bệnh thuyên giảm (hết phù, protein niệu âm tính). Kết thúc truyền cyclophosphamid dùng Furosemid liều 1-2 mg/kg (TMC). Tổng liều cyclophosphamid không vượt quá



150 mg/kg cho cả đợt điều trị. Cyclophosphamid biệt dược là *Endoxan* lọ 200mg của hãng Baxter HealthCare (ASIA).

Kết hợp với uống prednisolon liều thấp 0,5 mg/kg/24 giờ.

Các bệnh nhân nghiên cứu đều chỉ được điều trị 1 đợt duy nhất cyclophosphamid và trước đó chưa được điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch khác ngoài steroid.

Theo dõi công thức máu 2 tuần/lần, nếu số lượng bạch cầu  $< 4 \text{ G/l}$  thì ngừng thuốc.

**- Đánh giá kết quả ban đầu sau 4 tuần điều trị:**

+ Đánh giá mức độ thuyên giảm trước và sau điều trị của 2 nhóm nghiên cứu: dựa vào lâm sàng và xét nghiệm protein niệu 24 giờ trước và sau điều trị, chia làm 3 mức độ:

- Thuyên giảm hoàn toàn: Lâm sàng trẻ hết phù, cân nặng giảm, protein niệu âm tính.
- Thuyên giảm một phần: Lâm sàng trẻ giảm phù, phù kín đáo hoặc hết phù, cân nặng giảm, protein niệu còn nhưng  $< 50 \text{ mg/kg/24 giờ}$ .
- Không thuyên giảm: Lâm sàng trẻ còn phù, cân nặng không giảm và/hoặc protein niệu còn  $\geq 50 \text{ mg/kg/ngày}$ .

+ Đánh giá thời gian đạt được sự thuyên giảm: số ngày nằm viện tính từ khi vào viện đến khi ổn định ra viện.

+ Đánh giá tổng liều tích lũy của cyclophosphamid sau đợt điều trị: tổng liều tích lũy theo cân nặng trong cả đợt điều trị cyclophosphamid.

+ Đánh giá hiệu quả về lâm sàng: sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị như: phù, tăng huyết áp, nhiễm trùng, tràn dịch đa màng và thiếu niệu.

+ Đánh giá hiệu quả về cận lâm sàng: sự thay đổi các triệu chứng cận lâm sàng trước và sau điều trị:

- Sự thay đổi của protein niệu 24 giờ.

- Sự thay đổi của xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu.
- Sự thay đổi về các chỉ số sinh hóa máu: protein máu toàn phần, albumin máu, cholesterol, triglycerid, HDL-C, LDL-C, ure, creatinin, GOT, GPT, điện giải đồ ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , Ca toàn phần,  $\text{Ca}^{++}$ ).
- Sự thay đổi về các chỉ số công thức máu: số lượng hồng cầu, huyết sắc tố, số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính, bạch cầu lympho và tiểu cầu.

**- Theo dõi lâu dài sau khi bệnh nhân ra viện:**

+ *Lập hồ sơ điều trị ngoại trú:* Tất cả bệnh nhân HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid được điều trị bằng CPTM kết hợp prednisolon sau khi ra viện được lập hồ sơ điều trị ngoại trú tại khoa Thận – máu – nội tiết bệnh viện Trẻ em Hải Phòng. Hồ sơ bao gồm các phần thủ tục hành chính, tiền sử bản thân, tiền sử gia đình, các yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh lý thận tiết niệu, phần khám lâm sàng và cận lâm sàng, tư vấn chế độ ăn và thuốc điều trị trong thời gian tối thiểu 12 tháng. Bệnh nhân được khám và hẹn khám lại trực tiếp bởi nghiên cứu sinh.

+ *Thời gian khám lại:* sau mỗi 2 - 4 tuần/ lần. Một vài bệnh nhân vì lý do nào đấy không đến khám hay đến không đều, được gọi đến khám lại hoặc nếu bệnh nhân không đến được thì qua thư, điện thoại báo cho chúng tôi biết diễn biến bệnh và quá trình điều trị tại nhà.

+ *Tiêu chí đánh giá sau 6 tháng, 12 tháng và 48 tháng:* tỷ lệ không tái phát (thuyên giảm tích lũy), tỷ lệ có xuất hiện tái phát (tái phát tích lũy), tác dụng phụ lâu dài của cyclophosphamid. Theo dõi tái phát dựa vào khám lâm sàng (phù, đi tiểu nước tiểu nhiều bọt lâu tan...) và làm xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu, định lượng protein niệu 24 giờ.

**- Một số biến chứng và tác dụng không mong muốn của thuốc và của bệnh:** nhiễm khuẩn (hô hấp, tiết niệu, phúc mạc, viêm mô tế bào...), tác dụng phụ của thuốc.

\* Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: sốt cao, rét run, ở trẻ sơ sinh có thể không sốt, đái ít, đái buốt hoặc đái nước tiểu đục như sữa. Xuất hiện hồng cầu niệu, bạch cầu niệu (2 lần bạch cầu niệu 2+), cấy nước tiểu giữa dòng có thể có vi khuẩn niệu dương tính, xét nghiệm máu có thể có bạch cầu máu tăng cao, CRP tăng...

\* Viêm phúc mạc tiên phát: bệnh nhân sốt, đau bụng, nôn, ỉa chảy, cảm ứng phúc mạc. Nước màng bụng đục như sữa, hoặc trong trường hợp hơi vẩn đục thì phản ứng Rivalta (+).

\* Viêm phổi: có biểu hiện của hội chứng hô hấp như ho, sốt, thở nhanh theo tuổi (2 tháng -12 tháng nhịp thở > 50 lần/phút, trên 12 tháng nhịp thở >40 lần/phút), rút lõm lồng ngực dương tính.

\* Viêm mô tế bào: có biểu hiện sưng nóng đỏ, đau tại chỗ trên vị trí nào đó của cơ thể có thể kèm theo sốt cao, rét run, bạch cầu, CPR máu tăng.

\* Hội chứng Cushing: Mặt tròn, mọc ria mép, rối loạn phân bố mỡ, xạm da, dạn da, rụng lông.

\* Viêm loét dạ dày – tá tràng: Đau bụng vùng thượng vị, ợ hơi ợ chua, nội soi dạ dày có hình ảnh viêm loét.

\* Tác dụng phụ của thuốc cyclophosphamid: rụng tóc, viêm bàng quang xuất huyết, sạm da đầu ngón tay, ngón chân, chán ăn, đau đầu chóng mặt, viêm kết mạc mắt, suy tim sung huyết; không dung nạp thuốc hoặc dị ứng thuốc, giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu. Ngừng thuốc khi bạch cầu <  $3.10^9$  bạch cầu/l, nhiễm trùng nặng,

***2.2.3.3. Cho mục tiêu 3: Mô tả sự biến đổi một số thông số miễn dịch trước và sau điều trị HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid bằng cyclophosphamid tĩnh mạch kết hợp với prednisolon***

Các xét nghiệm về miễn dịch bao gồm miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào được tiến hành 2 lần: lần 1 lúc bệnh nhân mới vào viện, chưa được điều trị bằng cyclophosphamid. Xét nghiệm lần 2 được tiến hành lúc bệnh nhân ổn định ra viện trung bình sau 4 tuần điều trị.

**- Mô tả sự biến đổi về miễn dịch dịch thể:**

+ *Quy trình xét nghiệm*: lấy máu buổi sáng, trẻ nhịn ăn ít nhất 8 giờ sau ăn, lấy 2ml máu tĩnh mạch bảo đảm quy trình vô trùng và kỹ thuật, bảo quản ở 0<sup>0</sup>- 4<sup>0</sup>c cho đến khi phân tích xét nghiệm, quay ly tâm để định lượng. Xét nghiệm định lượng các Immunoglobulin huyết thanh được thực hiện tại khoa sinh hóa Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng.

+ *Nguyên lý*: Định lượng các Immunoglobulin (Ig) huyết thanh (IgG, IgA, IgM) bằng phương pháp đo độ đục (Nephelometry method) trên máy sinh hóa tự động Abbott C4000 khi nhập viện và khi bệnh nhân ổn định ra viện trung bình sau 4 tuần điều trị. Kết quả được so sánh với giá trị bình thường về nồng độ các Ig huyết thanh theo lứa tuổi với cùng phương pháp (theo tác giả Rumeysa Olcay Bayram và CS, 2019. **Phụ lục 4**) [147].

+ *Tiêu chí đánh giá*: So sánh nồng độ IgA, IgM và IgG giữa 2 nhóm nghiên cứu khi nhập viện, khi ra viện và so sánh, đánh giá sự thay đổi về nồng độ các Ig trước và sau điều trị.

**- Mô tả sự biến đổi về miễn dịch tế bào**: xác định số lượng và tỷ lệ % tế bào lympho TCD3, TCD4+, TCD8+. So sánh số lượng và tỷ lệ % tế bào lympho TCD3, TCD4+, TCD8+ giữa 2 nhóm nghiên cứu và so sánh trước và sau điều trị.

+ *Nguyên lý*: Kháng nguyên CD3 là kháng nguyên lympho T chung. CD3 có trên bề mặt tất cả các tế bào lympho T. Kháng nguyên CD4 có trên bề mặt tế bào lympho T hỗ trợ, tế bào mono, và một số bạch cầu hạt hoạt hóa. Kháng nguyên CD8 có trên bề mặt các tế bào lympho T gây độc và lympho T ức chế. Do vậy, sử dụng kỹ thuật phân tích tế bào dòng chảy (Lympho T-CD3, -CD4, -CD8 enumeration by flow cytometry) dùng các kháng thể đơn dòng kháng CD3, CD4, CD8 có gắn màu huỳnh quang khác nhau có thể đồng thời phát hiện và xác định chính xác các dấu ấn trên bề mặt các tế bào lympho cũng như có

thể đếm được tỷ lệ phần trăm và số lượng tuyệt đối các tế bào lympho T-CD3, T-CD4, và T-CD8 trong mẫu bệnh phẩm.

+ *Quy trình xét nghiệm*: Tất cả đối tượng nghiên cứu được lấy 2ml máu ngoại biên chứa vào ống chuyên dụng chứa sẵn EDTA chống đông, đảm bảo không bị nhiễm bẩn và không bị lẫn các mẫu với nhau. Cách bảo quản mẫu máu: tại địa điểm lấy máu, mẫu máu được bảo quản trong điều kiện ngăn đá tủ lạnh dân dụng không quá 3 giờ, sau đó được vận chuyển đảm bảo nguyên tắc an toàn sinh học đến phòng xét nghiệm của khoa Miễn dịch dị ứng Viện huyết học truyền máu Trung Ương trong khoảng thời gian từ 6 – 8 giờ tính từ thời điểm lấy máu. Tại phòng xét nghiệm các mẫu máu được giữ lạnh cho đến khi được phân tích. Ống chứa máu phải có đầy đủ thông tin: mã bệnh nhân, họ tên, tuổi, ngày lấy mẫu. Thông tin về mẫu máu của bệnh nhân phải được lưu trong sổ với các thông tin: họ tên, tuổi, ngày lấy mẫu, tình trạng mẫu khi được bàn giao và khi sử dụng để đếm số lượng tế bào TCD3, TCD4 và TCD8.

Tại phòng xét nghiệm của khoa Miễn dịch dị ứng Viện Huyết học truyền máu Trung Ương, kỹ thuật viên và cử nhân đã được đào tạo thực hiện kỹ thuật. Lấy 100  $\mu$ l máu ngoại vi chống đông cho vào 1 ống phân tích tế bào dòng chảy đã ghi tên người bệnh. Thêm 20  $\mu$ l mỗi loại kháng thể CD45-PC5, CD3-ECD, CD4-PE, CD8-FITC. Trộn đều, ủ nhiệt độ phòng trong 20 phút, tránh ánh sáng. Thêm 2000  $\mu$ l dung dịch ly giải hồng cầu, ủ nhiệt độ phòng trong 10 phút. Ngay sau khi kết thúc bước ủ trên, thêm 100  $\mu$ l huyền dịch hạt tham chiếu, trộn đều và đem phân tích trên máy phân tích tế bào dòng chảy. Phân tích bằng chương trình đếm T-CD3\_T-CD4\_T-CD8 có sẵn trên máy phân tích tế bào dòng chảy (đã nhập liệu số lượng bạch cầu có trong mẫu và nồng độ hạt tham chiếu). Dựa trên kích thước, mật độ hạt nhân và màu huỳnh quang, mỗi quần thể tế bào riêng lẻ được xác định và định lượng. Đọc kết quả, đánh giá, kiểm tra chất lượng kết quả do chuyên gia PGS. TS. Lê Xuân Hải trưởng khoa Miễn dịch dị ứng thực hiện.

Nhận định kết quả: số lượng tuyệt đối và tỷ lệ % TCD4 được lấy từ quần thể tế bào lympho có CD3+CD4+, số lượng tuyệt đối và tỷ lệ % TCD8 được lấy từ quần thể tế bào lympho có CD3+CD8+.

Đánh giá kết quả được so sánh với giá trị bình thường về số lượng và tỷ lệ % các tế bào lympho T (TCD3+, TCD4+, TCD8+) ở trẻ em được phân loại theo nhóm tuổi với cùng phương pháp (theo tác giả F. Tosato và CS, 2015. **Phụ lục 4**) [148].

+ *Tiêu chí đánh giá*: So sánh số lượng và tỷ lệ % TCD3+, TCD4+ và TCD8+ giữa 2 nhóm nghiên cứu khi nhập viện, khi ra viện và so sánh, đánh giá sự thay đổi về nồng độ các loại tế bào lympho T trước và sau điều trị.

### **2.3. Công cụ thu thập thông tin và xử lý kết quả**

Thông tin nghiên cứu của mỗi bệnh nhân được thu thập vào một bệnh án riêng theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất, bệnh án xây dựng trên cơ sở bộ câu hỏi và các bảng kê các chỉ số cận lâm sàng. Trong thời gian điều trị, đối tượng nghiên cứu sẽ được khám lâm sàng hàng ngày, hỏi kỹ tiền sử, bệnh sử, theo dõi cân nặng, tình trạng phù, số lượng nước tiểu trong ngày, đo huyết áp. Ghi chép đánh giá các kết quả các xét nghiệm cũng như kết quả điều trị và diễn biến bệnh. Sau khi xuất viện tiếp tục được theo dõi định kỳ về lâm sàng, cân nặng, huyết áp, xét nghiệm nước tiểu theo lịch đến khám ngoại trú hàng tuần hoặc hàng tháng.

Sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện (thu thập bệnh nhân mắc HCTHTP nhập viện trong 36 tháng). Sử dụng phần mềm SPSS version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) để xử lý các kết quả thống kê.

Các số liệu được diễn tả dưới dạng các phân bố về tần số (frequency distributions) hoặc các tham số thống kê mô tả và được thể hiện dưới dạng tỷ lệ phần trăm, hoặc trị số trung bình  $\pm$  SD (SD: Standard Deviation) và trung vị (25<sup>th</sup> – 75<sup>th</sup>). Phân bố chuẩn được kiểm định bằng test kiểm định Kolmogorov-Smirnov khi cỡ mẫu lớn hơn 50 hoặc phép kiểm Shapiro-Wilk khi cỡ mẫu nhỏ

hơn 50. Phân phối được coi là chuẩn khi mức ý nghĩa (Sig.) lớn hơn 0,05. Test T được sử dụng để so sánh tần số của các biến số giữa các nhóm nghiên cứu. Đối với các biến liên tục có phân phối chuẩn, các giá trị trung bình được so sánh với nhau sử dụng test ANOVA khi so sánh nhiều giá trị trung bình, hoặc test T khi so sánh 2 giá trị trung bình. Đối với các biến liên tục không có phân phối chuẩn, các giá trị trung vị của 2 biến độc lập được so sánh với nhau sử dụng test Mann–Whitney U hoặc sử dụng test Wilcoxon Signed Ranks cho so sánh trung vị của 2 mẫu trước và sau điều trị. Giá trị  $p < 0,05$  được coi là khác nhau có ý nghĩa thống kê.

## **2.4. Các loại sai số và cách khắc phục**

### **2.4.1. Sai số mắc phải**

- Sai số trong quá trình lựa chọn bệnh nhân.
- Sai số trong quá trình tiến hành xét nghiệm và thí nghiệm: sai số hệ thống do máy móc hoặc do các loại test, kit. Sai số do người làm xét nghiệm hoặc thí nghiệm, do ảnh hưởng của môi trường tác động lên kết quả xét nghiệm.
- Sai số trong quá trình thu thập số liệu: Có thể gặp trong quá trình thăm khám bệnh nhân, phát hiện và ghi chép các biểu hiện lâm sàng. Sai số trong quá trình nhập liệu và phân tích số liệu.

### **2.4.2. Cách khắc phục sai số**

- Đối với sai số khi lựa chọn bệnh nhân: khắc phục bằng việc cố gắng lựa chọn các bệnh nhân có đặc điểm về tuổi giới tương đồng với nhau, lấy ngẫu nhiên đảm bảo khách quan, lấy trong khoảng thời gian xác định (trong 3 năm).
- Đối với sai số trong quá trình xét nghiệm: khắc phục bằng việc chuẩn hóa quy trình xét nghiệm, các bộ test, kit trước khi thực hiện. Đào tạo tập huấn cán bộ phòng xét nghiệm làm thành thạo các quy trình, chuẩn hóa các loại máy móc, trang thiết bị ngay trước khi thực hiện.

- Đối với sai số trong quá trình thu thập số liệu: làm sạch số liệu trước khi nhập, phiếu thu thập thông tin và bệnh án thống nhất.

- Nghiên cứu sinh trực tiếp thăm khám, điều trị, thu thập thông tin và theo dõi bệnh nhân nên hạn chế sai số này.

## **2.5. Đạo đức trong nghiên cứu**

Lợi ích đối với người bệnh: được cung cấp thêm các thông tin về lâm sàng, cận lâm sàng, nguyên nhân và hiệu quả của phương pháp điều trị là cơ sở đề tư vấn, tiên lượng tiến triển bệnh.

Lợi ích đối với khoa học: kết quả nghiên cứu sẽ là bằng chứng khoa học về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, hiệu quả của cyclophosphamid trong điều trị HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid (những thể khó điều trị) và bằng chứng về sự thay đổi các thông số MDDT và MDTB đóng góp cho việc giải thích cơ chế bệnh sinh của bệnh, theo dõi tiến triển và tiên lượng bệnh.

Giá trị đối với công tác đào tạo và thực hành lâm sàng: kết quả nghiên cứu sẽ giúp các bác sỹ lâm sàng có cơ sở đề tư vấn điều trị cũng như tiên lượng bệnh, làm cơ sở để các nhà lâm sàng cá thể hóa điều trị đối với từng bệnh nhân.

Sự chấp thuận: Đề tài đã thông qua và chấp thuận của Hội đồng bảo vệ đề cương Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, Hội đồng Y đức Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng. Có sự đồng ý của cha mẹ, người chăm sóc đối tượng nghiên cứu, được giải thích, tư vấn và cam kết tự nguyện tham gia nghiên cứu bằng văn bản.

Mức độ rủi ro: đây là nghiên cứu can thiệp, các xét nghiệm được thực hiện đều là xét nghiệm thường quy cho bệnh nhân HCTHTP được bảo hiểm chi trả hoàn toàn, chi phí xét nghiệm MDTB được cấp kinh phí từ đề tài cấp thành phố của Sở khoa học và công nghệ thành phố Hải Phòng.

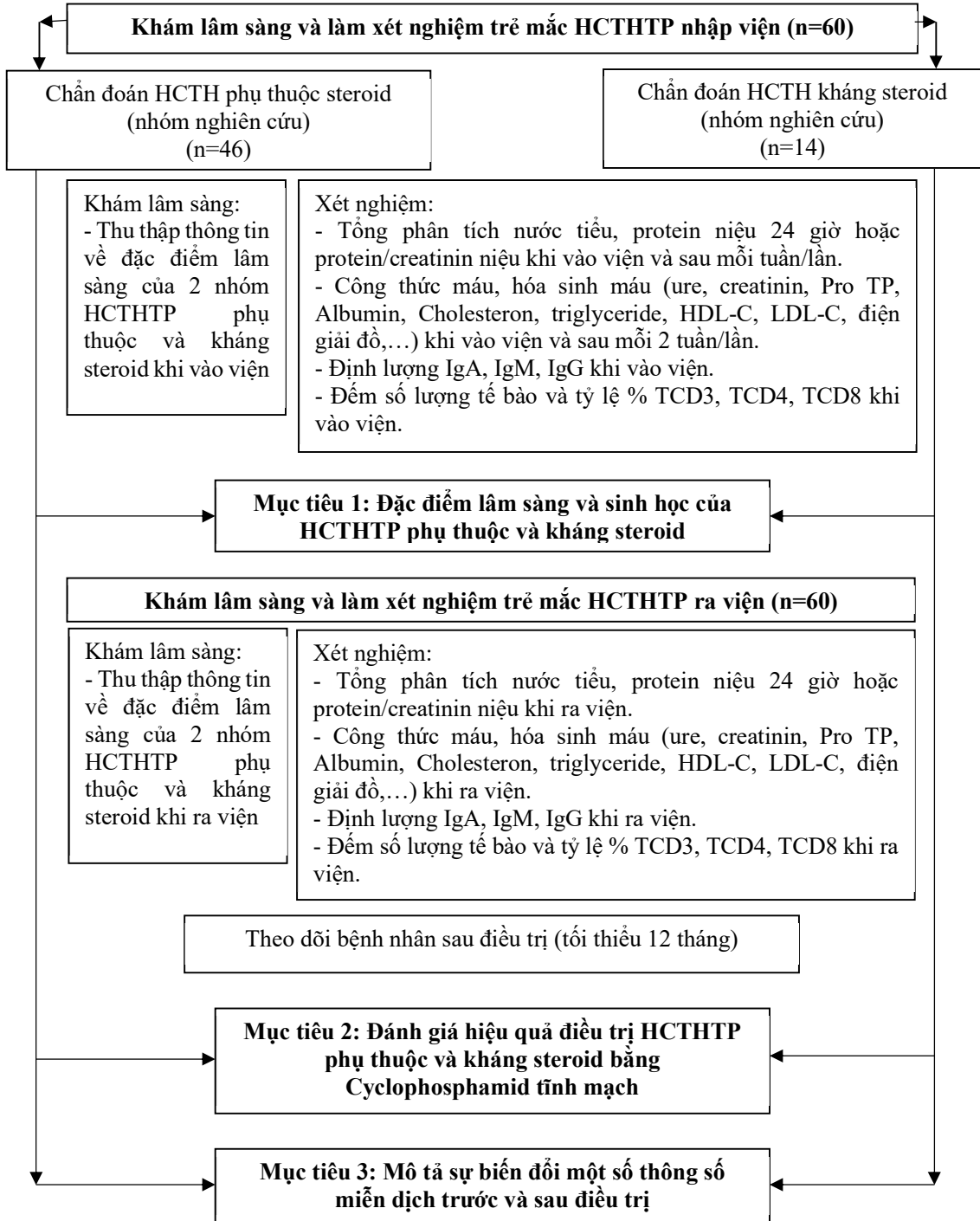
Kết quả nghiên cứu sự biến đổi MDTB được sử dụng trong nghiên cứu đã được thông qua tại Hội đồng đánh giá, nghiệm thu đề tài cấp thành phố Hải Phòng mã số ĐT.YD.2016.738. Có sự chấp thuận của ban chủ nhiệm đề tài khi



sử dụng kết quả phân tích sự biến đổi MDTB. Người thực hiện nghiên cứu là một trong 2 chủ nhiệm đề tài ĐT.YD.2016.738, cùng tham gia nghiên cứu phân tích sự thay đổi MDTB và trực tiếp khám bệnh, thu thập số liệu, điều trị và theo dõi trên đối tượng nghiên cứu.

## **2.6. Sơ đồ nghiên cứu**

- Nghiên cứu được thực hiện theo sơ đồ 2.1 (*dưới đây*):



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

### Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu từ 2014 đến 2018, chúng tôi đã thu thập được 60 bệnh nhân, trong đó có 46 bệnh nhân hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc và 14 bệnh nhân hội chứng thận hư tiên phát thể kháng thuốc steroid có đủ tiêu chuẩn nghiên cứu và kết quả như sau

#### 3.1. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và sinh học của hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc và kháng steroid

##### 3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

- Tuổi vào nhập viện trung bình của trẻ mắc HCTHTP là  $8,5 \pm 4,3$  tuổi, nhỏ nhất là 1 tuổi, lớn nhất là 16 tuổi.
- Tuổi khởi phát bệnh trung bình của bệnh nhân là  $6,7 \pm 4,1$  tuổi, nhỏ nhất là 9 tháng tuổi, lớn nhất là 15 tuổi.
- Thời gian mắc bệnh trung bình từ khi khởi phát bệnh tính đến thời điểm nghiên cứu là  $1,8 \pm 1,7$  năm. Thời gian theo dõi trung bình là  $2,9 \pm 1,2$  năm.
- Khi kết thúc nghiên cứu không có trường hợp bệnh nhân nào bị tử vong, có 1 bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, 1 bệnh nhân suy thận mạn, tất cả bệnh nhân suy thận đều thuộc nhóm kháng thuốc steroid.

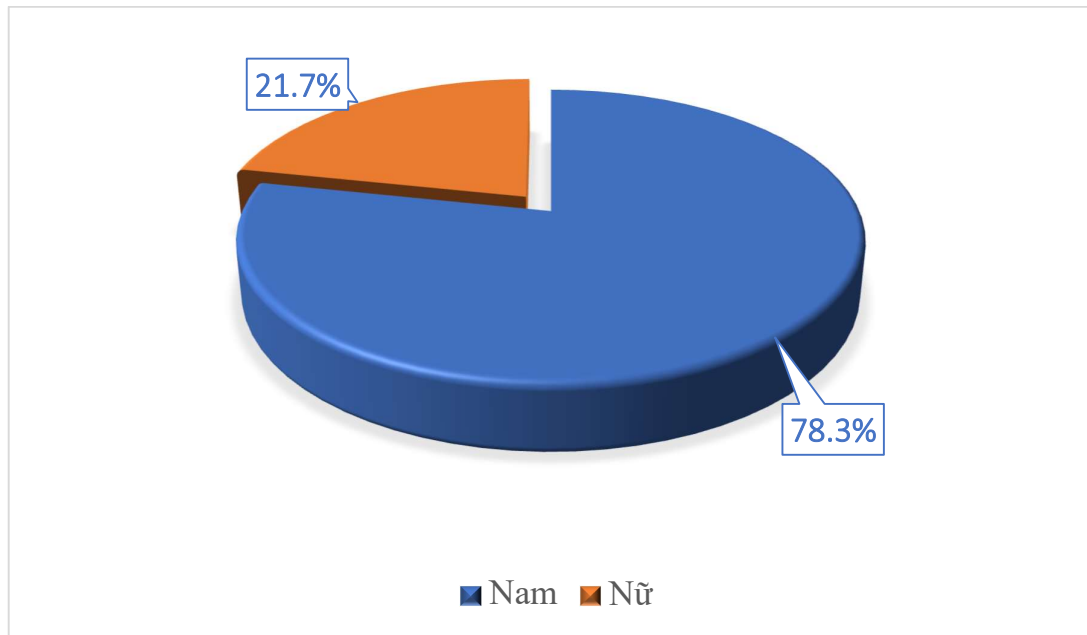
**Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi của đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm tuổi (năm)	Nhóm I <sup>1</sup>	Nhóm II <sup>2</sup>	Sự khác biệt <sup>1-2</sup> ( <i>G/I</i> )	p
	$\bar{X} \pm SD$ (n = 46)	$\bar{X} \pm SD$ (n = 14)		
Tuổi nhập viện	$8,1 \pm 4,3$	$10,0 \pm 4,2$	1,9	>0,05
Tuổi khởi phát bệnh	$6,3 \pm 4,0$	$8,0 \pm 4,4$	1,7	>0,05

*Trung bình  $\pm$  SD, test T*

**Nhận xét:** Tuổi nhập viện trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $8,5 \pm 4,3$  tuổi, tuổi vào viện trung bình của nhóm kháng thuốc steroid là  $10 \pm 4,2$  (tuổi)

trong khi nhóm phụ thuộc steroid là  $8,1 \pm 4,3$  (tuổi). Tuổi khởi phát bệnh trung bình của nhóm kháng thuốc steroid là  $8,0 \pm 4,4$  (tuổi) cao hơn so với nhóm phụ thuộc steroid là  $6,3 \pm 4,0$  (tuổi). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi nhập viện và tuổi khởi phát bệnh trung bình giữa 2 nhóm nghiên cứu,  $p > 0,05$ .



**Hình 3.1. Phân bố về giới của đối tượng nghiên cứu  
(n = 60)**

**Nhận xét:** HCTHTP hay gặp nhiều hơn ở trẻ trai chiếm tỷ lệ 78,3% so với trẻ gái là 21,7%. Tỷ lệ nam:nữ là 3,6:1.

**Bảng 3.2. So sánh đặc điểm về giới của đối tượng nghiên cứu**

Giới	Nhóm I (n = 46)	Nhóm II (n = 14)	Chung (n = 60)	p
Trẻ trai	38(82,6)	9(64,3)	47(78,3)	
Trẻ gái	8(17,4)	5(35,7)	13(21,7)	>0,05
<b>Tổng</b>	46(76,7)	14(23,3)	60(100,0)	

*n(%), test  $\chi^2$*

**Nhận xét:** Tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ trai gặp nhiều hơn so với trẻ gái ở cả 2 nhóm nghiên cứu. Không có sự khác biệt về phân bố giới giữa 2 nhóm HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.3. Đặc điểm địa dư, thời gian mắc bệnh và số lần tái phát bệnh**

Đặc điểm	Nhóm I (n = 46)	Nhóm II (n = 14)	p
Địa dư % (Thành thị : Nông thôn) <sup>‡</sup>	41,3:58,7	28,6:71,4	>0,05
TG mắc bệnh đến thời điểm NC (năm) <sup>†</sup>	1,7 ± 1,6	2,0 ± 2,2	>0,05
Số lần tái phát tính đến thời điểm NC <sup>†</sup>	3,6 ± 1,9	4,1 ± 4,9	>0,05

<sup>‡</sup> Tỷ lệ %, test  $\chi^2$ ; <sup>†</sup> Trung bình ± SD, test T

TG: thời gian, NC: nghiên cứu.

**Nhận xét:** Tỷ lệ trẻ mắc bệnh sống ở nông thôn nhiều hơn thành thị 2,5 lần ở nhóm kháng và 1,4 lần ở nhóm phụ thuộc steroid. Sự khác biệt về địa dư giữa 2 nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

Thời gian từ khi khởi phát bệnh đến thời điểm nghiên cứu trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $1,8 \pm 1,7$  năm. Số lần tái phát trung bình tính đến thời điểm nghiên cứu của đối tượng nghiên cứu là  $3,7 \pm 2,9$  lần. Không có sự khác biệt về thời gian mắc bệnh và số lần tái phát tính đến thời điểm nghiên cứu giữa 2 nhóm HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid,  $p > 0,05$ .

### 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và sinh học chủ yếu của đối tượng nghiên cứu khi nhập viện

#### 3.1.2.1. Đặc điểm lâm sàng khi vào viện của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.4. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo thể bệnh**

Thể lâm sàng	Nhóm I	Nhóm II	p (test $\chi^2$ )
	n(%)	n(%)	
Đơn thuần	34(73,9)	4(28,6)	<0,01
Không đơn thuần	12(26,1)	10(71,4)	
<b>Tổng</b>	46(76,7)	14(23,3)	

*n(%)*, test  $\chi^2$

**Nhận xét:** Hầu hết hội chứng thận hư tiên phát ở trẻ em là đơn thuần (63,3%). Sự khác biệt về thể bệnh giữa 2 nhóm nghiên cứu có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

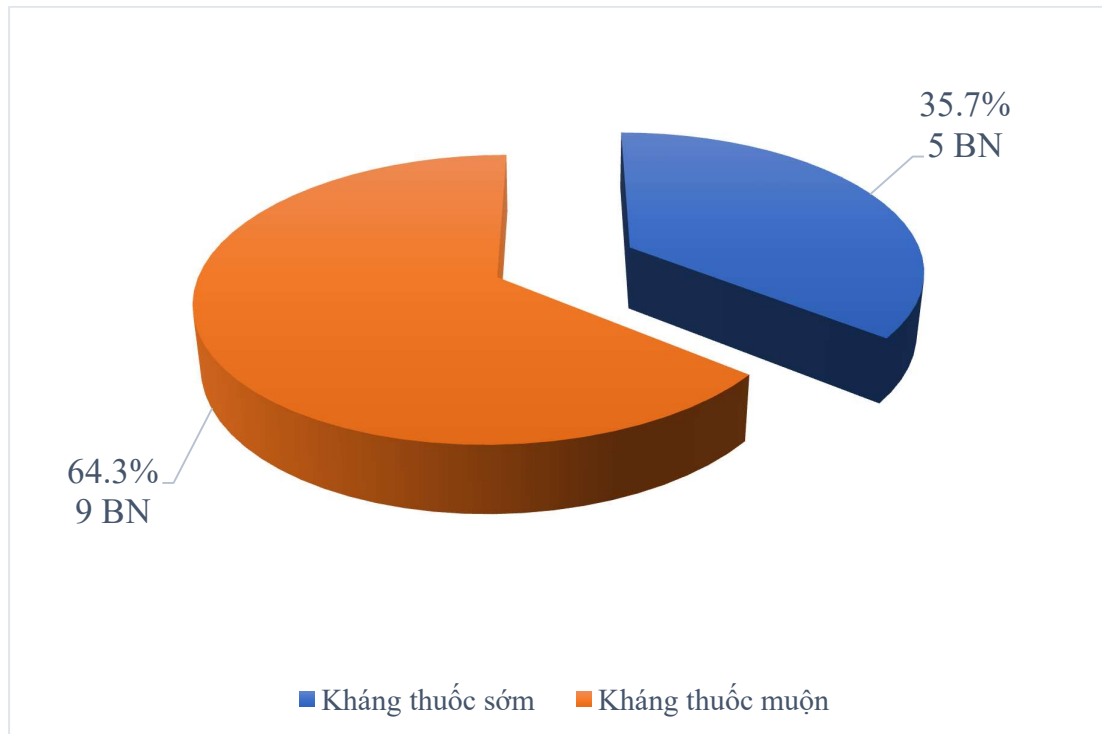
**Bảng 3.5. Biểu hiện lâm sàng khi vào viện của đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm lâm sàng	Nhóm I (n = 46)	Nhóm II (n = 14)	p (test $\chi^2$ )
<b>Mức độ phù<sup>‡</sup></b>			
Nặng	14(30,4)	7(50,0)	>0,05
Vừa	26(56,5)	5(35,7)	
Nhẹ	6(13,0)	2(14,3)	
Tràn dịch đa màng <sup>‡</sup>	8(17,4)	4(28,6)	>0,05
Tăng huyết áp <sup>‡</sup>	4(8,7)	7(50,0)	<0,01
Nhiễm trùng <sup>‡</sup>	12(26,1)	2(14,3)	>0,05
Thiếu niệu <sup>‡</sup>	19(41,3)	5(35,7)	>0,05

<sup>‡</sup>*n(%)*, test  $\chi^2$

**Nhận xét:** 100% bệnh nhân vào viện đều có biểu hiện phù. Chủ yếu là phù vừa (51,7%) và phù nặng (35%). 40% số trẻ vào viện có thiếu niệu, 20% có tràn

dịch đa màng. 18,3% số trẻ vào viện có tăng huyết áp. Biểu hiện tăng huyết áp chủ yếu gặp ở nhóm không đơn thuần chiếm 44,4%, nhóm đơn thuần là 7,1%. Có 23,3% trẻ vào viện có biểu hiện nhiễm trùng (chủ yếu là nhiễm trùng đường hô hấp trên). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về triệu chứng lâm sàng khi nhập viện giữa 2 nhóm nghiên cứu,  $p > 0,05$ .



**Hình 3.2. Tính chất kháng thuốc của nhóm kháng thuốc steroid  
(n = 14)**

**Nhận xét:** Trong nhóm HCTHTP thể kháng thuốc steroid, tỷ lệ kháng thuốc sớm là 35,7%, tỷ lệ kháng thuốc muộn là 64,3%.

### 3.1.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng khi vào viện của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.6. Đặc điểm xét nghiệm nước tiểu và protein niệu 24 giờ**

Xét nghiệm nước tiểu	Nhóm I (n = 46)	Nhóm II (n = 14)	Chung (n = 60)	P
Protein niệu 24h (mg/kg/24h)**	126,4 (77,6-193,4)	183,9 (86,4-270,1)	136,2 (79,4-232,0)	>0,05
<b>Tổng phân tích nước tiểu</b>				
Protein niệu <sup>‡</sup>	46(100,0)	14(100,0)	60(100,0)	-
Hồng cầu niệu <sup>‡</sup>	9(19,6)	4(28,6)	13(21,7)	>0,05
Bạch cầu niệu <sup>‡</sup>	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	-

\*\* Trung vị(25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>), test Mann-Whitney;

<sup>‡</sup> n(%), test  $\chi^2$

**Nhận xét:** Nồng độ protein niệu 24 giờ trung vị của đối tượng nghiên cứu khi nhập viện tăng rất cao ở cả 2 nhóm nghiên cứu. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm, p>0,05.

**Bảng 3.7. Đặc điểm protein máu toàn phần và albumin máu**

Protein huyết thanh	Nhóm I	Nhóm II	P (test T)
	$\bar{X} \pm SD$ (n = 46)	$\bar{X} \pm SD$ (n = 14)	
Protein TP (g/L)	50,2 ± 8,7	49,5 ± 9,1	>0,05
Albumin (g/L)	23,2 ± 7,8	23,2 ± 8,3	>0,05

Trung bình ± SD, test T

**Nhận xét:** Khi nhập viện, nồng độ protein máu toàn phần và albumin máu của cả 2 nhóm đều giảm nặng dưới ngưỡng thận hư. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu về nồng độ protein máu toàn phần và albumin máu khi nhập viện, p>0,05.



**Bảng 3.8. Đặc điểm điện di protein máu**

Điện di protein huyết thanh	Nhóm I	Nhóm II	P (test T)
	$\bar{X} \pm SD$ (n = 46)	$\bar{X} \pm SD$ (n = 14)	
Protein TP (g/L)	50,9 ± 9,1	52,7 ± 10,9	>0,05
Albumin (%)	46,5 ± 7,9	47,9 ± 8,7	>0,05
α1 Globulin (%)	3,9 ± 1,3	3,9 ± 0,6	>0,05
α2 Globulin (%)	19,3 ± 6,1	18,4 ± 7,2	>0,05
β Globulin (%)	12,3 ± 3,8	11,4 ± 1,3	>0,05
γ Globulin (%)	18,0 ± 2,6	18,4 ± 1,6	>0,05

Trung bình ± SD, test T

**Nhận xét:** Khi vào viện, nồng độ protein máu toàn phần giảm nặng ( $51,4 \pm 9,6$  g/l), albumin huyết thanh giảm, α2 Globulin tăng, tỷ lệ A/G đảo ngược <1. Không có sự khác biệt về sự thay đổi của điện di protein huyết thanh ở 2 nhóm nghiên cứu,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.9. Đặc điểm điện giải đồ huyết thanh**

Đặc điểm điện giải đồ	Nhóm I (n = 46)	Nhóm II (n = 14)	p
Natri †	138,3 ± 3,3	139,5 ± 2,9	>0,05
Kali †	3,9 ± 0,4	3,8 ± 0,4	>0,05
Clo †	105,1 ± 3,6	106,8 ± 3,3	>0,05
Canxi †	2,0 ± 0,2	2,1 ± 0,3	>0,05
Ca <sup>++</sup> †	1,02 ± 0,09	1,03 ± 0,09	>0,05

† Trung bình ± SD, test T

**Nhận xét:**

Kết quả nghiên cứu về điện giải đồ khi nhập viện của 2 nhóm không thấy có sự thay đổi đáng kể nào. Không thấy có sự khác biệt khi so sánh giữa 2 nhóm

ngiên cứu về nồng độ các chất điện giải và nồng độ calci ion hóa trong máu,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.10. Đặc điểm xét nghiệm ure, creatinine và lipid máu**

<b>Đặc điểm</b>	<b>Nhóm I (n = 46)</b>	<b>Nhóm II (n = 14)</b>	<b>p</b>
Ure (mmol/l)**	4,7(3,7-5,7)	4,2(3,9-6,4)	>0,05
Creatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )**	39,5(36,8-47,3)	41,0(37,3-53,0)	>0,05
<b>Lipid máu (mmol/L)</b>			
Cholesterol TP <sup>†</sup>	9,5 ± 3,7	9,8 ± 3,5	>0,05
Triglycerid**	2,2(1,5-3,9)	2,5(2,0-4,3)	>0,05
HDL-C**	1,4(1,2-1,5)	1,4(1,2-1,5)	>0,05
LDL-C <sup>†</sup>	5,3 ± 2,3	6,9 ± 3,1	>0,05

<sup>†</sup> Trung bình ± SD, test T; \*\* Trung vị(25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>), test Mann-Whitney

#### **Nhận xét:**

Khi nhập viện, nồng độ ure, creatinin máu của 2 nhóm nghiên cứu đều trong giới hạn bình thường. Không khác biệt giữa 2 nhóm,  $p > 0,05$ .

Nồng độ cholesterol huyết thanh tăng cao ( $9,3 \pm 3,7$  mmol/L), nồng độ triglycerid huyết thanh tăng ( $2,1(1,6-3,3)$  mmol/L), nồng độ LDL-Cholesterol huyết thanh trung bình tăng ( $5,8 \pm 2,7$  mmol/L). Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu về nồng độ lipid máu khi vào viện,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.11. Đặc điểm xét nghiệm huyết học**

<b>Xét nghiệm huyết học</b>	<b>Nhóm I (n = 46)</b>	<b>Nhóm II (n = 14)</b>	<b>p</b>
Số lượng HC (T/l) <sup>†</sup>	5,2 ± 0,6	4,9 ± 0,4	>0,05
Hemoglobin (g/L) <sup>†</sup>	141,8 ± 15,9	140,9 ± 8,5	>0,05
Số lượng BC (G/l) <sup>†</sup>	11,7 ± 4,3	9,6 ± 3,0	>0,05
BC ĐNTT (%) <sup>†</sup>	60,4 ± 18,1	62,0 ± 15,8	>0,05
BC lympho (%) <sup>†</sup>	30,2 ± 15,2	29,7 ± 13,1	>0,05
Số lượng TC <sup>†</sup>	380,4 ± 115,4	368,9 ± 131,7	>0,05

<sup>†</sup> Trung bình ± SD, test T

HC: hồng cầu, BC: bạch cầu, BC ĐNTT: bạch cầu đa nhân trung tính, TC: tiểu cầu.

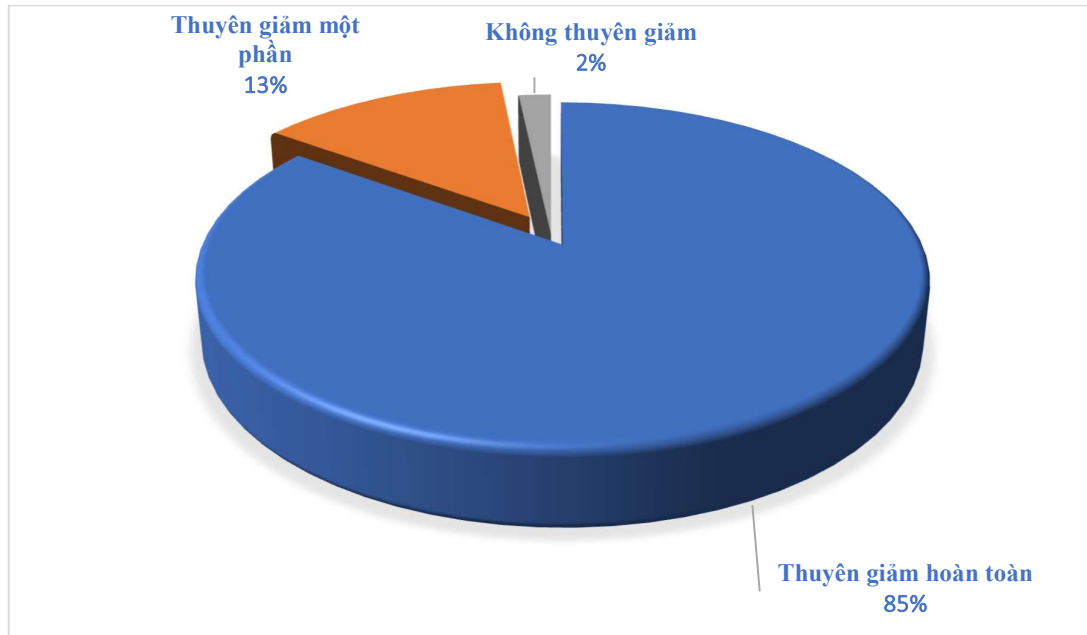
**Nhận xét:** Kết quả xét nghiệm huyết học tại thời điểm nhập viện của 2 nhóm nghiên cứu hầu hết bệnh nhân có công thức máu bình thường và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đặc điểm huyết học giữa 2 nhóm HCTHTP thể phụ thuộc và thể kháng steroid,  $p > 0,05$ .

**- Xét nghiệm giải phẫu mô bệnh học:**

Trong số 60 trẻ mắc HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid chúng tôi chỉ sinh thiết thận làm xét nghiệm mô bệnh học được 4 bệnh nhân (do cha mẹ trẻ không đồng ý hoặc không có sự hợp tác của trẻ). Kết quả sinh thiết thận: 1 bệnh nhân tổn thương cầu thận thay đổi tối thiểu, 1 bệnh nhân tổn thương cầu thận xơ cứng ổ hoặc từng phần, 2 bệnh nhân viêm cầu thận màng. Tại thời điểm nghiên cứu kết thúc chúng tôi không ghi nhận được trường hợp nào tử vong nhưng có 2 trường hợp có biểu hiện suy thận mạn và cả 2 trường hợp này đều thuộc nhóm kháng steroid.

### 3.2. Kết quả điều trị hội chứng thận hư tiên phát phụ thuộc và kháng steroid bằng cyclophosphamid tĩnh mạch phối hợp với prednisolon

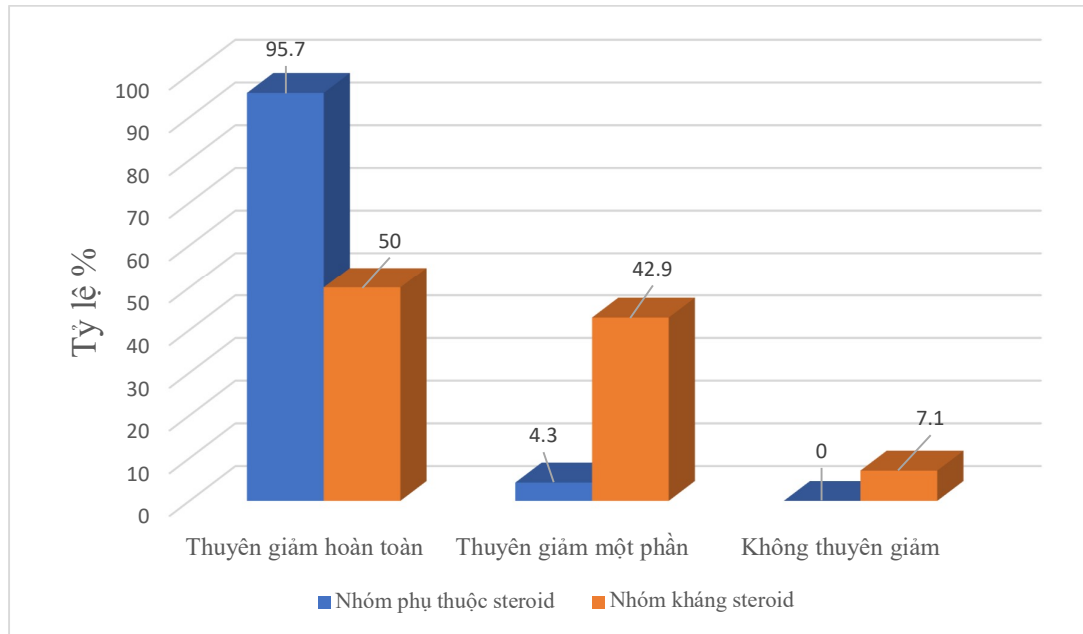
#### 3.2.1. Kết quả điều trị ban đầu



**Hình 3.3. Mức độ thuyên giảm của đối tượng nghiên cứu sau điều trị (n = 60)**

#### **Nhận xét:**

Sau điều trị, hầu hết trẻ đạt được sự thuyên giảm hoàn toàn chiếm 85,0% , thuyên giảm một phần là 13,3% và chỉ có 1 trường hợp không thuyên giảm chiếm tỷ lệ 1,7%.



**Hình 3.4. So sánh mức độ thuyên giảm sau điều trị của 2 nhóm nghiên cứu (n = 60)**

**Nhận xét:**

95,7% bệnh nhân nhóm phụ thuộc steroid đạt được sự thuyên giảm hoàn toàn sau điều trị. Ở nhóm kháng steroid, có 50% thuyên giảm hoàn toàn, 42,9% thuyên giảm 1 phần và chỉ có 1 trường hợp không thuyên giảm chiếm 7,1%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ thuyên giảm giữa 2 nhóm HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid,  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.12. Thời gian nằm viện và tổng liều tích lũy cyclophosphamid sau đợt điều trị**

<b>Xét nghiệm huyết học</b>	<b>Nhóm I (n = 46)</b>	<b>Nhóm II (n = 14)</b>	<b>Chung (n = 60)</b>	<b>p</b>
Thời gian nằm viện (ngày) **	12,0 (10,0-15,0)	18,0 (13,5-25,25)	13,0 (10,0-16,0)	0,004
Liều tích lũy CP (mg/kg/đợt DT)†	22,09±12,31	47,53±30,31	28,03±20,87	<0,01

\*\* Trung vị(25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>), test Mann-Whitney

† Trung bình ± SD, test T

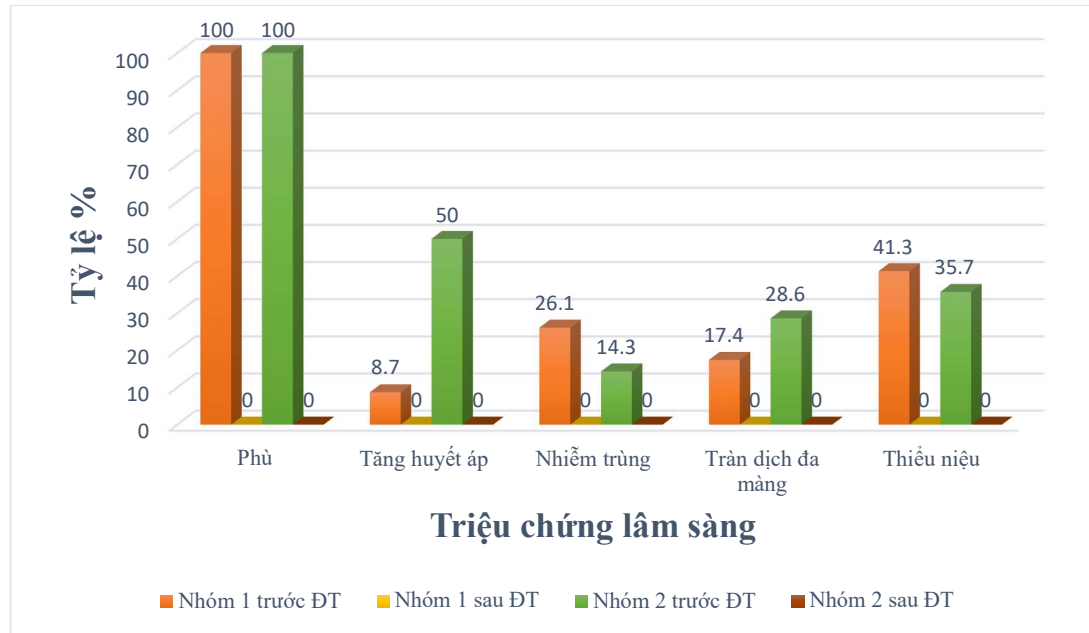
DT: điều trị, CP: cyclophosphamid

**Nhận xét:**

Thời gian điều trị trung vị(25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>) là 13,0(10,0-16,0) ngày. Nhóm kháng steroid có thời gian điều trị dài ngày hơn so với nhóm phụ thuộc steroid. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p = 0,004.

Tổng liều cyclophosphamid tích lũy của nhóm phụ thuộc steroid (22,09 ± 12,31 mg/kg/đợt điều trị) thấp hơn nhóm kháng steroid (47,53 ± 30,31 mg/kg/đợt điều trị). Có sự khác biệt đáng kể về tổng liều cyclophosphamid tích lũy trung bình giữa 2 nhóm nghiên cứu, p<0,01.

### 3.2.2. Hiệu quả về lâm sàng sau điều trị



ĐT: điều trị

**Hình 3.5. Sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị  
(n = 60)**

#### Nhận xét:

Sau điều trị CPTM các triệu chứng lâm sàng đều cải thiện tốt. Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều hết phù, tiểu bình thường, không còn biểu hiện tràn dịch đa màng, hay tăng huyết áp, hay nhiễm trùng. Sự thay đổi về các triệu chứng lâm sàng ở cả 2 nhóm HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid đều có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,001$ .

### 3.2.3. Hiệu quả về cận lâm sàng sau điều trị

#### 3.2.3.1. Sự thay đổi về nước tiểu và protein niệu 24 giờ trước và sau điều trị

**Bảng 3.13. Sự thay đổi của protein niệu (mg/kg/24 giờ)**

Thời điểm	Nhóm I	Nhóm II	p <sup>a</sup>
	(n = 46)	(n = 14)	
Trước ĐT (T0)**	126,4 (77,6-193,4)	183,9 (86,4-270,1)	>0,05
Sau ĐT (T4)**	0(0-0)	0(0-38,1)	<0,001
Thay đổi  T4-T0 **	126,4 (77,6-193,4)	135,1 (57,5-270,1)	>0,05
<b>p<sup>b</sup></b>	<0,001	=0,001	

\*\* Trung vị(25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>), p<sup>a</sup> Mann-Whitney test, p<sup>b</sup> Wilcoxon Signed Ranks test.

ĐT: điều trị, T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần.

**Nhận xét:** Khi vào viện, cả 2 nhóm nghiên cứu đều có nồng độ protein niệu 24 giờ trung vị tăng rất cao. Sau điều trị, tất cả bệnh nhân steroid protein niệu 24 giờ của nhóm phụ thuộc đều âm tính, nhóm kháng steroid có 8/14 bệnh nhân protein niệu 24 giờ âm tính. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa protein niệu 24 giờ sau điều trị giữa 2 nhóm nghiên cứu, p<0,001.

Sự thay đổi nồng độ protein niệu 24 giờ trước và sau điều trị của 2 nhóm nghiên cứu đều có ý nghĩa thống kê, p<0,001.



### 3.2.3.2. Sự thay đổi về các chỉ số sinh hóa máu trước và sau điều trị

**Bảng 3.14. Sự thay đổi về protein máu toàn phần và albumin máu**

Thời điểm	Nhóm I <sup>1</sup>	Nhóm II <sup>2</sup>	Sự khác biệt <sup>1-2</sup> (g/L)	P (test T)
	$\bar{X} \pm SD$ (n = 46)	$\bar{X} \pm SD$ (n = 14)		
<b>Protein TP (g/L)</b>				
Trước ĐT(T0)	50,4 ± 8,7	49,5 ± 9,1	0,68	>0,05
Sau ĐT (T4)	57,8 ± 6,2	57,8 ± 8,7	0,06	>0,05
Thay đổi  T0-T4  (Trung bình)	7,36	8,36	1,0	>0,05
<b>p*</b>	<0,001	<0,001		
<b>Albumin (g/L)</b>				
Trước ĐT(T0)	23,4 ± 7,8	23,2 ± 8,3	0,008	>0,05
Sau ĐT (T4)	30,4 ± 6,1	31,6 ± 6,5	1,18	>0,05
Thay đổi  T0-T4  (Trung bình)	7,0	8,36	1,36	>0,05
<b>p*</b>	<0,001	0,002		

ĐT: điều trị, T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần.

p\*: so sánh trước và sau điều trị.

**Nhận xét:** Trước điều trị, nồng độ protein máu toàn phần và albumin máu trung bình giảm nặng dưới ngưỡng thận hư (<56g/l) ở cả 2 nhóm nghiên cứu. Sau điều trị, nồng độ protein toàn phần và albumin máu của 2 nhóm nghiên cứu đều tăng lên dần trở về giá trị bình thường. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ protein toàn phần và albumin máu trung bình trước và sau điều trị giữa 2 nhóm nghiên cứu, p>0,05.

Sự thay đổi về nồng độ protein máu toàn phần và albumin máu trung bình trước và sau điều trị của 2 nhóm nghiên cứu có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,001$ . Nhóm phụ thuộc steroid có nồng độ protein máu toàn phần tăng trung bình 7,36 g/l, nồng độ albumin máu tăng trung bình 7,0 g/l. Nhóm kháng steroid có nồng độ protein máu toàn phần tăng trung bình 8,36 g/l, nồng độ albumin máu tăng trung bình 8,36 g/l.

**Bảng 3.15. Nồng độ cholesterol máu (mmol/L) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

Thời điểm	Nhóm I <sup>1</sup>	Nhóm II <sup>2</sup>	Sự khác biệt <sup>1-2</sup> (mmol/L)	P (test T)
	$\bar{X} \pm SD$ (n = 46)	$\bar{X} \pm SD$ (n = 14)		
Trước ĐT(T0)	9,9 ± 3,4	9,7 ± 3,6	0,23	>0,05
Sau ĐT (T4)	7,3 ± 2,2	7,1 ± 2,0	0,46	>0,05
Thay đổi  T0-T4  (Trung bình)	2,59	2,65	0,06	>0,05
<b>p</b>	<0,001	<0,05		

*ĐT: điều trị, T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần.*

*p\*: so sánh trước và sau điều trị.*

**Nhận xét:** Trước điều trị, nồng độ cholesterol máu trung bình ở cả 2 nhóm đều tăng cao. Sau điều trị, nồng độ cholesterol máu trung bình đều giảm xuống đáng kể ở cả 2 nhóm nghiên cứu tuy nhiên vẫn còn ở mức cao. Sự thay đổi về nồng độ cholesterol máu trung bình trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm nghiên cứu,  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.16. Nồng độ triglycerid máu (mmol/L) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

Thời điểm	Nhóm I	Nhóm II	p <sup>a</sup>
	(n = 46)	(n = 14)	
Trước ĐT (T0)**	2,2 (1,49-3,85)	2,49 (2,03-4,32)	>0,05
Sau ĐT (T4)**	1,85 (1,31-2,2)	1,85 (1,27-2,55)	>0,05
Thay đổi  T4-T0 **	1,03 (0,52-2,35)	1,92 (0,61-2,69)	>0,05
<b>p<sup>b</sup></b>	<0,001	0,008	

\*\* Trung vị(25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>), p<sup>a</sup> Mann-Whitney test, p<sup>b</sup> Wilcoxon Signed Ranks test

ĐT: điều trị, T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần.

**Nhận xét:** Trước điều trị, nồng độ triglycerid máu trung vị đều tăng cao ở cả 2 nhóm nghiên cứu. Sau điều trị, nồng độ triglycerid trung vị ở cả 2 nhóm nghiên cứu đều có xu hướng giảm và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ triglycerid giữa 2 nhóm trước và sau điều trị (p>0,05).

**Bảng 3.17. Nồng độ HDL – C máu (mmol/L) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

Thời điểm	Nhóm I	Nhóm II	p <sup>a</sup>
	(n = 46)	(n = 14)	
Trước ĐT (T0)**	1,4(1,2-1,5)	1,4(1,2-1,5)	>0,05
Sau ĐT (T4)**	1,4(1,3-1,5)	1,4(1,2-1,5)	>0,05
Thay đổi  T4-T0 **	0,1	0,0	>0,05
p <sup>b</sup>	<0,05	>0,05	

\*\* Trung vị(25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>), p<sup>a</sup> Mann-Whitney test, p<sup>b</sup> Wilcoxon Signed Ranks test

ĐT: điều trị, T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần.

**Nhận xét:**

Sau điều trị 4 tuần, nồng độ HDL-C máu trung bình có xu hướng tăng nhẹ ở 2 nhóm nghiên cứu. Không có sự khác biệt về nồng độ HDL-C trung vị giữa 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị (p>0,05).

Khi so sánh sự thay đổi trước và sau điều trị giữa 2 nhóm HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid cho thấy, sau điều trị nồng độ HDL-C trung vị của nhóm phụ thuộc steroid có xu hướng tăng cao hơn so với nhóm kháng steroid. Sự thay đổi về nồng độ HDL-C có ý nghĩa thống kê ở nhóm phụ thuộc steroid, p<0,05.

**Bảng 3.18. Nồng độ LDL – C máu (mmol/L) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

Thời điểm	Nhóm I <sup>1</sup>	Nhóm II <sup>2</sup>	Sự khác biệt <sup>1-2</sup> (mmol/L)	P (test T)
	$\bar{X} \pm SD$ (n = 46)	$\bar{X} \pm SD$ (n = 14)		
<b>LDL – C máu (mmol/L)</b>				
Trước ĐT(T0) †	5,6 ± 2,3	7,5 ± 4,2	-1,73	>0,05
Sau ĐT (T4) †	4,7 ± 2,2	4,9 ± 1,3	0,29	>0,05
Thay đổi  T4-T0				
(Trung bình) †	0,86	2,6	1,74	>0,05
<b>p</b>	>0,05	>0,05		

ĐT: điều trị, T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần.

**Nhận xét:** Trước điều trị, nồng độ LDL–C máu trung bình đều tăng cao ở cả 2 nhóm nghiên cứu, nồng độ LDL–C trung bình của nhóm kháng steroid là 7,5 ± 4,2 mmol/L có xu hướng tăng cao hơn nhóm phụ thuộc steroid là 5,6 ± 2,3 mmol/L.

Sau điều trị, nồng độ LDL – C máu trung bình ở cả 2 nhóm đều giảm xuống tuy nhiên vẫn còn cao hơn so với giá trị bình thường ( $\leq 3,4$ mmol/l). Nồng độ LDL – C giảm trung bình 2,6 mmol/l ở nhóm kháng steroid, giảm nhiều hơn so với nhóm phụ thuộc steroid (trung bình giảm 0,86 mmol/L) ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.19. Nồng độ ure (mmol/L) và creatinin ( $\mu\text{mol/L}$ ) máu ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

Thời điểm	Nhóm I	Nhóm II	$p^a$
	(n = 46)	(n = 14)	
<b>Ure (mmol/L)</b>			
Trước ĐT (T0)**	4,65 (3,7-5,73)	4,2 (3,88-6,35)	>0,05
Sau ĐT (T4)**	4,6 (3,4-5,35)	5,25 (3,15-6,18)	>0,05
Thay đổi $ T4-T0 ^{**}$	0,7	0,05	>0,05
$p^b$	0,021	>0,05	
<b>Creatinin (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>			
Trước ĐT (T0)**	39,5 (36,8-47,3)	41,0 (37,3-53,0)	>0,05
Sau ĐT (T4)**	42,0 (36,5-52,0)	41,5 (35,3-59,0)	>0,05
Thay đổi $ T4-T0 ^{**}$	2,0	0,5	>0,05
$p^b$	>0,05	>0,05	

\*\* Trung vị(25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>),  $p^a$  Mann-Whitney test,  $p^b$  Wilcoxon Signed Ranks test

ĐT: điều trị, T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần.

**Nhận xét:** So với trước điều trị, sự thay đổi về nồng độ ure và creatinin máu trung bình ở cả 2 nhóm nghiên cứu hầu như không đáng kể và vẫn trong giới hạn giá trị bình thường. Không có sự khác biệt về nồng độ ure và creatinin máu trung bình giữa 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị ( $p>0,05$ ).

**Bảng 3.20. Điện giải đồ máu ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

Thời điểm	Nhóm I	Nhóm II	P
	(n = 46)	(n = 14)	
<b>Na (mmol/L)</b>			
Trước ĐT (T0)**	139,0 (136,0-140,0)	140,0 (137,0-142,3)	>0,05
Sau ĐT (T4)**	139,5 (138,0-141,0)	139,0 (138,0-142,0)	>0,05
<b>K (mmol/L)</b>			
Trước ĐT (T0)†	3,88 ± 0,36	3,79 ± 0,37	>0,05
Sau ĐT (T4)†	3,68 ± 0,5	3,75 ± 0,29	>0,05
Thay đổi  T4-T0 †	0,24 <sup>a</sup>	0,03	
<b>Cl<sub>o</sub> (mmol/L)</b>			
Trước ĐT (T0)†	105,13 ± 3,61	106,79 ± 3,31	>0,05
Sau ĐT (T4)†	104,91 ± 3,82	105,36 ± 3,35	>0,05
<b>Ca (mmol/L)</b>			
Trước ĐT (T0)**	2,0(1,9-2,12)	2,1(1,98-2,33)	>0,05
Sau ĐT (T4)**	2,2(2,1-2,3)	2,2(2,0-2,3)	>0,05
Thay đổi  T4-T0 **	0,2(0,05-0,3) <sup>b</sup>	0,1(-0,1-0,1)	0,043
<b>Ca ++ (mmol/L)</b>			
Trước ĐT (T0)†	1,03 ± 0,09	1,04 ± 0,09	>0,05
Sau ĐT (T4)†	1,06 ± 0,09	1,12 ± 0,07	>0,05

† Trung bình ± SD, test T, \*\* Trung vị(25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>), test Mann-Whitney, test Wilcoxon, <sup>a</sup> p<0,05, <sup>b</sup> p<0,01.

ĐT: điều trị, T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần.

**Nhận xét:** So với trước điều trị, nồng độ các chất điện giải trung bình trong máu hầu như không có sự thay đổi đáng kể và đều trong giá trị bình thường. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy sau 4 tuần điều trị nồng độ canxi máu trung bình ở cả 2 nhóm có xu hướng tăng lên và tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm phụ thuộc steroid, p = 0,001.

### 3.2.3.3. Sự thay đổi về công thức máu trước và sau điều trị

**Bảng 3.21. Sự thay đổi về số lượng các tế bào máu ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

Thời điểm	Nhóm I <sup>1</sup>	Nhóm II <sup>2</sup>	Sự khác biệt	
	$\bar{X} \pm SD$ (n = 46)	$\bar{X} \pm SD$ (n = 14)	<sup>1-2</sup> (T/L)	p
<b>Số lượng hồng cầu (T/L)<sup>†</sup></b>				
TrướcĐT (T0)	5,2 ± 0,6	4,9 ± 0,4	0,2	>0,05
SauĐT (T4)	5,2 ± 0,6	4,7 ± 0,3	0,4	<0,05
<b>p</b>	>0,05	>0,05		
<b>Số lượng bạch cầu (G/L)</b>				
TrướcĐT (T0)	12,1 ± 4,7	9,4 ± 3,2	2,16	>0,05
SauĐT (T4)	13,9 ± 5,1	11,4 ± 3,0	2,57	>0,05
<b>p</b>	>0,05	>0,05		
<b>Số lượng tiểu cầu (G/L)<sup>†</sup></b>				
TrướcĐT (T0)	374,8 ± 86,9	340,2 ± 123,7	11,4	>0,05
SauĐT (T4)	431,9 ± 95,5	339,3 ± 114,5	88,3	<0,05
<b>p</b>	<0,05	>0,05		

ĐT: điều trị, T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần.

#### Nhận xét:

Không có sự thay đổi đáng kể về số lượng hồng cầu trước và sau điều trị,  $p > 0,05$ . Số lượng bạch cầu có xu hướng tăng lên ở cả 2 nhóm. Sự thay đổi về số lượng hồng cầu huyết thanh trung bình chung trước và sau 4 tuần điều trị giữa 2 nhóm không khác nhau,  $p > 0,05$ . Số lượng tiểu cầu có xu hướng giảm ở cả 2 nhóm sau điều trị và giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm phụ thuộc steroid,  $p < 0,05$ .



### 3.2.4. Kết quả theo dõi lâu dài

- Thời gian theo dõi trung bình là  $2,94 \pm 1,25$  năm. Ít nhất là 1 năm và lâu nhất là 4 năm.

**Bảng 3.22. Tỷ lệ thuyên giảm sau theo dõi lâu dài**

Thời gian sau theo dõi	Nhóm I	Nhóm II	P (test $\chi^2$ )
	(n = 46) n(%)	(n = 14) n(%)	
6 tháng	44(95,7)	13(92,9)	>0,05
12 tháng	40(87,0)	10(71,4)	>0,05
24 tháng	31(68,9)	8(57,1)	>0,05
48 tháng	30(65,2)	8(57,1)	>0,05

**Nhận xét:** tỷ lệ thuyên giảm tích lũy ở nhóm phụ thuộc steroid cao hơn so với nhóm kháng steroid. Tuy nhiên sự khác biệt về tỷ lệ thuyên giảm lâu dài giữa 2 nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.23. Tỷ lệ tái phát tích lũy sau theo dõi lâu dài**

Thời gian sau theo dõi	Nhóm I	Nhóm II	P (test $\chi^2$ )
	(n = 46) n(%)	(n = 14) n(%)	
6 tháng	2(4,3)	1(7,1)	>0,05
12 tháng	6(13,0)	4(28,6)	>0,05
24 tháng	14(31,1)	6(42,9)	>0,05
48 tháng	16(34,8)	6(42,9)	>0,05

**Nhận xét:**

Tỷ lệ tái phát tích lũy ở nhóm kháng steroid cao hơn so với nhóm phụ thuộc steroid. Tuy nhiên sự khác biệt về tỷ lệ tái phát tích lũy giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

### 3.2.5. Tác dụng phụ và biến chứng

**Bảng 3.24. Biểu hiện nhiễm khuẩn khi vào viện và trong quá trình điều trị**

Biểu hiện nhiễm khuẩn	Nhóm I	Nhóm II	Chung	p (test $\chi^2$ )
	n(%)	n(%)	n(%)	
Lúc nhập viện	12(26,1)	2(14,3)	14(23,3)	>0,05
Trong khi nằm viện	7(15,2)	3(21,4)	10(16,7)	>0,05
<b>Tổng</b>	19(41,3)	5(35,7)	24(40,0)	>0,05

#### Nhận xét:

Có 23,3% bệnh nhân có biểu hiện nhiễm khuẩn khi nhập viện, trong đó tỷ lệ nhiễm khuẩn lúc vào viện của nhóm phụ thuộc steroid là 26,1% cao hơn so với nhóm kháng steroid là 14,3%. Không có sự khác nhau về tỷ lệ nhiễm khuẩn khi vào viện giữa 2 nhóm nghiên cứu,  $p > 0,05$ .

Trong khi nằm viện có 16,7% bệnh nhân có nhiễm khuẩn, tỷ lệ nhiễm khuẩn khi nằm viện của nhóm phụ thuộc steroid là 15,2% thấp hơn so với nhóm kháng steroid là 21,4%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm khuẩn xuất hiện khi nằm viện giữa 2 nhóm nghiên cứu,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.25. Các biến chứng và tác dụng phụ khác**

Tác dụng phụ	Nhóm I	Nhóm II	Chung	p (test $\chi^2$ )
	n(%)	n(%)	n(%)	
Rụng tóc	13(28,3)	8(57,1)	21(35,0)	>0,05
Sạm da đầu ngón tay, chân	6(13,0)	3(21,4)	9(15,0)	>0,05
Mệt mỏi, chán ăn	5(10,9)	2(14,3)	7(11,7)	>0,05
Tăng huyết áp	4(8,7)	7(50,0)	11(18,3)	0,002
Viêm dạ dày	8(17,4)	1(7,1)	9(15,0)	>0,05
Hội chứng Cushing	10(21,7)	4(28,6)	14(23,3)	>0,05
Giảm bạch cầu	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	-
Viêm bàng quang xuất huyết	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	-

**Nhận xét:** Đa số bệnh nhân rụng tóc sau 2-3 tuần điều trị bằng CPTM. Nhóm kháng steroid có 8 bệnh nhân bị rụng tóc chiếm 57,1%, nhóm phụ thuộc có 13 bệnh nhân bị rụng tóc chiếm tỷ lệ 28,3%. Sự khác biệt về tỷ lệ rụng tóc của 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

Có 10/60 bệnh nhân (18,3%) có biểu hiện tăng huyết áp, trong đó tỷ lệ bệnh nhân tăng huyết áp trong nhóm kháng steroid là 50% cao hơn đáng kể so với nhóm phụ thuộc steroid là 8,7%,  $p = 0,002$ .

Có 9/60 bệnh nhân (15,0%) có biểu hiện viêm dạ dày cấp (đau bụng vùng thượng vị, ợ hơi, ợ chua, nóng rát sau xương ức,...).

Có 23,3% bệnh nhân có biểu hiện hội chứng Cushing (mặt tròn như mặt trăng, giữ nước, mọc lông ở lưng và ở ria mép,...). Ngoài ra không có bệnh nhân nào có biểu hiện giảm hồng cầu, giảm bạch cầu, ban da, viêm bàng quang xuất huyết.

### 3.3. Sự biến đổi một số thông số miễn dịch trước và sau điều trị

#### 3.3.1. Sự biến đổi về trị số bạch cầu chung, bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu lympho

**Bảng 3.26. Số lượng bạch cầu chung (G/L) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

Thời điểm	Nhóm I <sup>1</sup>	Nhóm II <sup>2</sup>	Sự khác biệt <sup>1-2</sup> (G/L)	p
	$\bar{X} \pm SD$ (n = 46)	$\bar{X} \pm SD$ (n = 14)		
<b>Số lượng bạch cầu (G/L)</b>				
Trước ĐT (T0)	12,06 ± 4,68	9,41 ± 3,16	2,16	>0,05
Sau ĐT (T4)	13,98 ± 5,09	11,38 ± 3,03	2,57	>0,05
<b>Thay đổi (T4-T0)</b>				
Trung bình	1,91	1,98	0,07	>0,05
<b>p</b>	>0,05	>0,05		

*ĐT: điều trị, T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần.*

**Nhận xét:** Trước điều trị, số lượng bạch cầu trung bình ở nhóm phụ thuộc steroid ( $12,06 \pm 4,68$  G/L) cao hơn trị số bình thường và cao hơn so với nhóm kháng steroid ( $9,41 \pm 3,16$  G/L). Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng bạch cầu trung bình giữa 2 nhóm nghiên cứu,  $p > 0,05$ .

Sau điều trị, số lượng bạch cầu trung bình ở cả 2 nhóm đều tăng lên so với trước điều trị. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng bạch cầu trung bình sau điều trị giữa 2 nhóm nghiên cứu,  $p > 0,05$ .

Sự thay đổi về số lượng bạch cầu trung bình trước và sau điều trị giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.27. Số lượng bạch cầu đa nhân trung tính (G/L) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

Thời điểm	Nhóm I <sup>1</sup>	Nhóm II <sup>2</sup>	Sự khác	
	$\bar{x} \pm SD$ (n = 46)	$\bar{x} \pm SD$ (n = 14)	biệt <sup>1-2</sup> (G/L)	p
Trước ĐT (T0) <sup>†</sup>	6,58 ± 3,06	6,13 ± 2,79	0,88	>0,05
Sau ĐT (T4) <sup>†</sup>	10,01 ± 5,58	8,07 ± 2,97	2,04	>0,05
Thay đổi (T4-T0)				
Trung bình	3,44	1,94	1,5	>0,05
<b>p</b>	<0,01	>0,05		

ĐT: điều trị, T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần.

#### **Nhận xét:**

Trước điều trị, số lượng bạch cầu ĐNTT trung bình của nhóm phụ thuộc steroid là 6,58 ± 3,06 G/L, của nhóm kháng steroid là 6,13 ± 2,79 G/L. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng bạch cầu ĐNTT khi nhập viện giữa 2 nhóm nghiên cứu, p>0,05.

Sau điều trị, số lượng bạch cầu ĐNTT trung bình ở cả 2 nhóm nghiên cứu đều tăng lên, nhóm phụ thuộc steroid (10,01 ± 5,58 G/l) tăng cao hơn nhóm kháng steroid (8,07 ± 2,97 G/l) với sự khác biệt giữa 2 nhóm sau điều trị trung bình là 2,04 G/l, p>0,05.

Về sự thay đổi số lượng bạch cầu ĐNTT trước và sau điều trị: nhóm phụ thuộc steroid tăng trung bình 3,44 G/l (p<0,01), nhóm kháng steroid tăng trung bình là 1,94 G/l (p>0,05).

**Bảng 3.28. Tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính (%) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

Thời điểm	Nhóm I <sup>1</sup>	Nhóm II <sup>2</sup>	Sự khác	p
	$\bar{x} \pm SD$ (n = 46)	$\bar{x} \pm SD$ (n = 14)	biệt <sup>1-2</sup> (%)	
Trước ĐT (T0)	57,23±17,19	64,64±15,55	-1,63	>0,05
Sau ĐT (T4)	66,31±16,88	69,93±14,02	-3,18	>0,05
Thay đổi (T4-T0)				
Trung bình	9,08	5,29	3,79	>0,05
<b>p</b>	>0,05	>0,05		

ĐT: điều trị, T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần.

**Nhận xét:** Trước điều trị, tỷ lệ % bạch cầu ĐNTT trung bình của nhóm kháng steroid là  $64,6 \pm 15,5$  (%), của nhóm phụ thuộc steroid là  $57,2 \pm 17,2$  (%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ % bạch cầu ĐNTT trước khi điều trị giữa 2 nhóm,  $p > 0,05$ .

Sau điều trị, tỷ lệ % bạch cầu ĐNTT trung bình ở cả 2 nhóm đều tăng lên, nhóm phụ thuộc steroid là  $66,31 \pm 16,88$  (%) và nhóm kháng steroid là  $69,93 \pm 14,02$  (%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ % bạch cầu ĐNTT sau điều trị giữa 2 nhóm nghiên cứu,  $p > 0,05$ .

Về sự thay đổi về tỷ lệ % bạch cầu ĐNTT trước và sau điều trị: nhóm phụ thuộc steroid tăng trung bình 9,08%, nhóm kháng steroid tăng trung bình 5,29%. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự thay đổi của tỷ lệ % bạch cầu ĐNTT giữa 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.29. Số lượng bạch cầu lympho (G/L) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

Thời điểm	Nhóm I	Nhóm II	p <sup>1</sup>
	(n = 46)	(n = 14)	
Trước ĐT (T0)	3,3 (2,06-5,92)	2,62 (1,36-4,03)	>0,05
Sau ĐT (T4)	2,16 (1,78-3,46)	1,88 (1,16-3,51)	>0,05
Thay đổi  T4-T0			
Trung bình	1,83	0,21	>0,05
<b>p<sup>2</sup></b>	<0,01	>0,05	

p<sup>1</sup>: Mann-Whitney U test, p<sup>2</sup>: Wilcoxon Signed Ranks test

ĐT: điều trị, T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần.

**Nhận xét:** Trước điều trị, số lượng bạch cầu lympho trung vị (25<sup>th</sup> – 75<sup>th</sup>) của nhóm phụ thuộc steroid là 3,3(2,06-5,92) G/L, của nhóm kháng steroid là 2,62(1,36-4,03) G/L. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa số lượng bạch cầu lympho trung vị giữa 2 nhóm nghiên cứu tại thời điểm vào viện, p>0,05.

Sau điều trị bằng cyclophosphamid, số lượng bạch cầu lympho trung vị (25<sup>th</sup> – 75<sup>th</sup>) đều giảm xuống ở cả 2 nhóm nghiên cứu, nhóm phụ thuộc steroid là 2,16(1,78-3,46) G/L và nhóm kháng steroid là 1,88(1,16-3,51) G/L. Không có sự khác biệt về số lượng bạch cầu lympho trung vị sau điều trị giữa 2 nhóm nghiên cứu, p>0,05.

Về sự thay đổi số lượng bạch cầu lympho trước và sau điều trị: Số lượng bạch cầu lympho giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm phụ thuộc steroid (giảm trung bình 1,83 G/L), p<0,01.

**Bảng 3.30. Tỷ lệ bạch cầu lympho (%) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

Thời điểm	Nhóm I	Nhóm II	p <sup>1</sup>
	(n = 46)	(n = 14)	
Trước ĐT (T0)	31,5 (21,9-47,55)	33,6 (19,93-42,38)	>0,05
Sau ĐT (T4)	20,8 (11,75-28,45)	17,5 (10,68-30,48)	>0,05
Thay đổi  T4-T0			
Trung bình	15,95	6,69	>0,05
p <sup>2</sup>	<0,001	>0,05	

*p<sup>1</sup>: Mann-Whitney U test, p<sup>2</sup>: Wilcoxon Signed Ranks test*

*ĐT: điều trị, T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần.*

**Nhận xét:** Trước điều trị, tỷ lệ % bạch cầu lympho trung vị (25<sup>th</sup> – 75<sup>th</sup>) của nhóm phụ thuộc steroid là 31,5(21,9-47,55) (%) và của nhóm kháng steroid là 33,6(19,93-42,38) (%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ % bạch cầu lympho khi nhập viện giữa 2 nhóm nghiên cứu, p>0,05.

Sau điều trị bằng cyclophosphamid, tỷ lệ % bạch cầu lympho trung vị (25<sup>th</sup> – 75<sup>th</sup>) đều giảm xuống ở cả 2 nhóm nghiên cứu, nhóm phụ thuộc steroid là 20,8(11,75-28,45) (%) và nhóm kháng steroid là 17,5(10,68-30,48) (%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ % bạch cầu lympho sau điều trị giữa 2 nhóm nghiên cứu, p>0,05.

Về sự thay đổi tỷ lệ % bạch cầu lympho trước và sau điều trị: tỷ lệ % bạch cầu lympho giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm phụ thuộc steroid (giảm trung bình 15,95%), p<0,001.



### 3.3.2. Sự biến đổi miễn dịch dịch thể



**Hình 3.6. Sự thay đổi tỷ lệ bệnh nhân giảm IgG, giảm IgA và tăng IgM huyết thanh của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

**Nhận xét:** Sau điều trị, nồng độ IgA huyết thanh đều trở về bình thường ở tất cả các bệnh nhân. Tỷ lệ bệnh nhân giảm IgG huyết thanh giảm xuống sau điều trị ở cả 2 nhóm nghiên cứu,  $p < 0,05$ . Tỷ lệ bệnh nhân tăng IgM huyết thanh giảm xuống sau điều trị ở cả 2 nhóm nghiên cứu,  $p < 0,01$ .

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu về tỷ lệ bệnh nhân giảm IgG, IgA và tăng IgM huyết thanh tại thời điểm cả trước và sau điều trị,  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.31. So sánh nồng độ IgA trung vị (mg/dL) của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

Thời điểm	Nhóm I	Nhóm II	p <sup>a</sup>
	(n = 46)	(n = 14)	
T0	171,0 (101,0-212,0)	108,5 (85,5-210,75)	>0,05
T4	210,0 (177,0-296,0)	254,5 (164,75-314,75)	>0,05
Thay đổi  T4-T0  Trung vị	42,0**	79,0*	>0,05

\*  $p < 0,05$ , Wilcoxon Signed Ranks test; \*\*  $p < 0,001$ , Wilcoxon Signed Ranks test, p<sup>a</sup>: Mann-Whitney U test

T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần.

**Nhận xét:** Trước điều trị, nồng độ IgA huyết thanh trung vị của 2 nhóm nghiên cứu đều giảm, trị số trung vị (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>) của nhóm I là 171,0(101,0-212,0) mg/dl, của nhóm II là 108,5(85,5-210,75) mg/dl. Sau điều trị, nồng độ IgA huyết thanh trung vị của 2 nhóm nghiên cứu đều tăng lên, trị số trung vị (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>) của nhóm I là 210,0(177,0-296,0) mg/dl, của nhóm II là 254,5(164,75-314,75) mg/dl.

Sự thay đổi về nồng độ IgA huyết thanh trung vị trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm nghiên cứu,  $p < 0,001$ .

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ IgA huyết thanh giữa 2 nhóm nghiên cứu tại thời điểm trước và sau điều trị,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.32. So sánh nồng độ IgM trung vị (mg/dL) của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

Thời điểm	Nhóm I	Nhóm II	p <sup>a</sup>
	(n = 46)	(n = 14)	
T0	234,5 (175,25-273,5)	277,0 (174,25-332,0)	>0,05
T4	156,0 (126,0-201,0)	134,5 (117,0-171,5)	>0,05
Thay đổi  T4-T0  Trung vị	30,0**	91,5*	<0,05

\*  $p < 0,01$ , Wilcoxon Signed Ranks test; \*\*  $p < 0,001$ , Wilcoxon Signed Ranks test, p<sup>a</sup>: Mann-Whitney U test

T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần.

**Nhận xét:** Trước điều trị, nồng độ IgM huyết thanh trung vị của 2 nhóm nghiên cứu đều tăng, trị số trung vị (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>) của nhóm I là 234,5 (175,25-273,5) mg/dl, nhóm II là 277,0 (174,25-332,0) mg/dl. Sau điều trị, nồng độ IgM huyết thanh trung vị của 2 nhóm đều giảm xuống. Sự thay đổi nồng độ IgM huyết thanh trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm nghiên cứu,  $p < 0,001$ . Nồng độ IgM huyết thanh trung vị của nhóm II giảm nhiều hơn so với nhóm I,  $p < 0,05$ .

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ IgM huyết thanh giữa 2 nhóm nghiên cứu tại thời điểm trước và sau điều trị,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.33. So sánh nồng độ IgG trung vị (mg/dL) của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

Thời điểm	Nhóm I	Nhóm II	p <sup>a</sup>
	(n = 46)	(n = 14)	
T0	460,0 (319,5-827,0)	361,5 (319,0-770,25)	>0,05
T4	743,0 (425,75-1070,75)	897,0 (355,25-1412,0)	>0,05
Thay đổi  T4-T0			>0,05
Trung vị	44,0*	153,5*	

\*  $p < 0,05$ , Wilcoxon Signed Ranks test; \*\*  $p < 0,01$ , Wilcoxon Signed Ranks test

p<sup>a</sup>: Mann-Whitney U test

T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần.

**Nhận xét:** Trước điều trị, nồng độ IgG huyết thanh trung vị của 2 nhóm nghiên cứu đều giảm, trị số trung vị(25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>) của nhóm I là 460,0(319,5-827,0) mg/dl, nhóm II là 361,5(319,0-770,25) mg/dl. Sau điều trị, nồng độ IgG huyết thanh trung vị của 2 nhóm nghiên cứu đều tăng lên, trị số trung vị(25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>) của nhóm I là 743,0(425,75-1070,75) mg/dl, của nhóm II là 897,0(355,25-1412,0) mg/dl.

Sự thay đổi về nồng độ IgG huyết thanh trung vị trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm nghiên cứu,  $p < 0,05$ .

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu về nồng độ IgA huyết thanh tại thời điểm trước và sau điều trị,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.34. So sánh tỷ lệ IgG/IgM trung bình trước và sau điều trị**

Thời điểm	Nhóm I <sup>1</sup>	Nhóm II <sup>2</sup>	Sự khác biệt <sup>1-2</sup> (G/I)	p
	$\bar{X} \pm SD$ (n = 46)	$\bar{X} \pm SD$ (n = 14)		
T0	2,61±1,63	2,25±1,54	0,64	>0,05
T4	5,11±2,49	6,41±4,14	1,29	>0,05
Thay đổi  T4-T0				
Trung bình	2,5	4,16		>0,05
<b>p</b>	<0,001	<0,01		

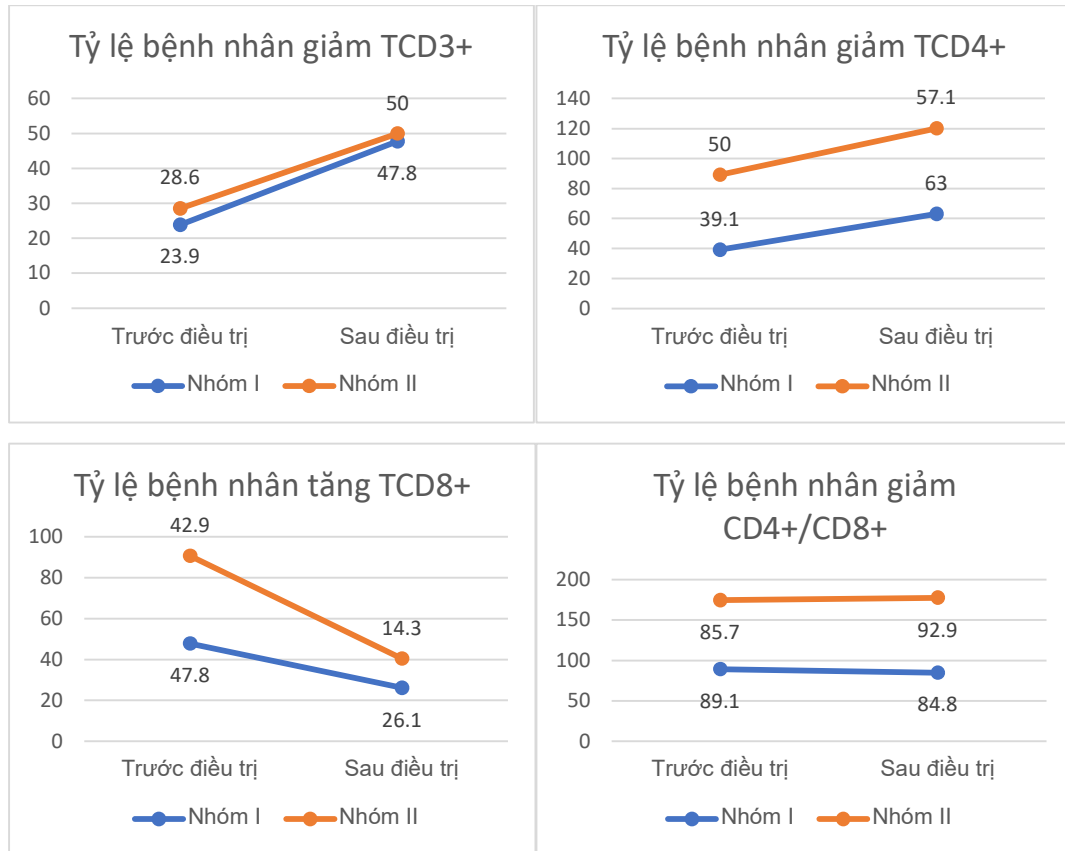
*T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần.*

**Nhận xét:** Trước điều trị, tỷ lệ IgG/IgM huyết thanh trung bình của 2 nhóm nghiên cứu giảm ở mức rất thấp, tỷ lệ IgG/IgM huyết thanh trung bình của nhóm I là 2,61±1,63, nhóm II là 2,25±1,54. Sau điều trị, tỷ lệ IgG/IgM huyết thanh trung bình của 2 nhóm nghiên cứu tăng lên đáng kể, tỷ lệ IgG/IgM huyết thanh trung bình của nhóm I là 5,11±2,49, nhóm II là 6,41±4,14.

Sự thay đổi về tỷ lệ IgG/IgM sau điều trị đã tăng lên có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm nghiên cứu so với trước điều trị,  $p < 0,001$ . Tỷ lệ IgG/IgM sau điều trị của nhóm II tăng cao hơn so với nhóm I.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu về tỷ lệ IG/IgM huyết thanh tại thời điểm trước và sau điều trị,  $p > 0,05$ .

### 3.3.3. Sự biến đổi miễn dịch tế bào



**Hình 3.7. Sự thay đổi tỷ lệ bệnh nhân giảm TCD3<sup>+</sup>, giảm TCD4<sup>+</sup>, tăng TCD8<sup>+</sup> và giảm CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**  
**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân giảm TCD3<sup>+</sup> và giảm TCD4<sup>+</sup> tăng lên sau điều trị ở cả 2 nhóm nghiên cứu và tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm phụ thuộc steroid,  $p < 0,05$ .

Tỷ lệ bệnh nhân tăng TCD8<sup>+</sup> giảm xuống sau điều trị ở cả 2 nhóm nghiên cứu và giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm phụ thuộc steroid,  $p < 0,05$ .

Không có sự thay đổi đáng kể về tỷ lệ bệnh nhân giảm tỷ lệ CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ở cả 2 nhóm nghiên cứu,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.35. So sánh số lượng lympho TCD3<sup>+</sup> trung vị (tế bào/ul) của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

Thời điểm	Nhóm I (n = 46)	Nhóm II (n = 14)	p <sup>a</sup>
T0**	2010,5 (1268,5-2975,0)	1788,0 (1019,3-2381,0)	>0,05
T4**	1448,5 (1007,8-2275,8)	1379,5 (795,3-1629,5)	>0,05
Thay đổi T4-T0			
Trung vị	455,35	579,79*	>0,05

\*:  $p < 0,05$ , Wilcoxon Signed Ranks test, \*\*: Trung vị (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>)

p<sup>a</sup>: Mann-Whitney U test.

T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ổn định ra viện sau 4 tuần điều trị

**Nhận xét:**

Sau điều trị, số lượng TCD3<sup>+</sup> trung vị ở cả 2 nhóm nghiên cứu đều giảm so với lúc nhập viện và giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm kháng steroid,  $p < 0,05$ .

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu về số lượng TCD3<sup>+</sup> trung vị tại thời điểm trước và sau điều trị,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.36. So sánh số lượng lympho TCD4<sup>+</sup> trung vị (tế bào/ul) của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

Thời điểm	Nhóm I (n = 46)	Nhóm II (n = 14)	p <sup>a</sup>
T0**	830,5 (552,0-1407,5)	703,0 (494,5-1085,5)	>0,05
T4**	639,5 (481,0-1103,75)	619,5 (378,75-725,75)	>0,05
Thay đổi T4-T0			
Trung vị	178,67	256,93*	>0,05

\*:  $p < 0,05$ , Wilcoxon Signed Ranks test; \*\*: Trung vị (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>)

p<sup>a</sup>: Mann-Whitney U test

T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ổn định ra viện sau 4 tuần điều trị

**Nhận xét:**

Sau điều trị, số lượng TCD4<sup>+</sup> trung vị ở cả 2 nhóm nghiên cứu đều giảm so với lúc nhập viện. Số lượng tế bào TCD4<sup>+</sup> trung vị giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm kháng steroid,  $p < 0,05$ .

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu về số lượng TCD4<sup>+</sup> trung vị ở cả thời điểm trước và sau điều trị,  $p > 0,05$ .



**Bảng 3.37. So sánh số lượng TCD8<sup>+</sup> trung vị của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

<b>Thời điểm</b>	<b>Nhóm I (n = 46)</b>	<b>Nhóm II (n = 14)</b>	<b>p<sup>a</sup></b>
T0**	974,5 (581,5-1567,25)	952,0 (547,0-1208,25)	>0,05
T4**	720,0 (540,5-1150,5)	711,5 (421,75-882,5)	>0,05
Thay đổi T4-T0			
Trung vị	242,22	213,86	>0,05

\*  $p < 0,05$ , Wilcoxon Signed Ranks test; \*\* Trung vị (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>)

**p<sup>a</sup>**: Mann-Whitney U test

T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ổn định ra viện sau 4 tuần điều trị

**Nhận xét:**

Sau điều trị, số lượng TCD8<sup>+</sup> trung vị ở cả 2 nhóm nghiên cứu đều giảm so với lúc nhập viện trước điều trị. Số lượng TCD8<sup>+</sup> trung vị chung giảm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , tuy nhiên trong từng nhóm nghiên cứu thì sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu về số lượng TCD8<sup>+</sup> trung vị tại thời điểm cả trước và sau điều trị,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.38. So sánh tỷ lệ TCD4+/TCD8+ trung bình của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị**

Thời điểm	Nhóm I <sup>1</sup>	Nhóm II <sup>2</sup>	Sự khác biệt <sup>1-2</sup> (G/I)	p
	$\bar{X} \pm SD$ (n = 46)	$\bar{X} \pm SD$ (n = 14)		
T0	0,96 ± 0,28	0,91 ± 0,26	0,043	>0,05
T4	0,94 ± 0,32	0,80 ± 0,28	0,134	>0,05
Thay đổi  T4-T0				
Trung bình	0,019	0,111*	0,091	>0,05

\*  $p < 0,05$ , test T

T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần.

**Nhận xét:**

Trước điều trị, tỷ lệ TCD4+/TCD8+ trung bình cả 2 nhóm nghiên cứu đều giảm (bình thường  $\geq 1$ ). Sau điều trị, tỷ lệ TCD4+/TCD8+ trung bình của nhóm kháng giảm ( $p < 0,05$ ), của nhóm phụ thuộc không thay đổi đáng kể ( $p > 0,05$ ).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu về tỷ lệ TCD4+/TCD8+ tại thời điểm cả trước và sau điều trị,  $p > 0,05$ .

## Chương 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Về đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và sinh học của hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc và kháng steroid

#### 4.1.1. Đặc điểm dịch tễ học

##### 4.1.1.1. Tuổi

- Tuổi trung bình của bệnh nhân tại thời điểm nhập viện bắt đầu nghiên cứu là  $8,5 \pm 4,3$  tuổi, nhỏ nhất là 1 tuổi, lớn nhất là 16 tuổi.

- Tuổi khởi phát bệnh trung bình là  $6,7 \pm 4,1$  tuổi. Bệnh nhân khởi phát bệnh nhỏ tuổi nhất thuộc nhóm kháng steroid.

- Thời gian mắc bệnh trung bình tính từ khi khởi phát bệnh đến thời điểm nghiên cứu là  $1,8 \pm 1,7$  năm.

- Thời gian theo dõi trung bình là  $2,9 \pm 1,2$  năm.

Khi so sánh tuổi vào viện và tuổi khởi phát trung bình của hai nhóm HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid trong **bảng 3.1** cho thấy nhóm phụ thuộc steroid có tuổi trung bình tại thời điểm nghiên cứu và tại thời điểm khởi phát bệnh là  $8,1 \pm 4,3$  và  $6,3 \pm 4,0$  (tuổi), thấp hơn ở nhóm kháng steroid là  $10 \pm 4,2$  và  $8,0 \pm 4,4$  (tuổi). Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Khi so sánh tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu ở các khu vực khác nhau trên thế giới cho thấy tuổi trung bình của trẻ mắc HCTHTP là không giống nhau, nhưng đa số các nghiên cứu đều ghi nhận rằng tuổi mắc của HCTHTP hay gặp nhất là trẻ từ 2 – 10 tuổi. Qua các nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy rằng tuổi mắc HCTHTP trong nghiên cứu của chúng tôi nằm trong khoảng trung bình so với các nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam. Các nghiên cứu ghi nhận rằng HCTHTP chủ yếu là ở lứa tuổi tiền học đường và học đường.

##### 4.1.1.2. Giới

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 47 trẻ nam (chiếm 78,3%) mắc bệnh cao hơn nhóm trẻ nữ có 13 bệnh nhân (chiếm 21,7%). Tỷ lệ nam:nữ

là 3,6:1, tỷ lệ nam:nữ ở nhóm phụ thuộc steroid là 4,7:1 cao hơn nhóm kháng thuốc là 1,8:1. Tuy nhiên sự khác biệt về giới giữa 2 nhóm HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid không có ý nghĩa thống kê,  $p>0,05$ .

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ mắc bệnh ở cả 2 nhóm chủ yếu là trẻ nam. Các nghiên cứu trong y văn thế giới và tại Việt Nam đều ghi nhận tỷ lệ trẻ nam mắc HCTHTP luôn cao hơn trẻ nữ. Tuy nhiên, đến tuổi thanh thiếu niên tỷ lệ này có xu hướng xấp xỉ 1:1 được ghi nhận ở một số nghiên cứu [4], [38]. Các nghiên cứu trong và ngoài nước được thống kê đều cho thấy tỷ lệ mắc HCTHTP ở trẻ nam luôn cao hơn ở trẻ nữ. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt nào so với các nghiên cứu trong và ngoài nước về sự phân bố về giới.

#### **4.1.1.3. Địa dư**

Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi, có 37 trẻ mắc HCTHTP sống ở khu vực nông thôn chiếm tỷ lệ 61,7% và 23 trẻ mắc HCTHTP sống ở khu vực thành thị chiếm tỷ lệ 38,3%. Tỷ lệ trẻ mắc bệnh sống ở nông thôn nhiều hơn thành thị 1,6 lần, tỷ lệ này cao hơn ở nhóm kháng steroid là 2,5 lần so với nhóm phụ thuộc steroid là 1,4 lần. Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự phân bố địa dư ở 2 nhóm nghiên cứu,  $p>0,05$ .

Các nghiên cứu trên thế giới cũng nhận thấy dịch tễ học của HCTHTP bị ảnh hưởng lớn bởi chủng tộc, các yếu tố môi trường và các chế độ tiếp cận chăm sóc sức khỏe cộng đồng, đặc biệt là các nước đang phát triển [60], [61]. Thực tế đã có bằng chứng dịch tễ học về tỷ lệ mắc HCTHTP cao hơn ở trẻ em vùng Nam Á [8], [62]. Ở Châu Phi, trẻ em da đen có mô hình mắc bệnh HCTHTP khác với mô hình được mô tả ở các nước đang phát triển, có ít các trường hợp HCTHTP có tổn thương cầu thận thay đổi tối thiểu, phần lớn là HCTH kháng steroid làm tăng tỷ lệ tiến triển thành bệnh thận giai đoạn cuối [2], [60]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự các nghiên cứu ở

trong nước đều cho thấy HCTHTP thường gặp ở trẻ sống ở vùng nông thôn nhiều hơn so với thành thị [46], [47], [48], [149].

Do việc thiếu các tài khoản cho phép truy cập để tìm kiếm những thông tin phù hợp gây khó khăn cho việc xác định tỷ lệ mắc thực sự của HCTHTP ở các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam nói chung và các vùng miền khác nhau tại nước ta nói riêng [2]. Tuy vậy, các nghiên cứu đều ghi nhận tỷ lệ mắc HCTHTP cao hơn ở những trẻ sống ở những nước đang phát triển và những khu vực thiếu thốn các chế độ tiếp cận chăm sóc sức khỏe cộng đồng như những trẻ sống ở khu vực nông thôn.

#### 4.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Phân loại theo thể lâm sàng khi so sánh hai nhóm trong **bảng 3.4** cho thấy nhóm phụ thuộc steroid có 73,9% bệnh nhân có phân loại thể lâm sàng là thể đơn thuần, ngược lại nhóm kháng steroid có 71,4% bệnh nhân có phân loại là thể không đơn thuần. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,01$ . Khi nghiên cứu về các triệu chứng của HCTHTP thể không đơn thuần cho thấy tăng huyết áp chiếm tỷ lệ 18,3%, trong đó 50% bệnh nhân nhóm kháng thuốc steroid có biểu hiện tăng huyết áp trong khi nhóm phụ thuộc steroid chỉ có 4 bệnh nhân (8,7%). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về triệu chứng tăng huyết áp giữa 2 nhóm nghiên cứu,  $p < 0,01$ . Triệu chứng đái máu chủ yếu gặp ở nhóm kháng thuốc steroid là 28,6%. Tất cả bệnh nhân có biểu hiện đái máu đều là vi thể, không có trường hợp nào đái máu đại thể. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về triệu chứng đái máu giữa 2 nhóm nghiên cứu,  $p > 0,05$ . Trong nghiên cứu của Achra Sumboonnanonda và CS (2016) tại Bangkok, Thái Lan thấy tỷ lệ tăng huyết áp là 34,7% và tỷ lệ đái máu là 14,7%, trong nghiên cứu này có 42,7% bệnh nhân kháng thuốc steroid và có 40 bệnh nhân (53,3%) được sinh thiết thận, tỷ lệ tổn thương cầu thận thay đổi tối thiểu gặp ở 17 bệnh nhân (42,5%) [41]. Tác giả Bakhiet Y.M. (2016) nghiên cứu 163 trẻ mắc HCTHTP trong 10 năm tại bệnh viện Johannesburg, Nam Châu Phi cho thấy có 77 bệnh

nhân (47,2%) tăng huyết áp và 32 bệnh nhân (19,6%) đái máu [66]. Một nghiên cứu của Pradhan (2017) trên 15 bệnh nhân nhỏ tuổi (3 tháng -12 tháng) mắc HCTHTP tại Ấn cho thấy tỷ lệ đái máu gặp 37%, tăng huyết áp 25% và tỷ lệ bệnh nhân kháng thuốc steroid là 43% bệnh nhân [42]. Theo kết quả của tác giả Zagury A và CS (2013) khi nghiên cứu trên 136 trẻ mắc HCTHTP kháng thuốc steroid tại Brazil thấy cao huyết áp gặp 15%, đái máu gặp 59%, suy thận gặp 42% [150]. Trong nghiên cứu của Ali và CS tại Irắc (2017) trên 27 bệnh nhân HCTHTP nhạy cảm steroid và 27 bệnh nhân kháng thuốc steroid, kết quả cho thấy tỷ lệ tăng huyết áp ở nhóm kháng steroid khá cao chiếm 59,3%, trong khi đó nhóm nhạy cảm steroid chỉ gặp 7,4%. Tỷ lệ đái máu ở nhóm kháng steroid là 33,3%, nhóm nhạy cảm chỉ gặp 3,7% [151]. Nghiên cứu của Phạm Văn Đэм trên 94 bệnh nhân mắc HCTHTP kháng steroid cho thấy tỷ lệ tăng huyết áp là 8,5%, đái máu 9,6% và 20% bệnh nhân có phân loại là thể không đơn thuần [39]. Cũng theo Phạm Văn Đэм và Nguyễn Thị Quỳnh Hương (2016) trong một nghiên cứu khác trên 54 bệnh nhân mắc HCTHTP kháng thuốc steroid thấy tỷ lệ tăng huyết áp là 7,4% và đái máu là 14,81% [152]. Năm 2014, Trần Hữu Minh Quân và CS nghiên cứu trên 67 bệnh nhân HCTHTP kháng steroid tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 báo cáo rằng tăng huyết áp chiếm tỷ lệ rất thấp là 6%, đái máu ít gặp chiếm tỷ lệ 38,8% đều là tiểu máu vi thể [48]. Theo y văn các triệu chứng lâm sàng của HCTHTP thường rất khác nhau và bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau nên thường không thống nhất giữa các nghiên cứu. Sự khác nhau này có thể lý giải do sự khác nhau về đặc điểm đối tượng nghiên cứu, thời điểm nghiên cứu, ở những bệnh nhân HCTHTP kháng steroid nếu nghiên cứu ở giai đoạn muộn thì tỷ lệ tăng huyết áp sẽ cao hơn do tiến triển của bệnh hoặc do ảnh hưởng từ các thuốc điều trị tăng huyết áp. Các nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam đều nhận thấy rằng HCTHTP kháng steroid thường có tỷ lệ thể lâm sàng không đơn thuần cao hơn các thể phân loại khác.

Kết quả nghiên cứu về tính chất kháng thuốc của nhóm kháng thuốc steroid cho thấy tỷ lệ kháng thuốc sớm trong nghiên cứu của chúng tôi là 35,7% và kháng thuốc muộn chiếm 64,3%. Zagury và CS (2013) tại Brazil nghiên cứu trên 136 trẻ mắc HCTHTP kháng thuốc steroid cho thấy tỷ lệ kháng steroid sớm chiếm đa số với 114 bệnh nhân (chiếm 83,8%), tỷ lệ kháng thuốc sớm trong nghiên cứu này cao hơn nhiều so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [150]. Kết quả nghiên cứu về tỷ lệ kháng thuốc sớm của chúng tôi cũng thấp hơn so với các tác giả trong nước như Phạm Văn Đэм (2018), tỷ lệ kháng thuốc sớm là 65,4% và kháng thuốc muộn chiếm 42,6% [39]. Theo Trần Hữu Minh Quân và CS tại bệnh viện Nhi Đồng I (2014), tỷ lệ kháng thuốc sớm gặp 58,2% (39/67 trường hợp) và tỷ lệ kháng thuốc muộn là 41,8% [48]. Mặc dù không làm được sinh thiết thận cho tất cả bệnh nhân nghiên cứu, tuy nhiên hầu hết HCTH ở trẻ em là tiên phát và thường có tổn thương cầu thận thay đổi tối thiểu, mặt khác số lượng bệnh nhân kháng thuốc của chúng tôi ít (14 bệnh nhân) nên kết quả này là phù hợp. Như vậy tại Việt Nam nhìn chung tỷ lệ kháng thuốc steroid sớm của bệnh nhân mắc HCTHTP thấp hơn nghiên cứu của nước ngoài, trong y văn cũng chưa có nghiên cứu nào lý giải điều này. Đây có thể là điểm khác biệt của bệnh nhân mắc HCTHTP kháng thuốc steroid tại Việt Nam.

Kết quả nghiên cứu về biểu hiện lâm sàng của HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid, chúng tôi thấy 100% bệnh nhân khi nhập viện có biểu hiện phù. Bệnh nhân nhóm phụ thuộc steroid chủ yếu phù vừa (56,5%) và phù nặng (30,4%), phù nhẹ chỉ chiếm 13,0% trong khi bệnh nhân nhóm kháng steroid chủ yếu phù nặng chiếm tỷ lệ 50%, phù vừa chiếm 35,7%, phù nhẹ chỉ có 2 bệnh nhân chiếm 14,3%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ phù giữa 2 nhóm nghiên cứu khi nhập viện,  $p < 0,05$ . Phù là triệu chứng lâm sàng cơ bản và hay gặp nhất, thường xuất hiện đầu tiên khiến gia đình đưa trẻ đi khám bệnh. Đặc điểm của triệu chứng phù trong HCTHTP nói chung thường không có sự khác biệt giữa các thể bệnh, phù thường tiến triển nhanh, có thể

xuất hiện tự nhiên hay sau một bệnh nhiễm khuẩn (da, đường hô hấp trên...) hoặc sau dị ứng. Phù toàn thân, có thể kèm theo đái ít hoặc tràn dịch đa màng, hay gặp nhất là dịch cổ trướng tự do, đôi khi có cả dịch ở màng phổi, màng tim, màng tinh hoàn ở trẻ trai. Kèm theo đó là biểu hiện cân nặng tăng nhanh trong một thời gian ngắn, một vài ngày đến một vài tuần, có thể tăng lên 10-30% so với cân nặng trước khi phù. Biểu hiện tràn dịch đa màng gặp ở 20% số bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, trong đó nhóm kháng thuốc steroid có 28,6% trẻ bị tràn dịch đa màng cao hơn nhóm phụ thuộc steroid (17,4%). Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về triệu chứng tràn dịch đa màng giữa 2 nhóm nghiên cứu,  $p > 0,05$ . Như vậy, điều này cũng phù hợp với mức độ phù của 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu, phù mức độ nặng hay gặp hơn ở nhóm kháng steroid (50%) so với nhóm phụ thuộc steroid (30,4%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác như Phạm Văn Đэм (2018) ghi nhận rằng 100% bệnh nhân HCTHTP vào viện đều có phù trong đó 56/94 bệnh nhân (59,57%) HCTHTP kháng thuốc steroid bị phù nặng, tuy nhiên nhóm nhạy cảm steroid chỉ có 6 bệnh nhân (13,04%) bị phù nặng [39]. Theo Nguyễn Thị Quỳnh Hương và CS (2016) tại Bệnh viện nhi Trung Ương trên 54 trẻ mắc HCTHTP kháng steroid cho thấy 100% bệnh nhân vào viện đều có biểu hiện phù, tỷ lệ bệnh nhân phù nặng là 74,08%, phù vừa là 18,51% và phù nhẹ là 7,4% [152]. Nguyễn Văn Sang (2013) nghiên cứu trên 41 bệnh nhân HCTHTP phụ thuộc và 34 bệnh nhân HCTHTP kháng steroid cho thấy khi nhập viện 100% bệnh nhân có biểu hiện phù, nhóm phụ thuộc có 51,2% bệnh nhân phù nặng, 29,3% bệnh nhân phù vừa, 19,5% bệnh nhân phù nhẹ, ở nhóm kháng steroid có 55,9% bệnh nhân phù nặng, 26,5% bệnh nhân phù vừa và 17,6% bệnh nhân phù nhẹ [45]. Các nghiên cứu lâm sàng của HCTHTP trong y văn cũng thống nhất bệnh nhân mắc HCTHTP kháng thuốc steroid thường có biểu hiện lâm sàng nặng nề hơn, phù to hơn và thường kèm theo tràn dịch đa màng [4], [48]



Kết quả nghiên cứu ở **bảng 3.3** về số lần tái phát trung bình từ khi khởi phát đến thời điểm nghiên cứu cho thấy số lần tái phát trung bình chung của 2 nhóm là  $3,7 \pm 2,9$  lần, nhóm phụ thuộc steroid tái phát trung bình  $3,6 \pm 1,9$  lần, nhóm kháng steroid tái phát trung bình  $4,1 \pm 4,9$  lần. Trong nhóm kháng thuốc steroid có 35,7% bệnh nhân kháng thuốc sớm vào nhập viện lần đầu và 64,3% bệnh nhân kháng thuốc muộn và nhập viện trong lần tái phát. Số lần tái phát trung bình của nhóm kháng thuốc muộn là  $6,33 \pm 4,82$  lần. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lần tái phát trung bình giữa 2 nhóm HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid,  $p > 0,05$ .

#### **4.1.3. Đặc điểm sinh học**

Về kết quả xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu cho thấy 100% bệnh nhân có protein niệu dương tính  $\geq 2+$  nhưng chỉ có 21,7% bệnh nhân hồng cầu niệu dương tính từ 1+ đến 4+. Nhóm kháng steroid có tỷ lệ đái máu hồng cầu niệu dương tính là 28,6% cao hơn so với nhóm phụ thuộc steroid là 19,6%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ . Theo Bhimma (2014) xét nghiệm hồng cầu niệu dương tính ở khoảng 20% bệnh nhân HCTHTP có tổn thương cầu thận thay đổi tối thiểu nhưng có thể gặp với tỷ lệ cao hơn ở những bệnh nhân viêm cầu thận màng hoặc tổn thương cầu thận xơ hóa cục bộ hoặc từng phần [2]. Trần Hữu Minh Quân và CS (2014) nghiên cứu trên 67 bệnh nhân kháng steroid cho thấy trong xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu tại thời điểm nhập viện 100% bệnh nhân đều có protein niệu dương tính từ 1+ đến 4+, chủ yếu là từ 3+ trở lên ở 51/67 bệnh nhân [48]. Lê Văn Khoa và Vũ Huy Trụ (2010) nghiên cứu trên 49 bệnh nhân mắc HCTHTP kháng steroid có tổn thương cầu thận thay đổi tối thiểu thấy có 36,73% bệnh nhân có tiểu máu vi thể trong xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu, không có trường hợp nào tiểu máu đại thể [47]. Từ kết quả thống kê của các nghiên cứu cho thấy đái máu đại thể là một triệu chứng không thường gặp trong HCTHTP, đái máu vi thể hay gặp hơn ở nhóm HCTHTP kháng thuốc steroid so với nhóm nhạy cảm steroid.

Kết quả nghiên cứu về nồng độ protein niệu 24 giờ của các bệnh nhân khi nhập viện đều tăng rất cao, nhóm kháng steroid có nồng độ protein niệu 24 giờ trung vị khi vào viện (183,9 mg/kg/24 giờ) cao hơn hẳn so với nhóm phụ thuộc steroid (126,4 mg/kg/24 giờ) tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ protein niệu 24 giờ trung vị giữa 2 nhóm nghiên cứu khi nhập viện,  $p > 0,05$ . Protein niệu  $\geq 50$ mg/kg/24 giờ là một trong những tiêu chuẩn chẩn đoán HCTHTP [2], [7], [33], [34]. Theo Lê Nam Trà protein niệu theo quy ước chung ở bệnh nhân thận hư là  $\geq 3$ g/m<sup>2</sup>/ngày, hoặc  $\geq 50$ mg/kg/24 giờ. Cũng theo Lê Nam Trà có  $>50\%$  số bệnh nhân thận hư có protein niệu 24 giờ  $\geq 250$  mg/kg/24 giờ [54]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của các tác giả khác như Nguyễn Văn Sang (2013) thống kê trên 41 bệnh nhân HCTHTP thể phụ thuộc và 34 bệnh nhân kháng steroid cho thấy nhóm phụ thuộc steroid có nồng độ protein niệu 24 giờ trung bình khi nhập viện là  $188,83 \pm 57,59$ mg/kg/24 giờ, trong khi nhóm kháng steroid là  $145,98 \pm 44,5$ mg/kg/24 giờ [45]. Kết quả nghiên cứu của các tác giả khác như Nguyễn Ngọc Sáng, Lâm Xuân Thục Quyên, Lê Văn Khoa, Vũ Huy Trụ, Trần Hữu Minh Quân và Hồ Việt Hiếu đều cho thấy protein niệu 24 giờ khi nhập viện đều tăng rất cao [46], [47], [48], [56]. Như vậy các nghiên cứu đều cho thấy nồng độ protein niệu 24 giờ trong đợt khởi phát bệnh hoặc khi tái phát bệnh đều rất cao vượt ngưỡng thận hư.

Kết quả nghiên cứu về nồng độ protein máu và albumin máu của 2 nhóm phụ thuộc và kháng steroid tại thời điểm nhập viện trong **bảng 3.7** cho thấy nồng độ albumin và protein máu toàn phần trung bình của cả 2 nhóm nghiên cứu đều giảm nặng và không khác biệt so với nhóm kháng steroid,  $p > 0,05$ . Điều này cũng phù hợp khi so sánh về điện di protein máu giữa 2 nhóm phụ thuộc và kháng steroid trong **bảng 3.8** cho thấy nồng độ protein máu toàn phần và albumin máu trung bình của cả 2 nhóm nghiên cứu đều giảm dưới ngưỡng thận hư, nồng độ  $\alpha 2$  Globulin máu của cả 2 nhóm đều tăng cao và nồng độ  $\gamma$  Globulin

đều giảm nhẹ ở cả 2 nhóm nghiên cứu, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điện di protein máu khi nhập viện giữa 2 nhóm phụ thuộc và kháng steroid,  $p > 0,05$ . Nồng độ protein và albumin máu của bệnh nhân HCTHTP chịu sự chi phối của nhiều yếu tố và cơ thể bệnh nhân có thể bù trừ bằng việc huy động các nguồn dự trữ hoặc tăng tổng hợp ở gan để bù đắp lượng đã mất qua nước tiểu nhưng luôn luôn tỷ lệ nghịch với chỉ số protein niệu và qua đó cũng phản ánh mức độ tổn thương của màng lọc cầu thận. Giảm nồng độ protein và albumin máu là cơ chế và nguyên nhân chính gây nên các biểu hiện lâm sàng như phù to, thiếu niệu và tràn dịch đa màng ở bệnh nhân HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của Ali và CS tại Irắc (2017) trên 27 bệnh nhân nhạy cảm steroid và 27 bệnh nhân kháng steroid cho thấy nồng độ albumin trung bình nhóm kháng steroid là  $24,0 \pm 8,9$  g/l, trong khi nhóm nhạy cảm steroid là  $25,5 \pm 8,6$  g/l [151]. Tuy nhiên kết quả này lại cao hơn so với một vài các nghiên cứu khác như Ohri và CS nghiên cứu trên 50 bệnh nhân HCTHTP kháng steroid cho thấy tại thời điểm nhập viện nồng độ albumin máu trung bình giảm nặng  $< 20$ g/l [153]. Theo Phạm Văn Đэм (2018), nồng độ albumin và protein máu toàn phần trung bình của nhóm kháng steroid tương ứng là  $38,8 \pm 4,9$  g/l và  $13,3 \pm 2,2$  g/l thấp hơn nhóm nhạy cảm steroid là  $43,4 \pm 5,1$ g/l và  $14,6 \pm 2,4$  g/l,  $p > 0,05$  [39]. Nồng độ albumin và protein máu toàn phần trong các nghiên cứu thường rất khác nhau. Điều này có thể giải thích là do thời điểm nhập viện của các bệnh nhân trong các nghiên cứu là khác nhau, mức độ tổn thương màng lọc cầu thận của các bệnh nhân là khác nhau. Những bệnh nhân có tổn thương màng lọc cầu thận nhiều, nhập viện giai đoạn muộn, lượng albumin máu mất qua nước tiểu nhiều hơn dẫn tới nồng độ albumin và protein máu toàn phần giảm nặng hơn. Mặc dù vậy tất cả các nghiên cứu đều ghi nhận rằng tại thời điểm nhập viện nồng độ albumin và protein máu toàn phần đều giảm nặng dưới ngưỡng thận hư.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về nồng độ ure và creatinin máu cho thấy không có sự thay đổi đáng kể nào về nồng độ ure và creatinin máu trung vị khi nhập viện của 2 nhóm nghiên cứu so với giá trị bình thường và không khác nhau giữa 2 nhóm nghiên cứu,  $p > 0,05$ . Sự thay đổi về nồng độ ure và creatinin máu ở bệnh nhân mắc HCTHTP đã được y văn mô tả từ lâu, đa số nồng độ 2 chất này nằm trong phạm vi giới hạn bình thường [4]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của Nguyễn Ngọc Sáng và CS [55] và Nguyễn Văn Sang [45]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại cho thấy tại thời điểm nhập viện của HCTHTP kháng steroid có thể có biểu hiện tổn thương thận cấp [39], [154], [155], [156]. Sở dĩ có điều này có thể là do các nghiên cứu trên được thực hiện tại các bệnh viện tuyến cao nhất, các bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả này vào viện trong tình trạng nặng sau nhiều lần tái phát và đã được điều trị trước đó ở tuyến dưới nhưng không hiệu quả. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng khi nhập viện bệnh nhân có nồng độ ure và creatinin máu trong giới hạn bình thường tương tự y văn và các nghiên cứu khác. Tuy nhiên, khi nhập viện có thể có một số trường hợp có tổn thương thận cấp được ghi nhận thường xảy ra ở nhóm HCTHTP kháng steroid.

Kết quả nghiên cứu về nồng độ cholesterol và triglycerid máu cho thấy tại thời điểm nhập viện nồng độ cholesterol, triglycerid và LDL-Cholesterol trung bình của cả 2 nhóm đều tăng rất cao vượt ngưỡng thận hư tương tự y văn và kết quả của các nghiên cứu khác trong và ngoài nước [2], [41], [47], [66].

Kết quả nghiên cứu về đặc điểm xét nghiệm huyết học của 2 nhóm nghiên cứu cho thấy tại thời điểm nhập viện hầu hết bệnh nhân có công thức máu bình thường và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đặc điểm huyết học tại thời điểm nhập viện giữa 2 nhóm HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid,  $p > 0,05$ . Y văn và các nghiên cứu thường ít đề cập đến vì nó rất thay đổi và thường chịu sự ảnh hưởng của nhiều yếu tố.

Trong số 60 trẻ mắc HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid chúng tôi chỉ sinh thiết thận làm xét nghiệm mô bệnh học được 4 bệnh nhân (do cha mẹ trẻ không đồng ý hoặc không có sự hợp tác của trẻ). Kết quả sinh thiết thận: 1 bệnh nhân tổn thương cầu thận thay đổi tối thiểu, 1 bệnh nhân tổn thương cầu thận xơ cứng ổ hoặc từng phần, 2 bệnh nhân viêm cầu thận màng. Tại thời điểm nghiên cứu kết thúc không có trường hợp nào tử vong, 2 bệnh nhân suy thận mạn (1 bệnh nhân tổn thương cầu thận xơ cứng ổ hoặc từng phần và 1 bệnh nhân viêm cầu thận màng) và cả 2 trường hợp này đều kháng steroid.

Tóm lại, qua những số liệu trên cho thấy các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid không có gì đặc biệt so với HCTHTP nói chung. Tuy nhiên, biểu hiện lâm sàng nặng nề hơn, bệnh tái phát nhiều lần trong năm, trong mỗi đợt tái phát bệnh trẻ phải nghỉ học nhập viện điều trị trong một thời gian dài gây ảnh hưởng đến sức khỏe và gây gián đoạn quá trình học tập của trẻ. Kèm theo đó, bố mẹ phải nghỉ làm để chăm sóc trẻ điều này ảnh hưởng rất lớn đến đời sống kinh tế của gia đình trẻ. Việc điều trị HCTHTP còn gặp nhiều khó khăn, đặc biệt là thể phụ thuộc và kháng steroid. Cho đến nay, trên thế giới đã có nhiều phác đồ và hướng dẫn được đưa ra nhưng chưa có phác đồ nào được chứng minh là hiệu quả nhất trong điều trị HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid. Hơn nữa, mỗi quốc gia nói chung và tại Việt Nam nói riêng, do sự khác biệt về điều kiện kinh tế - xã hội nên chưa có sự thống nhất trong việc đưa ra 1 phác đồ chung để điều trị HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid. Việt Nam là một quốc gia đang phát triển, trong khi đó thuốc điều trị HCTHTP có bản chất là các thuốc ức chế miễn dịch có giá thành tương đối cao, có thể vượt ngoài khả năng chi trả đối với những bệnh nhân thể phụ thuộc và kháng steroid, mặt khác lại không có trong danh mục thuốc bảo hiểm. Tại Hải Phòng, phần lớn bệnh nhân HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid sống ở khu vực nông thôn có điều kiện kinh tế khó khăn nên việc lựa chọn một phác đồ điều trị cho phù hợp là mối quan tâm lớn của các nhà nhi

khoa Hải Phòng. Tại Việt Nam từ trước tới nay chưa có nghiên cứu đầy đủ và thống kê toàn diện đề cập đến vấn đề này nên chúng tôi không có số liệu đầy đủ để so sánh.

## **4.2. Về kết quả điều trị hội chứng thận hư tiên phát phụ thuộc và kháng steroid bằng cyclophosphamid tĩnh mạch phối hợp với prednisolon**

### **4.2.1. Kết quả sau 4 tuần điều trị**

Về mức độ thuyên giảm sau điều trị, hầu hết trẻ đạt được sự thuyên giảm hoàn toàn chiếm 85,0%, thuyên giảm một phần là 13,3% và chỉ có 1 trường hợp không thuyên giảm chiếm tỷ lệ 1,7%. Khi so sánh về mức độ thuyên giảm sau điều trị giữa 2 nhóm nghiên cứu trong **hình 3.4** cho thấy, tỷ lệ thuyên giảm hoàn toàn ở nhóm phụ thuộc steroid là 95,7% cao hơn nhiều so với nhóm kháng steroid là 50%,  $p < 0,001$ . Khi so sánh về tổng liều tích lũy của CPTM sau đợt điều trị giữa 2 nhóm nghiên cứu cho thấy ở nhóm phụ thuộc steroid có tổng liều tích lũy CPTM ( $22,09 \pm 12,31$  mg/kg/đợt điều trị) thấp hơn nhiều so với ở nhóm kháng steroid ( $47,53 \pm 30,31$  mg/kg/đợt điều trị),  $p < 0,01$ . Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu về thời gian nằm viện của nhóm phụ thuộc steroid ngắn hơn so với nhóm kháng steroid,  $p < 0,01$ . Điều này cũng chứng tỏ rằng thể phụ thuộc steroid đáp ứng với CPTM tốt hơn so với thể kháng. Khi so sánh về mức độ thuyên giảm sau điều trị CPTM trong nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu ở các khu vực khác nhau trên thế giới cho thấy tỷ lệ thuyên giảm không giống nhau giữa các nghiên cứu, nhưng đa số các nghiên cứu đều ghi nhận CP là một thuốc điều trị an toàn, hiệu quả và ít tác dụng phụ ở trẻ mắc HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid, hiệu quả thuyên giảm bệnh tốt hơn ở nhóm phụ thuộc steroid. CPTM có hiệu quả hơn so với đường uống và có hiệu quả tương đương với các thuốc ức chế miễn dịch khác, cho tỷ lệ thuyên giảm cao, ít tác dụng phụ, rút ngắn thời gian nằm viện và giảm tổng liều tích lũy khi điều trị HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid. Kết quả nghiên cứu về hiệu quả của CPTM trong điều trị HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid của chúng

tôi phù hợp với các nghiên cứu trong nước và trên thế giới [17], [18], [153], [157]. Thống kê những nghiên cứu trong và ngoài nước về hiệu quả của CP trong điều trị HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid được tổng hợp trong **bảng 4.3** và **bảng 4.4** (phụ lục 1).

#### 4.2.2. Về lâm sàng

Khi so sánh về mức độ phù trước và sau điều trị bằng CPTM trong **hình 3.5** cho thấy bệnh nhân HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid khi nhập viện thường phù to toàn thân, phù tiến triển nhanh, phù mềm, trắng, ấn lõm, có thể xuất hiện tự nhiên hoặc sau nhiễm khuẩn đường hô hấp trên. Những bệnh nhân phù to toàn thân thường kèm theo tràn dịch đa màng như màng bụng, màng phổi, màng tim, màng tinh hoàn (ở trẻ trai) và thiếu niệu. Sau điều trị, cả 2 nhóm đều hết phù, tiểu bình thường, không còn biểu hiện tràn dịch đa màng và cân nặng giảm trở về bình thường. Triệu chứng phù cũng là một trong những tiêu chuẩn để chẩn đoán và theo dõi bệnh, tuy nhiên chỉ dựa vào một mình triệu chứng phù sẽ không có tính khách quan để khẳng định bệnh có thuyên giảm hoàn toàn hay không hoàn toàn. Phù thường tái phát trở lại cùng với sự xuất hiện của protein niệu  $\geq 50$  mg/kg/24 giờ được xem là bệnh tái phát. Sự cải thiện về các triệu chứng phù, tràn dịch đa màng, thiếu niệu trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,001$ .

Kết quả nghiên cứu về triệu chứng lâm sàng tăng huyết áp trước và sau điều trị trong **hình 3.5** cho thấy khi nhập viện có 50% bệnh nhân nhóm kháng thuốc có biểu hiện tăng huyết áp, nhưng chỉ có 8,7% bệnh nhân nhóm phụ thuộc steroid có biểu hiện tăng huyết áp. Sau điều trị, các bệnh nhân của cả 2 nhóm đều không còn biểu hiện tăng huyết áp. Sự thay đổi của triệu chứng tăng huyết áp của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,001$ .

Hiệu quả về lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả khả quan hơn so với các nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Sang (2013) trên 75 bệnh nhân HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid, khi

vào viện 100% bệnh nhân vào viện đều có phù, 29/75 bệnh nhân (38,7%) tăng huyết áp. Sau điều trị 12 tuần bằng cyclophosphamid đường uống có 72 bệnh nhân (96%) hết phù, 3 bệnh nhân (4%) giảm phù, 10 bệnh nhân (13,3%) vẫn còn tăng huyết áp [45]. Theo tác giả Nguyễn Đình Vũ (2000) nghiên cứu trên 30 bệnh nhân HCTHTP chia thành 3 nhóm phụ thuộc steroid, kháng steroid và nhóm chống chỉ định dùng corticoid, khi vào viện tất cả bệnh nhân đều có biểu hiện phù, 5 bệnh nhân (16,7%) tăng huyết áp. Sau điều trị 17 bệnh nhân (56,7%) hết phù, 5 bệnh nhân (16,6%) giảm phù, 8 bệnh nhân (26,7%) còn phù và chỉ có 1 bệnh nhân huyết áp trở lại bình thường, 4 bệnh nhân huyết áp vẫn còn cao và có kèm theo giảm chức năng thận [158]. Mức độ cải thiện về lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Văn Sang và Nguyễn Đình Vũ có thể giải thích là do chúng tôi điều trị bằng CP đường tĩnh mạch với liều cao (10 mg/kg), còn 2 tác giả này dùng đường uống liều thấp (2 mg/kg/ngày). Các bệnh nhân có triệu chứng tăng huyết áp không thay đổi sau điều trị trong nghiên cứu của Nguyễn Đình Vũ đều kèm theo suy giảm chức năng thận, có thể do dạng tổn thương cầu thận của những bệnh nhân này không phải là tổn thương cầu thận thay đổi tối thiểu, trong khi các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều không có biểu hiện suy thận.

#### **4.2.3. Về cận lâm sàng**

Kết quả nghiên cứu về sự thay đổi của nồng độ protein niệu 24 giờ trước và sau điều trị cho thấy khi nhập viện cả 2 nhóm nghiên cứu đều có nồng độ protein niệu 24 giờ trung vị tăng rất cao. Sau điều trị, protein niệu 24 giờ trung vị ở cả 2 nhóm đều giảm và trở về âm tính, 100% bệnh nhân nhóm phụ thuộc steroid protein niệu âm tính trong khi nhóm kháng steroid vẫn còn 6/14 (42,9%) bệnh nhân protein niệu 24 giờ đã giảm xuống nhưng vẫn còn dương tính trong đó có 5 trường hợp thuyên giảm một phần protein niệu 24 giờ còn dương tính <50mg/kg/24 giờ chiếm tỷ lệ 42,9% và chỉ có 1 trường hợp không thuyên giảm protein niệu 24 giờ còn dương tính >50mg/kg/24 giờ chiếm tỷ lệ 7,1%. Có sự



khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu về nồng độ protein niệu 24 giờ trung vị sau điều trị,  $p < 0,001$ . Điều này chứng tỏ CPTM phối hợp prednisolon có hiệu quả điều trị tốt đối với nhóm phụ thuộc steroid hơn so với nhóm kháng steroid. Sự thay đổi nồng độ protein niệu 24 giờ ở cả 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị đều có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,01$ .

Kết quả nghiên cứu về nồng độ protein máu toàn phần và albumin máu trung bình cho thấy tại thời điểm khi nhập viện nồng độ protein máu toàn phần trung bình và albumin máu trung bình ở cả 2 nhóm đều giảm nặng dưới ngưỡng thận hư. Sau điều trị, nồng độ protein máu toàn phần và albumin máu trung bình ở cả 2 nhóm đều tăng lên trở về giá trị bình thường. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu về nồng độ protein máu toàn phần và albumin máu trung bình cả trước và sau điều trị,  $p > 0,05$ . Sự thay đổi về nồng độ protein máu toàn phần và albumin máu trung bình trước và sau điều trị của 2 nhóm nghiên cứu đều có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,001$ .

Kết quả nghiên cứu về nồng độ cholesterol và triglycerid máu cho thấy tại thời điểm nhập viện nồng độ cholesterol và triglycerid máu trung bình ở cả 2 nhóm đều tăng cao nhưng sau điều trị nồng độ cholesterol máu trung bình đều giảm xuống đáng kể ở cả 2 nhóm nghiên cứu tuy nhiên vẫn còn ở mức cao. Sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm nghiên cứu,  $p < 0,05$ .

Kết quả nghiên cứu về nồng độ ure, creatinin, các chất điện giải và canxi ion hóa trong máu cho thấy so với trước điều trị, sự thay đổi về nồng độ ure, creatinin và các chất điện giải trong máu ở cả 2 nhóm nghiên cứu hầu như không đáng kể và vẫn trong giới hạn giá trị bình thường. Không có sự khác biệt về nồng độ ure, creatinin và các chất điện giải trong máu giữa 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị ( $p > 0,05$ ).

Kết quả nghiên cứu về đặc điểm xét nghiệm huyết học và sự thay đổi số lượng các tế bào máu ngoại vi trong **bảng 3.21** cho thấy khi so sánh về số lượng các tế bào máu trung bình giữa 2 nhóm HCTHTP thể phụ thuộc và kháng

steroid tại 2 thời điểm trước và sau điều trị không thấy có sự khác biệt đáng kể nào,  $p > 0,05$ . Kết quả nghiên cứu về sự thay đổi số lượng các tế bào máu trong máu ngoại vi trước và sau điều trị CPTM cũng cho thấy ở cả 2 nhóm nghiên cứu số lượng các tế bào máu thay đổi là không đáng kể và sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ . Sự thay đổi các tế bào máu trong máu ngoại vi của bệnh nhân mắc HCTHTP y văn thường ít đề cập đến vì nó rất thay đổi và có sự ảnh hưởng của nhiều yếu tố. Theo y văn CP có thể gây giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu tuy nhiên kết quả nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận thấy có trường hợp nào bị giảm số lượng các tế bào máu.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trước điều trị cả 2 nhóm bệnh nhân đều có biểu hiện lâm sàng chủ yếu là phù to toàn thân, biến đổi sinh học chủ yếu là protein albumin niệu tăng cao, protein máu toàn phần giảm, albumin máu giảm, cholesterol và triglycerid máu tăng. Nhưng sau điều trị các bệnh nhân đều hết phù, protein niệu dần trở về âm tính, protein máu toàn phần, albumin máu tăng lên trở về giá trị bình thường, cholesterol và triglycerid máu giảm xuống tuy nhiên còn cao hơn so với trị số bình thường. Nhìn chung kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đáp ứng của bệnh nhân HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid về lâm sàng và cận lâm sàng là tương đối tốt, tương tự các nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam khi sử dụng cyclophosphamid trong điều trị HCTHTP [15], [17], [19], [45], [47], [85], [86], [87], [92], [94], [95], [153], [158], [159], [160].

#### **4.2.4. Kết quả theo dõi lâu dài**

Trong nghiên cứu này chúng tôi thống kê thấy thời gian từ khi khởi phát bệnh đến thời điểm bắt đầu nghiên cứu trung bình là  $1,8 \pm 1,7$  năm. Bệnh nhân được theo dõi trong thời gian trung bình là  $2,9 \pm 1,2$  năm.

Tỷ lệ bệnh nhân không tái phát hay tỷ lệ thuyên giảm tích lũy lâu dài chung của cả 2 nhóm nghiên cứu sau theo dõi 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng và 48 tháng lần lượt là 95%, 83,3%, 66,1% và 63,3%. Tỷ lệ thuyên giảm tích lũy

sau 6 tháng và 12 tháng của nhóm phụ thuộc steroid cao hơn hẳn so với nhóm kháng steroid. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

Tỷ lệ thuyên giảm lâu dài của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với Berkane và CS (2018) nghiên cứu trên 50 bệnh nhân HCTHTP thể phụ thuộc steroid và thể tái phát thường xuyên bằng CP đường uống và theo dõi trong 8 năm cho thấy tỷ lệ thuyên giảm lâu dài là 56% (28 bệnh nhân), 52% (26 bệnh nhân), 48% (24 bệnh nhân), 38% (19 bệnh nhân) tương ứng sau theo dõi 6 tháng, 1 năm, 2 năm và hơn 2 năm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả của tác giả Berkane và CS có thể là do trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng CP đường tĩnh mạch còn Berkane và CS sử dụng CP đường uống [16]. Nghiên cứu của tác giả Kumar và CS (2017) đánh giá tính hiệu quả và an toàn của CPTM trong điều trị 50 bệnh nhân HCTHTP thể phụ thuộc steroid. Kết quả trong số 50 bệnh nhân HCTHTP phụ thuộc steroid có 7 bệnh nhân không thuyên giảm, trong số 43 bệnh nhân đáp ứng với điều trị CPTM có 24 bệnh nhân (56%) đạt được sự thuyên giảm lâu dài và có thể ngừng thuốc corticoid. 9/24 bệnh nhân không xuất hiện tái phát cho đến thời điểm theo dõi lần cuối với thời gian theo dõi trung bình là 2,1 năm [159]. Một nghiên cứu trước đó của Kumar D và CS (2015) trên 16 trẻ mắc HCTHTP phụ thuộc steroid được điều trị bằng CPTM cho kết quả đáp ứng sau 2 năm theo dõi là 56,25% bệnh nhân thuyên giảm lâu dài. Nhóm tác giả kết luận rằng CPTM có hiệu quả trong điều trị HCTHTP phụ thuộc steroid với chi phí và tác dụng phụ thấp nhất [160]. Một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng của tác giả Prasad và CS (2004) trên 47 trẻ mắc HCTHTP phụ thuộc steroid cho thấy tỷ lệ thuyên giảm tích lũy lâu dài sau 6 tháng là 73% trong nhóm CPTM so với 38,1% trong nhóm CP uống. Hơn nữa, tổng liều tích lũy CP ở nhóm dùng đường tĩnh mạch thấp hơn 40% so với nhóm dùng đường uống [87]. Một số tác giả kết luận rằng điều trị HCTHTP kháng steroid bằng corticoid liều cao tĩnh mạch hoặc CP uống đều có hiệu quả, việc sử dụng 2 liệu pháp điều trị này hay

các phương pháp điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch đất liền khác đều có thể đạt được hiệu quả tùy thuộc vào sự sẵn có của các tài nguyên y tế từng khu vực [161].

Một số nghiên cứu so sánh hiệu quả thuyên giảm lâu dài giữa CP với các thuốc ức chế miễn dịch khác trong điều trị HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid cho thấy hiệu quả của CP là tương đương so với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Alsaran và CS (2017) trong thời gian 3 năm trên 60 trẻ mắc HCTHTP phụ thuộc steroid được điều trị bằng 4 thuốc levamisole, mycophenolate mofetil (MMF), cyclophosphamide và cyclosporine A cho thấy cả 4 thuốc này đều cho hiệu quả điều trị tương đương nhau [162]. Mantan và CS (2008) tiến hành 1 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm soát để so sánh hiệu quả của 2 liệu pháp điều trị HCTHTP kháng steroid là CPTM và dexamethason tĩnh mạch kết hợp CP uống. Kết quả cho thấy hiệu quả điều trị của CPTM và dexamethason kết hợp CP uống là tương tự nhau, nhưng về lâu dài CPTM cho hiệu quả thuyên giảm kéo dài tốt hơn [96]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại chỉ ra rằng cyclosporin A có hiệu quả hơn cyclophosphamid trong điều trị HCTHTP kháng steroid [163]. Kết quả nghiên cứu của Rao và CS (2007) cho thấy CSA đáp ứng tốt hơn CPTM ở nhóm trẻ có tổn thương mô bệnh học là bệnh thay đổi tối thiểu trong khi đó ở những trẻ có tổn thương cầu thận xơ hóa cục bộ hoặc từng phần lại không có sự khác biệt về hiệu quả điều trị giữa 2 nhóm CSA và CPTM [164].

#### **4.2.5. Tác dụng phụ và biến chứng**

Biến chứng nhiễm khuẩn khi điều trị bằng CPTM phối hợp với prednisolon gặp ở 16,7% số trẻ. Tỷ lệ nhiễm khuẩn ở nhóm phụ thuộc steroid là 15,2% trong khi ở nhóm kháng steroid là 21,4%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm khuẩn xuất hiện khi nằm viện giữa 2 nhóm nghiên cứu,  $p > 0,05$ . Phần lớn bệnh nhân có xuất hiện biến chứng ở mức độ nhẹ (nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm phế quản, viêm mô tế bào do răng biến chứng), không gặp

bệnh nhân nào bị nhiễm khuẩn nặng hay tử vong do nhiễm khuẩn trong nghiên cứu này của chúng tôi. Tỷ lệ bệnh nhân bị nhiễm trùng trong nghiên cứu này của chúng tôi thấp hơn của Nguyễn Văn Sang và Nguyễn Đình Vũ. Theo kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Sang (2013) có 28 bệnh nhân bị nhiễm trùng trong tổng số 75 trẻ được nghiên cứu chiếm tỷ lệ 37,3%. Nhóm kháng steroid có tỷ lệ nhiễm trùng là 47,1% cao hơn nhóm phụ thuộc steroid chỉ có tỷ lệ nhiễm trùng 29,3% [45]. Theo Nguyễn Đình Vũ tỷ lệ nhiễm trùng sau điều trị bằng CP là 33,3% [158].

Kết quả nghiên cứu về biểu hiện rụng tóc của 2 nhóm nghiên cứu cho thấy đa số bệnh nhân rụng tóc sau 2-3 tuần điều trị bằng cyclophosphamid. Nhóm kháng steroid có 8 bệnh nhân bị rụng tóc chiếm 57,1%, nhóm phụ thuộc có 13 bệnh nhân bị rụng tóc chiếm tỷ lệ 28,3%. Tỷ lệ rụng tóc chung cả 2 nhóm là 35,0%. Sự khác biệt về tỷ lệ rụng tóc của 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ . Biểu hiện rụng tóc ở các bệnh nhân dần biến mất sau 3-12 tháng theo dõi lâu dài. Tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện rụng tóc ở nhóm kháng thuốc steroid sau điều trị CPTM của chúng tôi giống với kết quả của Nguyễn Văn Sang, nhưng ở nhóm phụ thuộc steroid lại cho kết quả thấp hơn kết quả của Nguyễn Văn Sang và Nguyễn Đình Vũ. Theo Nguyễn Văn Sang (2013) sau 8 tuần điều trị bằng CP uống nhóm kháng steroid có 18 bệnh nhân bị rụng tóc chiếm tỷ lệ 52,9%, nhóm phụ thuộc steroid có 23 bệnh nhân rụng tóc chiếm tỷ lệ 56,1%, tỷ lệ rụng tóc chung cả 2 nhóm là 54,6% [45]. Tỷ lệ bệnh nhân rụng tóc trong nghiên cứu của Nguyễn Đình Vũ là 30% [158]. Tỷ lệ bệnh nhân HCTHTP phụ thuộc steroid xuất hiện tác dụng phụ rụng tóc trong nghiên cứu này của chúng tôi thấp hơn Nguyễn Văn Sang và Nguyễn Đình Vũ được giải thích là do các bệnh nhân của chúng tôi được điều trị bằng CPTM trong một thời gian ngắn trung bình là 2 tuần với tổng liều tích lũy thấp hơn, thời gian điều trị CPTM ngắn ngày hơn đáng kể ở nhóm phụ thuộc steroid so với nhóm kháng steroid, còn Nguyễn Văn Sang và Nguyễn Đình Vũ điều trị bằng CP

uống kéo dài 8-12 tuần với tổng liều tích lũy cao hơn vì vậy làm tăng tỷ lệ xuất hiện rụng tóc ở các bệnh nhân nghiên cứu. Biến chứng rụng tóc là do thiếu dưỡng mắt protein kéo dài và do điều trị steroid trước đó, theo các y văn trên thế giới dấu hiệu rụng tóc thường thoáng qua và có hồi phục.

Các tác dụng phụ khác được quan sát thấy ở các bệnh nhân trong nghiên cứu này của chúng tôi như tăng huyết áp, viêm dạ dày cấp và hội chứng Cushing. Có 10/60 bệnh nhân (18,3%) có biểu hiện tăng huyết áp, trong đó tỷ lệ bệnh nhân tăng huyết áp trong nhóm kháng steroid là 50% cao hơn đáng kể so với nhóm phụ thuộc steroid là 8,7%,  $p = 0,002$ . Có 9/60 bệnh nhân (15,0%) có biểu hiện viêm dạ dày cấp (đau bụng vùng thượng vị, ợ hơi, ợ chua, nóng rát sau xương ức,...). Tỷ lệ viêm dạ dày trong nhóm phụ thuộc steroid là 17,4% cao hơn so với nhóm kháng steroid chỉ có 1 trường hợp có biểu hiện viêm dạ dày cấp chiếm 7,1%. Có 23,3% bệnh nhân có biểu hiện hội chứng Cushing (mặt tròn như mặt trăng, giữ nước, mọc lông ở lưng và ở ria mép,...). Các biểu hiện này là do bệnh nhân dùng corticoid liều cao kéo dài, đặc biệt là những bệnh nhân tái phát nhiều lần vì mỗi lần tái phát bệnh nhân phải dùng corticoid liều cao tấn công làm tăng tỷ lệ xuất hiện biến chứng và tác dụng phụ của corticoid như viêm dạ dày, tăng huyết áp và hội chứng Cushing. Tuy nhiên sau điều trị các biểu hiện tăng huyết áp và viêm dạ dày cấp đều cải thiện tốt, biểu hiện hội chứng Cushing cũng được cải thiện sau điều trị 6-12 tháng khi bệnh nhân giảm liều uống cách nhật và dùng thuốc prednisolon.

Các tác dụng phụ ghi nhận được trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm nhiễm khuẩn, rụng tóc, tăng huyết áp, viêm dạ dày và hội chứng Cushing. Số bệnh nhân xuất hiện biến chứng hoặc tác dụng phụ chiếm một tỷ lệ nhỏ không đáng kể, các tác dụng phụ và biến chứng này dần biến mất sau điều trị hoặc trong quá trình theo dõi lâu dài. Ngoài ra không quan sát thấy có bệnh nhân nào có biểu hiện giảm hồng cầu, giảm bạch cầu, tiểu cầu, ban da, viêm bàng quang xuất huyết, nôn, tiêu chảy, viêm niêm mạc miệng và kết mạc mắt, đau đầu

chóng mặt hay suy tim sung huyết. Kết quả nghiên cứu của các tác giả trên thế giới đều ghi nhận rằng điều trị HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid bằng CP là an toàn, hiệu quả và ít tác dụng phụ nghiêm trọng. Tác dụng phụ hay gặp nhất trong các nghiên cứu quan sát thấy là buồn nôn và nôn, rụng tóc và nhiễm khuẩn, tuy nhiên trong nghiên cứu này của chúng tôi không ghi nhận được trường hợp nào có phản ứng buồn nôn hay nôn khi truyền CPTM. Một vài nghiên cứu quan sát thấy có sự xuất hiện một tỷ lệ rất thấp các biểu hiện nhiễm khuẩn nặng, suy gan hay giảm bạch cầu mà chúng tôi không quan sát thấy ở các bệnh nhân trong nghiên cứu này. Theo nghiên cứu của tác giả Abeyagunawardena và CS (2017) trên 127 trẻ mắc HCTHTP phụ thuộc steroid được điều trị bằng CPTM và CP uống cho thấy trong nhóm CP uống có 4 trẻ bị ức chế tủy xương, 7 trẻ bị nhiễm trùng nghiêm trọng, 15 trẻ rụng tóc và 1 trẻ tử vong vì nhiễm khuẩn huyết nặng, còn trong nhóm CPTM có 9 trẻ rụng tóc, 1 trẻ mắc nhiễm khuẩn nặng trong khi không thấy có bệnh nhân nào bị ức chế tủy xương [17]. Nghiên cứu của Alsaran và CS (2017) hồi cứu trong thời gian 3 năm trên 60 trẻ mắc HCTHTP phụ thuộc steroid được điều trị bằng 4 thuốc Levamisole, Mycophenolate Mofetil (MMF), Cyclophosphamide và Cyclosporine không thấy có bất kỳ tác dụng phụ đáng kể nào trong suốt quá trình nghiên cứu [162]. Nghiên cứu của tác giả Kumar D. và CS (2015) trên 16 trẻ mắc HCTHTP phụ thuộc steroid được điều trị bằng CPTM cho thấy chỉ có 12,5% trẻ có biểu hiện buồn nôn hoặc nôn, giảm tiểu cầu và rụng tóc được quan sát thấy ở 6,25% trong suốt quá trình theo dõi [160]. Theo nhận xét của tác giả Azib và CS (2011), tỷ lệ xuất hiện tác dụng phụ khi điều trị HCTHTP phụ thuộc steroid là rất thấp [165]. Nghiên cứu của Gulati và Kher (2000) đánh giá hiệu quả của CPTM trong điều trị trẻ mắc HCTHTP kháng steroid, kết quả ghi nhận thấy ở 20 trẻ mắc HCTHTP kháng steroid chỉ có tác dụng phụ được quan sát thấy trong quá trình truyền CPTM là buồn nôn và nôn (2 bệnh nhân) và rụng tóc (1 bệnh nhân) [92]. Một số nghiên cứu dài hạn về CP còn ghi nhận thấy tác

dụng phụ gây vô sinh đặc biệt là ở những trẻ lớn trên 10 tuổi, tuy nhiên cần phải có những nghiên cứu lâu dài hơn để đánh giá tác dụng này.

Như vậy, từ kết quả nghiên cứu các bệnh nhân của chúng tôi và thống kê các kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy tỷ lệ xuất hiện biến chứng và tác dụng phụ khi điều trị bằng CPTM là rất thấp, các tác dụng phụ hay gặp chủ yếu là nhiễm trùng và rụng tóc nhưng những biểu hiện này đều cải thiện tốt ngay sau khi dùng thuốc hoặc sau 3-6 tháng kết thúc điều trị bằng CPTM. Các nghiên cứu đều kết luận rằng CPTM có hiệu quả và an toàn trong điều trị HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid.

### **4.3. Về sự biến đổi một số thông số miễn dịch trước và sau điều trị**

#### **4.3.1. Sự biến đổi về trị số bạch cầu, bạch cầu đa nhân trung tính và lympho**

Sự thay đổi về số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi của bệnh nhân mắc HCTHTP theo y văn và các nghiên cứu trong và ngoài nước rất thay đổi và thường chịu sự ảnh hưởng của nhiều yếu tố. Đặc biệt các bệnh nhân của chúng tôi không có biểu hiện nhiễm khuẩn và bạch cầu vẫn tăng. Bạch cầu tăng ở các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi được giải thích có thể là do tác dụng kích thích tủy xương của prednisolon. Theo Winkelstein, một trong những tác dụng quan trọng của glucocorticoid là làm thay đổi tạm thời số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi. Sau khi tiêm một liều đơn glucocorticoid vào tĩnh mạch bệnh nhân thì thấy có sự gia tăng nhanh chóng số lượng bạch cầu ĐNTT, đồng thời giảm số lượng bạch cầu lympho, bạch cầu ưa acid, bạch cầu ưa base và bạch cầu đơn nhân (trích dẫn từ Nguyễn Ngọc Sáng [55]). Tác giả Nguyễn Ngọc Sáng giải thích kết quả làm tăng số lượng bạch cầu đa nhân trung tính trong máu sau khi dùng glucocorticoid là do thuốc thúc đẩy giải phóng nhanh chóng các bạch cầu ĐNTT đã trưởng thành từ tủy xương vào máu và làm giảm sự di chuyển của bạch cầu ĐNTT từ mạch máu tới tổ chức viêm. Tác dụng này làm gia tăng thời gian bán hủy của bạch cầu ĐNTT trong tuần hoàn. Thực tế sự gia tăng số lượng bạch cầu ĐNTT trong máu ngoại vi của bệnh nhân khi dùng



glucocorticoid là có hại bởi vì sẽ gây hạn chế vai trò thực bào của bạch cầu ĐNNT do làm giảm khả năng di chuyển của chúng vào vị trí ổ viêm hoặc nơi nhiễm khuẩn. Glucocorticoid làm giảm số lượng bạch cầu lympho, ura acid, ura base và mono do tác dụng của thuốc làm phân bố lại chúng trong tuần hoàn. Sự giảm số lượng bạch cầu mono là dấu hiệu quan trọng nhất trong việc điều hòa tác dụng chống viêm của glucocorticoid. Tuy nhiên, sự thay đổi số lượng bạch cầu trong máu do dùng glucocorticoid xảy ra tối đa 4 – 6 giờ sau khi dùng thuốc và thường sau 24 giờ, số lượng mỗi loại bạch cầu nói trên sẽ trở về trị số ban đầu. Điều này có thể giải thích vì sao sau 4 tuần điều trị bằng prednisolon mà số lượng bạch cầu và bạch cầu ĐNNT ở các bệnh nhân HCTHTP vẫn còn cao, kể cả ở liều thấp [55].

Lý giải về sự thay đổi của bạch cầu lympho trong HCTHTP có cơ chế rất phức tạp, đặc biệt là ở những bệnh nhân có dùng các thuốc ức chế miễn dịch. Đa số các tài liệu giáo khoa và các tác giả trên thế giới đã mô tả hiện tượng giảm số lượng tế bào lympho ở người bình thường sau khi dùng steroid có thể là do prednisolon gây ức chế tổ chức lympho, tuy nhiên hiện tượng này không thường xuyên xảy ra. Giảm số lượng bạch cầu lympho ở các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi dường như là do tác dụng ức chế miễn dịch của cyclophosphamid. Cyclophosphamid là một chất alkylating thuộc nhóm mù tạc nitơ có tác dụng gây độc tế bào bằng cách ức chế sự sao chép DNA từ đó ức chế sự phân chia tế bào, đặc biệt là tác dụng ức chế chức năng tế bào lympho T-helper đồng thời làm giảm số lượng tế bào lympho B kéo dài do tốc độ phục hồi của tế bào lympho B chậm hơn [72], [73].

### 4.3.2. Sự biến đổi miễn dịch dịch thể

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về sự biến đổi miễn dịch dịch thể cho thấy trước điều trị nồng độ IgG huyết thanh giảm nặng, IgA huyết thanh giảm, IgM huyết thanh tăng cao, sau điều trị bằng CPTM kết hợp prednisolon nồng độ IgG và IgA huyết thanh trung vị đều tăng lên và nồng độ IgM huyết thanh giảm xuống ở cả 2 nhóm nghiên cứu. Sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm nghiên cứu,  $p < 0,05$ .

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Azat và CS, Bahbah và CS, Rashid H và CS và Mishra OP và CS [166], [167], [168]. Theo kết quả nghiên cứu của Youssef và CS [169] và Andal và CS [170] về nồng độ IgG trong HCTHTP đã chỉ ra rằng nồng độ IgG huyết thanh giảm ở cả giai đoạn phát bệnh hay giai đoạn thuyên giảm, những bệnh nhân mắc HCTHTP tái phát thường xuyên có nồng độ IgG huyết thanh thấp hơn so với những bệnh nhân mắc HCTHTP tái phát không thường xuyên, tuy nhiên không có sự khác biệt về nồng độ IgM giữa 2 nhóm này. Trong một nghiên cứu khác của tác giả Das và CS [171] cho thấy nồng độ IgG huyết thanh ở mức rất thấp ở những bệnh nhân mắc HCTHTP kháng thuốc steroid.

Cơ chế bệnh sinh của giảm nồng độ IgG huyết thanh ở bệnh nhân HCTHTP đến nay còn chưa được giải thích đầy đủ, các tác giả đã đi sâu nghiên cứu cơ chế của hiện tượng này, một số cơ chế đã được đưa ra để giải thích cho hiện tượng nồng độ IgG huyết thanh giảm trong HCTHTP có thể là do: tăng dị hóa IgG, giảm tổng hợp IgG hoặc thay đổi sự phân bố của IgG trong huyết tương [172]. Một cơ chế khác giải thích hiện tượng giảm nồng độ IgG huyết thanh trong HCTHTP có thể là do IgG bị mất qua nước tiểu vì trọng lượng phân tử của IgG nhỏ hơn IgM [168]. Còn theo tác giả Nguyễn Ngọc Sáng nồng độ IgG và IgA huyết thanh giảm không thể giải thích là do mất qua nước tiểu vì IgG và IgA có trọng lượng phân tử lớn ( $>150.000$  và  $160.000$ ) nên khó lọt qua màng đáy cầu thận. Cũng theo Nguyễn Ngọc Sáng có hiện tượng bình thường

hóa về nồng độ IgA, IgM, IgG khi bệnh ổn định, nghĩa là sau khi bệnh thuyên giảm thì nồng độ IgM giảm xuống, nồng độ IgA và IgG tăng lên [55]. Theo Pondman và CS, globulin miễn dịch đầu tiên được tổng hợp trong tế bào lympho B là các IgM, sau đó có quá trình chuyển lớp để tổng hợp IgA và IgG. Quá trình chuyển lớp này phụ thuộc vào tế bào lympho T. Trong HCTHTP có sự mất cân bằng các dưới nhóm lympho T nên quá trình tổng hợp globulin miễn dịch bị rối loạn dẫn đến hiện tượng IgM tăng, IgG và IgA giảm. Theo Lin và CS, tế bào lympho TCD8 sản xuất ra một chất ức chế đáp ứng miễn dịch hòa tan gọi tắt là SIRS (soluble immune response suppressor). Chất này ức chế sự biệt hóa tế bào lympho B và sự chuyển lớp globulin miễn dịch. Sự hiện diện của SIRS có thể liên quan đến cơ chế bệnh sinh của giảm globulin máu trong giai đoạn toàn phát bệnh HCTHTP. Cũng theo Lin và CS, khi nghiên cứu sự sản xuất các dưới lớp IgG trong HCTHTP thấy rằng có sự ức chế chức năng tăng sinh của tế bào lympho T và B cũng như hoạt tính của các yếu tố phát triển tế bào B (B cell growth factors) và các yếu tố biệt hóa tế bào lympho B (B cell differentiation factors) và interleukin-6 trong HCTHTP giai đoạn toàn phát bị thiếu hụt. Hoạt tính của các yếu tố phát triển tế bào B giảm tương quan với sự sản xuất IgG trong ống nghiệm. Những dấu hiệu này gợi ý rằng sự bất thường của quá trình chuyển lớp globulin miễn dịch có thể có mặt trong tế bào lympho B của các bệnh nhân thận hư ở giai đoạn toàn phát, điều này dẫn đến giảm IgG và tăng IgM. Sự rối loạn chức năng của các tế bào lympho T và các lymphokin của chúng có thể đóng vai trò quan trọng trong hiện tượng này (trích dẫn từ Nguyễn Ngọc Sáng [55]).

Theo Giangiacomo J và CS (1975) nồng độ IgG và IgA huyết thanh đã giảm đáng kể ở bệnh nhân HCTHTP. Nồng độ IgG và IgA tăng lên sau điều trị prednisolon tuy nhiên giá trị trung bình vẫn còn thấp so với bình thường. Nồng độ IgM huyết thanh trung bình ở bệnh nhân HCTHTP cao gấp 2 lần trị số bình thường trước, trong và sau điều trị bằng steroid. Như vậy rối loạn miễn dịch cơ

bản trong HCTHTP có thể là do sự thiếu hụt chức năng tế bào lympho T làm trung gian chuyển lớp tổng hợp IgG từ IgM [100]. Điều này đã được Peterson và CS (1971) giải thích trước đó và sau đó được tác giả Lin và CS (1989) làm rõ thêm. Các công trình nghiên cứu sau đó hỗ trợ quan điểm tương tự về sự khiếm khuyết chức năng tế bào lympho T được thực hiện bởi các tác giả Warshaw và Check, Rashid và CS. Chen và CS (1987) đã báo cáo rằng sự hoạt hóa quá mức của tế bào lympho T ức chế dẫn đến việc làm tăng nồng độ IgM huyết thanh và giảm nồng độ IgG huyết thanh ở trẻ mắc HCTHTP.

Mặt khác, tác giả Kaysen và CS (1990) cho rằng trong HCTHTP albumin và IgG bị mất nhiều qua nước tiểu dẫn tới làm giảm nồng độ albumin và IgG huyết thanh từ đó làm tăng tỷ lệ dị hóa các thành phần này trong máu, điều này góp phần vào quá trình dị hóa IgG khi có protein niệu [173]. Do đó, nồng độ IgM có trọng lượng phân tử cao tăng lên để đáp ứng với tình trạng giảm nồng độ protein huyết tương và duy trì áp suất thẩm thấu của huyết tương. Điều này giải thích mối tương quan nghịch giữa nồng độ albumin huyết thanh và nồng độ IgM huyết thanh [167], [173]. Như vậy, trong HCTHTP nồng độ protein niệu có ảnh hưởng đến nồng độ immunoglobulin huyết thanh [174]. Nghiên cứu của Bahbah và CS (2015) [167], Kemper và CS [175] và Sibénil và CS [176] cũng cho kết quả tương tự.

Sau 1 năm theo dõi, Bahbah và CS (2015) đã tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa giữa nồng độ IgG và IgM huyết thanh tại thời điểm khởi phát bệnh với tỷ lệ đáp ứng và tái phát sau điều trị. Nồng độ IgM và IgG huyết thanh có giá trị tiên lượng để dự đoán kết quả và tần suất tái phát bệnh. Cũng trong nghiên cứu này tác giả thấy rằng có mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ albumin niệu và nồng độ IgM, IgG huyết thanh [167]. Nồng độ IgM huyết thanh càng cao và nồng độ IgG huyết thanh càng thấp thì tỷ lệ tái phát càng cao theo báo cáo của Roy và CS [177]. Tác giả Youssef và CS (2011) so sánh tỷ lệ IgG/IgM cả trong giai đoạn phát bệnh và giai đoạn thuyên giảm cho thấy tỷ lệ

này thấp hơn ở nhóm bệnh so với nhóm đối chứng. Nghiên cứu chỉ ra rằng tỷ lệ IgG / IgM cao hơn ở nhóm HCTHTP nhạy cảm steroid và thấp hơn các nhóm đáp ứng kém với steroid (nhóm kháng thuốc steroid, nhóm tái phát thường xuyên, nhóm phụ thuộc steroid). Có mối tương quan tỷ lệ thuận giữa nồng độ albumin huyết thanh và nồng độ IgG huyết thanh [169].

Chúng tôi không thấy có sự khác biệt đáng kể về nồng độ IgM và IgA trong huyết thanh giữa 2 nhóm nghiên cứu trong giai đoạn phát bệnh hay giai đoạn thuyên giảm bệnh. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của các tác giả khác [169].

#### 4.3.3. Sự biến đổi miễn dịch tế bào

##### - Lympho T tổng (TCD3<sup>+</sup>):

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong **hình 3.7** cho thấy trước điều trị nhóm I có 23,9% bệnh nhân giảm số lượng TCD3<sup>+</sup>, nhóm II có 28,6% bệnh nhân giảm số lượng TCD3<sup>+</sup>. Sau điều trị bằng CPTM phối hợp prednisolon, tỷ lệ bệnh nhân giảm TCD3<sup>+</sup> tăng lên ở cả 2 nhóm nghiên cứu và tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm phụ thuộc steroid,  $p < 0,05$ . Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu về tỷ lệ bệnh nhân giảm TCD3<sup>+</sup> tại thời điểm cả trước và sau điều trị,  $p > 0,05$ .

Kết quả nghiên cứu về số lượng TCD3<sup>+</sup> trung vị ở **bảng 3.35** cho thấy sau điều trị số lượng TCD3<sup>+</sup> trung vị ở cả 2 nhóm nghiên cứu đều giảm xuống so với lúc nhập viện và giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm kháng steroid,  $p < 0,05$ . Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu về số lượng TCD3<sup>+</sup> trung vị tại thời điểm cả trước và sau điều trị,  $p > 0,05$ .

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận xét của các tác giả như Matsumoto và CS [178], Fiser và CS [179], Sasdelli và CS [180] đều nhận thấy rằng trong giai đoạn toàn phát của HCTHTP có biểu hiện giảm số lượng tế bào lympho TCD3<sup>+</sup>. Một số nghiên cứu khác như của Nguyễn Ngọc Sáng [55], Cagnoli và CS, Chatenoud và Bach, Gupta và CS, Kerpen và CS, Patel và

CS, Schnaper và CS... lại nhận xét rằng trong HCTHTP số lượng tế bào lympho T không thay đổi đáng kể so với giá trị bình thường. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu của các tác giả này chỉ tính tỷ lệ % mà không đếm số lượng tuyệt đối của tế bào lympho TCD3<sup>+</sup> nên không thấy số lượng TCD3<sup>+</sup> giảm trong khi tỷ lệ % TCD3<sup>+</sup> không thay đổi đáng kể. Kết quả nghiên cứu về số lượng tế bào lympho TCD3<sup>+</sup> sau điều trị của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Feehally và CS, cyclophosphamid làm giảm số lượng tế bào lympho TCD3<sup>+</sup> trong HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid.

#### - Lympho TCD4<sup>+</sup>

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong **hình 3.7** cho thấy trước điều trị nhóm I có 39,1% bệnh nhân giảm số lượng TCD4<sup>+</sup>, nhóm II có 50% bệnh nhân giảm số lượng TCD4<sup>+</sup>. Sau điều trị bằng CPTM phối hợp prednisolon, tỷ lệ bệnh nhân giảm TCD4<sup>+</sup> tăng lên ở cả 2 nhóm nghiên cứu và tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm phụ thuộc steroid,  $p < 0,05$ . Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu về tỷ lệ bệnh nhân giảm TCD4<sup>+</sup> tại thời điểm cả trước và sau điều trị,  $p > 0,05$ .

Kết quả nghiên cứu về số lượng TCD4<sup>+</sup> trung vị ở **bảng 3.36** cho thấy sau điều trị số lượng TCD4<sup>+</sup> trung vị ở cả 2 nhóm nghiên cứu đều giảm xuống so với lúc nhập viện và giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm kháng steroid,  $p < 0,05$ . Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu về số lượng TCD4<sup>+</sup> trung vị tại thời điểm cả trước và sau điều trị,  $p > 0,05$ .

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận định của các tác giả Fiser và CS [179], Hulton và CS [181], Herrod và CS [102], Saxena và CS [182] cho thấy trong giai đoạn toàn phát của HCTHTP có giảm số lượng tế bào lympho TCD4<sup>+</sup>. Một vài nghiên cứu như của Cagnoli và CS, Chatenoud và CS, Estevez và CS báo cáo rằng số lượng lympho TCD4<sup>+</sup> trong máu ngoại vi của các bệnh nhân mắc HCTHTP không khác biệt so với giá trị bình thường. Trong khi một số nghiên cứu khác như của Nguyễn Ngọc Sáng [55], Drannik và CS,

Feehally và CS, Kobayashi và CS [183], Matsumoto và CS [178], Patel và CS lại nhận thấy trong giai đoạn toàn phát của HCTHTP có biểu hiện tăng số lượng tế bào lympho TCD4<sup>+</sup>.

Chúng tôi chưa thấy y văn hay tài liệu nào giải thích tại sao số lượng tế bào lympho TCD4<sup>+</sup> lại tăng hay giảm trong HCTHTP và những nghiên cứu hơn nữa là cần thiết để giải thích cho sự thay đổi này. Một số quan điểm cho rằng có sự rối loạn miễn dịch trong HCTHTP làm thay đổi đáp ứng miễn dịch của tế bào Th1 và Th2 có liên quan đến tình trạng thận viêm, thâm nhiễm tế bào, hiện tượng xơ hóa cầu thận và tổn thương mô thận dẫn tới làm giảm số lượng TCD4<sup>+</sup> [102], [103].

Tác dụng của một số thuốc ức chế miễn dịch có ảnh hưởng thế nào tới số lượng tế bào lympho TCD4<sup>+</sup>? Theo Feehally và CS, cyclophosphamid làm giảm số lượng tế bào lympho nói chung và làm giảm tỷ lệ TCD4<sup>+</sup>/TCD8<sup>+</sup>. Sự thay đổi này kéo dài 1-3 tháng sau khi ngừng điều trị. Theo Kobayashi và CS [183] thấy rằng HCTHTP sau điều trị bằng prednisolon có biểu hiện giảm số lượng tế bào lympho TCD4<sup>+</sup>. Matsumoto và CS [178] cũng thấy rằng sau khi điều trị HCTHTP kháng steroid bằng methylprednisolon cũng có biểu hiện giảm số lượng tế bào lympho TCD4<sup>+</sup>.

#### - Lympho TCD8<sup>+</sup>

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong **hình 3.7** cho thấy trước điều trị nhóm I có 47,8% bệnh nhân tăng số lượng TCD8<sup>+</sup>, nhóm II có 42,9% bệnh nhân tăng số lượng TCD8<sup>+</sup>. Sau điều trị bằng CPTM phối hợp prednisolon, tỷ lệ bệnh nhân tăng TCD8<sup>+</sup> giảm xuống ở cả 2 nhóm nghiên cứu và giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm phụ thuộc steroid, p<0,05. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu về tỷ lệ bệnh nhân tăng TCD8<sup>+</sup> tại thời điểm cả trước và sau điều trị, p>0,05.

Kết quả nghiên cứu về số lượng TCD8<sup>+</sup> trung vị ở **bảng 3.37** cho thấy sau điều trị số lượng TCD8<sup>+</sup> trung vị ở cả 2 nhóm nghiên cứu đều giảm xuống

so với lúc nhập viện,  $p > 0,05$ . Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu về số lượng TCD8<sup>+</sup> trung vị tại thời điểm cả trước và sau điều trị,  $p > 0,05$ .

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận định của các tác giả Fiser và CS [179], Saxena và CS [182], Lama G và CS [103], Wang Y và CS [104], [105] cho thấy ở giai đoạn toàn phát của HCTHTP có biểu hiện tăng số lượng tế bào lympho TCD8<sup>+</sup>. Theo nghiên cứu của Herrod và CS [102] lại thấy rằng tỷ lệ tế bào lympho TCD8<sup>+</sup> không khác biệt so với giá trị bình thường. Trong khi một số nghiên cứu của các tác giả khác như Nguyễn Ngọc Sáng [55], Drachman và CS, Matsumoto và CS lại thấy rằng trong giai đoạn toàn phát của HCTHTP, số lượng tế bào lympho TCD8<sup>+</sup> giảm so với giá trị bình thường.

Chúng tôi cũng chưa thấy tài liệu nào giải thích vì sao số lượng tế bào lympho TCD8<sup>+</sup> lại bị biến đổi trong HCTHTP, nhưng hầu hết các công trình nghiên cứu đều cho thấy ở giai đoạn thuyên giảm hoàn toàn của bệnh thì số lượng lympho TCD8<sup>+</sup> giảm xuống trở về trị số bình thường, các tác giả đã chỉ ra vai trò gây hại của tế bào lympho TCD8<sup>+</sup>.

Các thuốc điều trị HCTHTP có ảnh hưởng như thế nào tới số lượng tế bào lympho TCD8<sup>+</sup>? Theo Taube và CS, việc điều trị thành công HCTHTP bằng CPTM cùng với sự suy giảm lâu dài chức năng tế bào lympho T ức chế (TCD8<sup>+</sup>) gợi ý rằng những tế bào lympho TCD8<sup>+</sup> đóng góp vào cơ chế bệnh sinh của HCTHTP (trích dẫn từ [55]). Theo Ozaki và CS [184], prednisolon có thể có tác dụng kích thích làm tăng số lượng tế bào lympho TCD8<sup>+</sup>. Theo Matsumoto và CS [178], methyprednisolon có tác dụng làm tăng số lượng tế bào lympho TCD8<sup>+</sup> trong HCTHTP kháng steroid.

#### - Tỷ lệ TCD4<sup>+</sup>/TCD8<sup>+</sup>

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong **hình 3.7** cho thấy trước và sau điều trị bằng CPTM phối hợp prednisolon, tỷ lệ bệnh nhân giảm CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> không có sự thay đổi đáng kể nào ở cả 2 nhóm nghiên cứu,  $p > 0,05$ .



Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu về tỷ lệ bệnh nhân giảm  $CD4^+/CD8^+$  tại thời điểm cả trước và sau điều trị,  $p>0,05$ .

Kết quả nghiên cứu về tỷ lệ  $CD4^+/CD8^+$  trung bình trong **bảng 3.38** cho thấy sau điều trị tỷ lệ  $CD4^+/CD8^+$  có xu hướng giảm ở nhóm I và giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm kháng steroid ( $p<0,05$ ).

Những nghiên cứu đầu tiên về vai trò của hệ miễn dịch trong HCTHTP cho thấy có sự tồn tại yếu tố đáp ứng trong huyết thanh làm giảm chức năng tế bào lympho T từ đó làm thay đổi tỷ lệ  $TCD4^+/TCD8^+$  ở những bệnh nhân mắc HCTHTP. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy sự thay đổi tỷ lệ  $TCD4^+/TCD8^+$  trong máu ngoại biên của bệnh nhân mắc HCTHTP, với biểu hiện giảm số lượng tế bào  $TCD4^+$ , tăng số lượng tế bào lympho  $TCD8^+$  và các tế bào diệt tự nhiên (NK), do đó làm giảm tỷ lệ  $TCD4^+/TCD8^+$  so với giá trị bình thường [102], [103].

Qua công trình nghiên cứu này chúng tôi thấy trong HCTHTP ở trẻ em nói chung và HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid nói riêng có sự thay đổi cả về MDDT và MDTB. Trong đó rối loạn MDDT có lẽ là hậu quả của rối loạn MDTB. Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu đã được tiến hành để tìm hiểu mối liên quan giữa HCTH và hệ thống miễn dịch bao gồm miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào. Shalhoub [22] là người đầu tiên cho rằng HCTHTP có liên quan đến những bất thường chức năng của tế bào lympho T. Các cầu thận bị tổn thương trong HCTHTP có liên quan đến sự xuất hiện của các yếu tố hòa tan, các lymphokin được giải phóng lưu hành trong máu do các rối loạn bất thường về miễn dịch tế bào nguyên phát. Những yếu tố này có thể là nguyên nhân dẫn đến sự thay đổi hàng rào điện tích của cầu thận, dẫn đến làm tăng tính thấm của cầu thận với các đại phân tử tích điện âm như albumin huyết tương từ đó làm xuất hiện protein niệu.

Các nghiên cứu tiếp sau đó đều thấy rằng có sự bất thường trong quần thể tế bào lympho T ở những bệnh nhân mắc HCTHTP, đặc biệt là các dưới

nhóm tế bào lympho T. Các tác giả cho rằng cơ chế bệnh sinh của HCTHTP có liên quan đến vai trò của đáp ứng MD qua trung gian tế bào, có thể là các bất thường chức năng của tế bào lympho T dẫn đến việc sản xuất ra các cytokin gây tổn thương màng đáy cầu thận, từ đó làm xuất hiện protein niệu. Điều này được giải thích qua các mô hình đáp ứng miễn dịch cytokin và mô hình đáp ứng của Th1 với Th2 trong HCTHTP [101]. Bên cạnh đó, một số nghiên cứu đã khảo sát thấy vai trò của bạch cầu lympho B trong HCTHTP tuy nhiên số lượng nghiên cứu còn rất ít. Ngoài ra, một số nghiên cứu cũng chỉ ra vai trò của các cytokin, chemokin và các yếu tố lưu hành trong sinh lý bệnh học của HCTHTP. Một số cytokin/chemokin có tương quan với protein niệu và được gợi ý như là các yếu tố làm tăng tính thấm cầu thận làm xuất hiện protein niệu ở bệnh nhân HCTHTP hoặc trên mô hình động vật thí nghiệm của bệnh, như là IL-1 [129], IL-6 [130] và IL-8 / CXCL8 [131], [132]. Một số yếu tố khác được đề cập đến cũng có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của HCTHTP như yếu tố tăng sinh nội mạch (VEGF) [133], [134], [135], [136], yếu tố phiên mã nuclear gọi là NF- $\kappa$ B [137], [138], [139] và yếu tố hòa tan hoạt hóa thụ thể plasminogen (su-PAR) [140], [141].

Các biến đổi về MDDT và MDTB trong HCTHTP chứng tỏ có một sự rối loạn sâu xa của hệ thống MD và những biến đổi này có lẽ đóng một vai trò quan trọng nhất định trong cơ chế bệnh sinh của HCTHTP. Dựa trên những cơ sở lý luận này mà nhiều nhà khoa học y học đã sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch và điều hòa miễn dịch như cyclophosphamid, cyclosporin A, levamisole... để điều trị HCTHTP và đã thu được những kết quả nhất định.

Những thay đổi MD trong HCTHTP là nguyên nhân hay hậu quả của bệnh, đây là câu hỏi còn nhiều tranh luận chưa thống nhất. Tác giả Nguyễn Ngọc Sáng (1999) [55] đã đưa ra các bằng chứng cho thấy rằng sự điều hòa MD bất thường có thể đóng vai trò trong sinh bệnh học của HCTHTP. Theo Matsumoto và CS, Taube và CS và Kobayashi và CS [183] các bất thường về

MD có thể là hậu quả của HCTHTP. Tuy nhiên, cũng chính Kobayashi và nhiều nhà nghiên cứu khác như Bakker và CS (1986), Maruyama và CS (1989), Yoshizawa và CS (1989), Tanaka và CS (1992) đã chứng minh rằng khi lấy dung dịch nuôi cấy tế bào lympho đã được kích thích của bệnh nhân mắc HCTHTP tiêm vào chuột bình thường thì gây ra protein niệu. Do đó, theo các tác giả này những bất thường của các tế bào lympho nếu không phải là nguyên nhân của bệnh thì ít ra cũng góp phần làm tăng tính thấm màng đáy cầu thận trong HCTHTP và cần phải có những nghiên cứu hơn nữa để xác định vai trò sinh bệnh của những biến đổi bất thường về các dưới nhóm tế bào lympho T.

Những nghiên cứu đầu tiên về vai trò của hệ miễn dịch trong HCTHTP cho thấy có sự tồn tại của một yếu tố đáp ứng trong huyết thanh làm giảm chức năng tế bào lympho T và làm thay đổi tỷ lệ TCD4<sup>+</sup>/TCD8<sup>+</sup> ở những bệnh nhân mắc HCTHTP. Các nghiên cứu khác cho thấy sự thay đổi tỷ lệ TCD4<sup>+</sup>/TCD8<sup>+</sup> trong máu ngoại biên của bệnh nhân mắc HCTHTP, với biểu hiện giảm số lượng tế bào TCD4<sup>+</sup>, tăng số lượng tế bào lympho TCD8<sup>+</sup> và các tế bào diệt tự nhiên (NK) [102], [103]. Năm 2001, Wang Y và CS tiến hành 2 nghiên cứu song song trên mô hình động vật thí nghiệm mắc HCTH. Kết quả nghiên cứu thứ nhất cho thấy sự suy giảm của tế bào lympho TCD4<sup>+</sup> gây tăng lympho TCD8<sup>+</sup> và các đại thực bào trong mô thận từ đó làm nặng thêm tình trạng bệnh, do đó gợi ý chức năng bảo vệ của tế bào TCD4<sup>+</sup> [104]. Ngược lại, kết quả nghiên cứu thứ hai cho thấy sự suy giảm của những tế bào TCD8<sup>+</sup> làm giảm đáng kể tổn thương thận và số lượng đại thực bào trong mô thận, từ đó chỉ ra một vai trò nguy hại của dòng tế bào TCD8<sup>+</sup> này đối với bệnh [105]. Kết quả của những nghiên cứu gần đây cũng đưa ra bằng chứng về những thay đổi trong đáp ứng của tế bào lympho T ở bệnh nhân HCTHTP [107], [108]. Năm 2001, Wang và CS mô tả lần đầu tiên về vai trò của tế bào TCD4<sup>+</sup> trong cơ chế bệnh sinh của HCTH thực nghiệm. Trong nghiên cứu này, các tác giả quan sát thấy rằng sự suy giảm của dòng tế bào TCD4<sup>+</sup> làm nặng hơn tình trạng bệnh, từ đó

gợi ý một chức năng bảo vệ của dòng tế bào lympho này. Tuy nhiên, nghiên cứu này không xác định được các dưới nhóm tế bào lympho TCD4<sup>+</sup> có tác dụng bảo vệ [105]. Các nghiên cứu tiếp sau Wang và CS đã dần xác định rõ hơn vai trò của các tế bào dưới nhóm lympho T có tác dụng bảo vệ như tế bào T $\gamma\delta$ . Một số quan sát song song đã hỗ trợ cho giả thuyết về sự mất cân bằng và/hoặc sự thay đổi chức năng tế bào T điều hòa có thể góp phần hình thành HCTHTP [109], [112]. Theo Sellier-Leclerc và CS, tế bào chịu trách nhiệm trong cơ chế bệnh sinh của HCTHTP là tế bào lympho T chưa trưởng thành đang biệt hóa chứ không phải tế bào lympho T trưởng thành trong máu ngoại vi [185].

Một câu hỏi khác đặt ra là việc nghiên cứu những thay đổi MD trong HCTHTP có giá trị trong thực hành lâm sàng không? Theo tác giả Nguyễn Ngọc Sáng chỉ ra rằng việc nghiên cứu những thay đổi MD trong HCTHTP có giá trị cao trong thực hành lâm sàng, việc xét nghiệm các thông số về MD sẽ có giá trị góp phần vào chẩn đoán đặc biệt là có giá trị theo dõi và tiên lượng bệnh. Kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả khác cũng cho thấy sự biến đổi về MD trong HCTHTP rất rõ ở giai đoạn toàn phát và giảm đi ở giai đoạn lui bệnh, nhiều thông số MD đã trở về bình thường khi bệnh ổn định (thuyên giảm hoàn toàn) [55], [186].

Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong giai đoạn toàn phát của HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid có sự biến đổi cả về MDDT và MDTB. Biểu hiện của biến đổi MDDT là nồng độ IgG giảm nặng, nồng độ IgA giảm và nồng độ IgM tăng cao. Biểu hiện của biến đổi MDTB là số lượng TCD3<sup>+</sup> và TCD4<sup>+</sup> giảm, số lượng TCD8<sup>+</sup> tăng. Ở giai đoạn bệnh thuyên giảm sau điều trị bằng CPTM phối hợp prednisolon trung bình 4 tuần, nồng độ IgG và IgA tăng lên, nồng độ IgM giảm xuống tuy nhiên nồng độ IgG vẫn còn thấp so với bình thường và nồng độ IgM vẫn còn cao so với bình thường. Số lượng TCD3<sup>+</sup>, TCD4<sup>+</sup>, TCD8<sup>+</sup> và tỷ lệ CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> đều giảm xuống sau điều trị tuy nhiên số lượng TCD8<sup>+</sup> vẫn còn cao so với bình thường.

## KẾT LUẬN

Bằng phương pháp nghiên cứu mô tả tiến cứu loạt ca bệnh trên 60 bệnh nhân mắc hội chứng thận hư tiên phát trong đó có 46 bệnh nhân thể phụ thuộc và 14 bệnh nhân thể kháng steroid, theo dõi trong khoảng thời gian trung bình  $2,9 \pm 1,2$  năm chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

### **1. Về đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và sinh học của HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em**

Tuổi phát bệnh chủ yếu là lứa tuổi tiền học đường và học đường, trung bình là  $6,7 \pm 4,1$  tuổi. Bệnh thường gặp ở trẻ nam nhiều hơn so với trẻ nữ, chủ yếu là thể đơn thuần, HCTHTP kháng steroid có tỷ lệ thể lâm sàng không đơn thuần (71,4%) cao hơn thể phụ thuộc steroid (26,1%). Biểu hiện lâm sàng chủ yếu là phù to toàn thân. Biến đổi sinh học chủ yếu là protein albumin niệu tăng cao, protein máu toàn phần giảm, albumin máu giảm, cholesterol và triglycerid máu tăng.

### **2. Về kết quả điều trị hội chứng thận hư tiên phát phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em bằng cyclophosphamid tĩnh mạch phối hợp với prednisolon**

- CPTM kết hợp prednisolon cho hiệu quả rõ rệt sau 4 tuần điều trị đối với cả 2 nhóm nghiên cứu. Tỷ lệ thuyên giảm của nhóm phụ thuộc steroid cao hơn so với nhóm kháng steroid. Tổng liều tích lũy CPTM của nhóm phụ thuộc steroid ( $22,09 \pm 12,31$  mg/kg/đợt điều trị) thấp hơn đáng kể so với nhóm kháng steroid ( $47,53 \pm 30,31$  mg/kg/đợt đợt điều trị),  $p < 0,01$ . Thời gian nằm viện của các bệnh nhân nhóm phụ thuộc steroid ( $12,0(10,0-15,0)$  ngày) ngắn hơn đáng kể so với nhóm kháng steroid ( $18,0(13,5-25,25)$  ngày),  $p < 0,01$ . CPTM giúp cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng sau điều trị so với lúc nhập viện,  $p < 0,001$ .

- Tỷ lệ không tái phát sau theo dõi 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng và 48 tháng của nhóm phụ thuộc steroid cao hơn so với nhóm kháng steroid.

- Tác dụng phụ hay gặp của CPTM phối hợp với prednisolon là rụng tóc (35%), hội chứng Cushing (23,3%), ít gặp hơn là tăng huyết áp, nhiễm trùng, viêm dạ dày nhưng các tác dụng phụ này đều có thể điều chỉnh được.

### **3. Về sự biến đổi một số thông số miễn dịch trước và sau điều trị hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc và kháng steroid bằng cyclophosphamid tính mạch phối hợp với prednisolon**

Sau điều trị, số lượng bạch cầu, bạch cầu đa nhân trung tính tăng và bạch cầu lympho giảm ở cả 2 nhóm nghiên cứu.

Trước điều trị, nồng độ IgG huyết thanh giảm nặng, IgA giảm, IgM tăng cao, tỷ lệ IgG/IgM giảm. Sau điều trị, nồng độ IgG và IgA huyết thanh tăng lên, nồng độ IgM huyết thanh giảm xuống, tỷ lệ IgG/IgM tăng lên dần trở về giá trị bình thường.

Trước điều trị, ở cả 2 nhóm nghiên cứu số lượng tế bào TCD3<sup>+</sup> giảm, TCD4<sup>+</sup> giảm, TCD8<sup>+</sup> tăng, tỷ lệ TCD4<sup>+</sup>/TCD8<sup>+</sup> giảm so với giá trị bình thường. Sau điều trị bằng CPTM phối hợp prednisolon, cả số lượng các tế bào TCD3<sup>+</sup>, TCD4<sup>+</sup>, TCD8<sup>+</sup> và tỷ lệ TCD4<sup>+</sup>/TCD8<sup>+</sup> ở cả 2 nhóm nghiên cứu đều giảm xuống so với lúc nhập viện tuy nhiên số lượng TCD8<sup>+</sup> vẫn còn cao so với bình thường.

## NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Công trình đầu tiên trong nước nghiên cứu về hiệu quả của cyclophosphamid tĩnh mạch phối hợp prednisolon trong điều trị HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em và đã thu được những kết quả nhất định.
2. Đây là công trình đầu tiên nghiên cứu một cách có hệ thống về những thay đổi miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào ở trẻ em Việt Nam. Các kết quả thu được có thể góp phần tìm hiểu những biến đổi miễn dịch trong HCTHTP có điều trị thuốc và giải thích cơ chế bệnh sinh của bệnh; làm cơ sở để áp dụng các thuốc ức chế miễn dịch, điều hòa miễn dịch và kích thích miễn dịch vào điều trị HCTHTP. Đồng thời góp phần vào chẩn đoán, theo dõi tiến triển và tiên lượng bệnh. Luận án cũng góp phần bổ sung một số đặc điểm miễn dịch của HCTHTP ở trẻ em Việt Nam vào y văn nói chung.

## NHỮNG HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

1. Nghiên cứu chưa thực hiện được các xét nghiệm di truyền, nhất là ở thể kháng steroid.
2. Thời gian theo dõi còn ngắn (2 năm) nên chưa đánh giá được các tác dụng phụ lâu dài khác của cyclophosphamid.
3. Không sinh thiết thận được cho tất cả các bệnh nhân nghiên cứu do gia đình không đồng ý sinh thiết thận nên chưa có chẩn đoán mô bệnh học cho nhóm nghiên cứu.



## **KHUYẾN NGHỊ**

1. Trong điều kiện kinh tế hạn hẹp, để điều trị hội chứng thận hư thể phụ thuộc và kháng steroid việc lựa chọn cyclophosphamid là thích hợp và có hiệu quả.
2. Trong bối cảnh Việt Nam hiện nay, những kết quả của công trình này có thể áp dụng tại Hải Phòng và các bệnh viện tuyến tỉnh để giúp cho việc chẩn đoán, điều trị, theo dõi tiến triển và tiên lượng các bệnh nhân mắc HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid.
2. Khi có điều kiện kinh phí, cần tiếp tục nghiên cứu sâu hơn về các rối loạn chức năng dưới nhóm lympho T, lympho B, các cytokin, chemokin,... để hiểu rõ hơn cơ chế bệnh sinh của bệnh.

## **PHƯƠNG HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP THEO**

1. Tiếp tục nghiên cứu hiệu quả điều trị của các thuốc ức chế miễn dịch thay thế steroid và so sánh hiệu quả giữa các thuốc như cyclophosphamid, cyclosporin A, tacrolimus, cellcept, levamisol ... và ảnh hưởng của các thuốc đó lên hệ thống miễn dịch của bệnh nhân mắc HCTHTP như thế nào?
2. Tiếp tục nghiên cứu các phương pháp điều trị HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid, từ đó đưa ra phác đồ điều trị phù hợp đối với những thể bệnh này ở khu vực nói riêng và nước ta nói chung.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ NỘI DUNG CÓ LIÊN  
QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. ... (2016). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bằng cyclophosphamid truyền tĩnh mạch trong hội chứng thận hư tiên phát phụ thuộc steroid ở trẻ em. *Tạp chí Y học thực hành*, số ..., 358-362.
2. ... (2019). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị hội chứng thận hư tiên phát phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em bằng cyclophosphamid tĩnh mạch kết hợp prednisolon. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập ... số ..., 130-139.
3. ... (2019). Sự biến đổi một số thông số miễn dịch trước và sau điều trị hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em bằng cyclophosphamid tĩnh mạch phối hợp prednisolon. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập ..., số ..., 140-148.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Ngọc Sáng và Lê Nam Trà (2016). Hội chứng thận hư tiên phát. *Sách giáo khoa Nhi khoa (Textbook of pediatrics)*. Xuất bản lần thứ nhất, NXB Y học, Hà Nội, 1150–1161.
2. Bhimma R. (2014). Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome in Children. *J Nephrol Ther*, **s11(01)**.
3. Obiagwu P., Aliyu A., and Atanda A. (2014). Nephrotic syndrome among children in Kano: A clinicopathological study. *Niger J Clin Pract*, **17(3)**, 370.
4. Niaudet P. and Boyer O. (2016). Idiopathic nephrotic syndrome in children: Clinical aspects. *Pediatric Nephrology*. 7, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 3268–3447.
5. Koskimies O., Vilska J., Rapola J., et al. (1982). Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child*, **57(7)**, 544–548.
6. Tarshish P., Tobin J.N., Bernstein J., et al. (1997). Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol*, **8(5)**, 769–776.
7. Nakanishi K., Iijima K., Ishikura K., et al. (2013). Two-Year Outcome of the ISKDC Regimen and Frequent-Relapsing Risk in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*, **8(5)**, 756–762.
8. Bagga A. and Mantan M. (2005). Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res*, **122**, 13–28.
9. Sumboonnanonda A., Chongchate N., Suntornpoch V., et al. (2005). Difficult-to-treat nephrotic syndrome: management and outcome. *J Med Assoc Thai*, **88(8)**, S142–8.

10. Ng J.S., Wong W., Law R.W., et al. (2001). Ocular complications of paediatric patients with nephrotic syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol*, **29(4)**, 239–243.
11. Al Salloum A.A., Muthanna A., Bassrawi R., et al. (2012). Long-term outcome of the difficult nephrotic syndrome in children. *Saudi J Kidney Dis Transplant*, **23(5)**, 965.
12. Mekahli D., Liutkus A., Ranchin B., et al. (2009). Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol*, **24(8)**, 1525–1532.
13. Nguyễn Đức Quang, Vũ Huy Trụ, Lê Minh Cường, et al. (2019). Đánh giá kết quả điều trị và theo dõi lâu dài bệnh nhi hội chứng thận hư nguyên phát kháng steroid. *Tạp Chí YH Việt Nam*, **481(Số đặc biệt)**, 457–467.
14. Kanigicherla D.A.K., Hamilton P., Czapla K., et al. (2018). Intravenous pulse cyclophosphamide and steroids induce immunological and clinical remission in New-incident and relapsing primary membranous nephropathy. *Nephrology*, **23(1)**, 60–68.
15. Shah K.M., Ohri A.J., and Ali U.S. (2017). A Randomized Controlled Trial of Intravenous versus Oral Cyclophosphamide in Steroid-resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Indian J Nephrol*, **27(6)**, 430–434.
16. Berkane M., Adarmouch L., Amine M., et al. (2018). Le cyclophosphamide dans le syndrome néphrotique idiopathique : résultats et perspectives. *Néphrologie Thérapeutique*, **14(2)**, 85–90.
17. Abeyagunawardena S., Jayaweera A.H.H.M., Thalgahagoda R.S., et al. (2017). Intravenous pulsed vs oral cyclophosphamide therapy in steroid dependent nephrotic syndrome. *Sri Lanka J Child Health*, **46(4)**, 317.
18. Balaji B.S. and Ayyappan C. (2017). Analysis of the Efficacy of Cyclophosphamide in Frequently Relapsing and Steroid Dependent Nephrotic Syndrome. *Int J Sci Study*, **5(2)**, 4.

19. Elhence R., Gulati S., Kher V., et al. (1994). Intravenous pulse cyclophosphamide — a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, **8(1)**, 1–3.
20. Araya C., Diaz L., Wasserfall C., et al. (2009). T regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, **24(9)**, 1691–1698.
21. Araya C.E., Wasserfall C.H., Brusko T.M., et al. (2006). A case of unfulfilled expectations. Cytokines in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, **21(5)**, 603.
22. Shalhoub R. (1974). Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *The Lancet*, **304(7880)**, 556–560.
23. Savin V.J., Sharma R., Sharma M., et al. (1996). Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*, **334(14)**, 878–883.
24. Schachter A.D. (2004). The pediatric nephrotic syndrome spectrum: clinical homogeneity and molecular heterogeneity. *Pediatr Transplant*, **8(4)**, 344–348.
25. D’Agati V.D., Kaskel F.J., and Falk R.J. (2011). Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*, **365(25)**, 2398–2411.
26. Weening J.J. and others (2004). Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Sci*, **107(2)**, 125–136.
27. KDIGO Glomerulonephritis Work Group, Kellum J.A., Lameire N., et al. (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int*, **2**, 139–274.
28. Premil Rajakrishna, Stewart Cameron, and Neil Turner (2016). Nephrotic syndrome. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 4, Oxford University Press, 487–495.

29. Cameron J.S. and Hicks J. (2002). The Origins and Development of the Concept of a “Nephrotic Syndrome.” *Am J Nephrol*, **22**(2–3), 240–247.
30. Boyer O., Baudouin V., Bérard E., et al. (2017). Idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*, **24**(12), 1338–1343.
31. Pal A. and Kaskel F. (2016). History of Nephrotic Syndrome and Evolution of its Treatment. *Front Pediatr*, **4**(56).
32. Haute Autorité de Santé (2008). Syndrome néphrotique idiopathique de l’enfant. *Serv Affect Longue Durée Accords Conv*, 1–22.
33. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis (2012). Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Kidney Int Suppl*, **2**(2), 163–171.
34. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis (2012). Steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Kidney Int Suppl*, **2**(2), 172–176.
35. Nourbakhsh N. and Mak R.H. (2017). Steroid-resistant nephrotic syndrome: past and current perspectives. *Pediatr Health Med Ther*, **8**, 29–37.
36. Hussain N., Zello J.A., Vasilevska-Ristovska J., et al. (2013). The rationale and design of Insight into Nephrotic Syndrome: Investigating Genes, Health and Therapeutics (INSIGHT): a prospective cohort study of childhood nephrotic syndrome. *BMC Nephrol*, **14**(1), 25.
37. Boyer O., Tory K., Machuca E., et al. (2016). Idiopathic nephrotic Syndrome in Children: Genetic Aspects. *Pediatric Nephrology*. 7ed, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 806–826.
38. Mortazavi F. and Khiavi Y.S. (2016). Steroid response pattern and outcome of pediatric idiopathic nephrotic syndrome: a single-center experience in northwest Iran. *Ther Clin Risk Manag*, **7**, 167–171.

39. Phạm Văn Đэм (2018), *Nghiên cứu mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đột biến gen NPHS2 ở trẻ mắc hội chứng thận hư tiên phát kháng steroid*, Luận án tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
40. Roy R., Haque S., Mamun A., et al. (2014). Steroid resistant nephrotic syndrome in children: Clinical presentation, renal histology, complications, treatment and outcome at Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh. *IOSR J Pharm*, **4(11)**, 01–07.
41. Achra Sumboonnanonda, Khounelaphet Touphaythoune, and Wipa Mongkonsuk (2016). Longterm Renal Outcome of Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. *Siriraj Med J* 68 6.
42. Pradhan S. (2017). Histological Profile and Outcome of Infantile Nephrotic Syndrome. *IOSR J Dent Med Sci*, **16(6)**, 78–81.
43. Nguyễn Ngọc Sáng and Hà Phan Hải An (2007), *Hội chứng thận hư tiên phát ở người lớn và trẻ em*, NXB Y học.
44. Phạm Văn Đэм, Nguyễn Thị Quỳnh Hương, và Nguyễn Thu Hương (2015). Một số yếu tố dịch tể lâm sàng Hội chứng thận hư tại Khoa Thận và Lọc máu Bệnh viện Nhi Trung Ương năm 2015. *Tạp Chí Khoa Học ĐHQGHN*, **32(1)**, 41–46.
45. Nguyễn Văn Sang (2013), *Hiệu quả của cyclophosphamid phối hợp với prednisolon trong điều trị hội chứng thận hư tiên phát phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em.*, Luận văn bác sỹ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Dược Hải Phòng.
46. Lâm Xuân Thục Quyên và Lê Thị Ngọc Dung (2008). Đặc điểm hội chứng thận hư tại bệnh viện Nhi Đồng Cần Thơ. *Tạp Chí Học TP Hồ Chí Minh*, **12(1)**, 55–61.
47. Lê Văn Khoa và Vũ Huy Trụ (2010). Đặc điểm hội chứng thận hư kháng corticoid có sang thương tối thiểu tại bệnh viện Nhi Đồng 1. *Tạp Chí Học TP Hồ Chí Minh*, **14(1)**, 75–81.



48. Trần Hữu Minh Quân, Huỳnh Thoại Loan, Nguyễn Đức Quang, và CS. (2014). Đặc điểm hội chứng thận hư kháng steroid tại bệnh viện Nhi Đồng 1. *Tạp Chí H TP Hồ Chí Minh*, **18(4)**, 80–86.
49. A report of the international study of kidney disease in children (1978). Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int*, **13(2)**, 159–165.
50. Eddy A.A. and Symons J.M. (2003). Nephrotic syndrome in childhood. *The Lancet*, **362**, 629–39.
51. Wong W. (2007). Idiopathic nephrotic syndrome in New Zealand children, demographic, clinical features, initial management and outcome after twelve-month follow-up: Results of a three-year national surveillance study. *J Paediatr Child Health*, **43(5)**, 337–341.
52. Lê Nam Trà, Trần Đình Long, and Đỗ Bích Hằng (1994). Tình hình bệnh thận, tiết niệu của trẻ em được điều trị tại Viện Nhi 1981-1990. *Kỷ Ủy Công Trình Nhi Khoa Của Viện Nhi*, 161–162.
53. Vũ Huy Trụ (2003). 52 trường hợp hội chứng thận hư nguyên phát tại bệnh viện Nhi Đồng 1. *Tạp Chí Học Thành Phố Hồ Chí Minh*, **7(1)**, 119–122.
54. Lê Nam Trà (2000). Thận hư. *Bách khoa thư bệnh học*. NXB Giáo dục, 268–272.
55. Nguyễn Ngọc Sáng (1999), *Đánh giá hiệu quả điều trị bằng methylprednisolon và những thay đổi miễn dịch trước và sau điều trị hội chứng thận hư tiên phát ở trẻ em.*, Luận án tiến sỹ, Trường đại học Y khoa Hà Nội.
56. Hồ Viết Hiếu và Nguyễn Hữu Châu Đức (2006). Nghiên cứu về rối loạn lipid máu trong hội chứng thận hư tiên phát ở trẻ em. *Tạp Chí Học TP Hồ Chí Minh*, **10(2)**, 8–15.

57. Thái Việt Tuấn (2000), *Khảo sát sự biến đổi protein niệu và tốc độ lắng máu trong quá trình điều trị hội chứng thận hư tiên phát ở trẻ em*, Luận văn Bác sỹ Nội trú, Đại học Y khoa Huế.
58. Aydin M., Franke I., Kurylowicz L., et al. (2019). The long-term outcome of childhood nephrotic syndrome in Germany: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol*, **23**(5), 676–688.
59. Rahman M.H., Jesmin T., and Muinuddin G. (2013). An update of management of idiopathic nephrotic syndrome: A review article. *Bangladesh J Child Health*, **37**(2), 102–121.
60. Bhimma R., Coovadia H.M., and Adhikari M. (1997). Nephrotic syndrome in South African children: changing perspectives over 20 years. *Pediatr Nephrol Berl Ger*, **11**(4), 429–434.
61. Bhimma R., Adhikari M., and Asharam K. (2006). Steroid-resistant nephrotic syndrome: the influence of race on cyclophosphamide sensitivity. *Pediatr Nephrol*, **21**(12), 1847–1853.
62. McKinney P.A., Feltbower R.G., Brocklebank J.T., et al. (2001). Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol*, **16**(12), 1040–1044.
63. Palmer B.F. and Alpern R.J. (1997). Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl*, (59).
64. Siddall E.C. and Radhakrishnan J. (2012). The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int*, **82**(6), 635–642.
65. McCaffrey J., Lennon R., and Webb N.J.A. (2016). The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, **31**(9), 1383–1402.
66. Bakhiet Y.M. (2016), *A 10 year review of idiopathic nephrotic syndrome in children: a single-centre experience, johannesburg, South Africa.*, Faculty of Health Sciences, University of Witwatersrand, Johannesburg.

67. Sadowski C.E., Lovric S., Ashraf S., et al. (2015). A Single-Gene Cause in 29.5% of Cases of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*, **26(6)**, 1279–1289.
68. Rheault M.N. and Gbadegesin R.A. (2016). The Genetics of Nephrotic Syndrome. *J Pediatr Genet*, **5(1)**, 15–24.
69. Ha T.-S. (2017). Genetics of hereditary nephrotic syndrome: a clinical review. *Korean J Pediatr*, **60(3)**, 55–63.
70. Shojaei A., Serajpour N., Karimi B., et al. (2019). Molecular Genetic Analysis of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome, Detection of a Novel Mutation. *Iran J Kidney Dis*, **13(3)**, 165–172.
71. Phạm Văn Đэм, Vũ Thị Thom, Đinh Đoàn Long, và CS. (2019). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trẻ mắc hội chứng thận hư tiên phát kháng thuốc steroid mang đa hình di truyền 288C>T (S96S) của gen NPHS2. *Kỷ Ứu Hội Nghị Khoa Học Nhi Khoa Kỷ Niệm 50 Năm Thành Lập Bệnh Viện Nhi Trung Ương 1969-2019*, 117–118.
72. Nguyễn Trọng Thông (2012). Thuốc tác dụng trên hệ thống miễn dịch. *Dược lý học lâm sàng. Bộ môn dược lý. Trường Đại học Y Hà Nội*. NXB Y học, 586–598.
73. Nguyễn Hữu Trường và Phùng Thị Phương Tú (2013). Các thuốc cơ bản dùng trong điều trị các bệnh dị ứng và tự miễn. *Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng cơ bản (giáo trình đào tạo sau đại học)*. Bệnh viện Bạch Mai, 103–157.
74. Lombel R.M., Gipson D.S., and Hodson E.M. (2013). Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol*, **28(3)**, 415–426.
75. Nephrologie A.F.P. (1988). Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*, **1**, 380–383.

76. Ishikura K., Matsumoto S., Sako M., et al. (2015). Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: medical therapy. *Clin Exp Nephrol*, **19**(1), 6–33.
77. Hodson E.M., Willis N.S., and Craig J.C. (2007). Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Libr*.
78. Kabuki N., Okugawa T., Hayakawa H., et al. (1998). Influence of age at onset on the outcome of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, **12**(6), 467–470.
79. Constantinescu A.R., Shah H.B., Foote E.F., et al. (2000). Predicting first-year relapses in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics*, **105**(3), 492–495.
80. Yap H.-K., Han E.J., Heng C.-K., et al. (2001). Risk factors for steroid dependency in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, **16**(12), 1049–1052.
81. Report of the International Study of Kidney Disease in Children (1974). Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *The Lancet*, **304**(7878), 423–427.
82. Ponticelli C., Edefonti A., Ghio L., et al. (1993). Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*, **8**(12), 1326–1332.
83. Report of Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (1987). Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. *Arch Child*, **62**, 1102–1106.
84. Latta K., von Schnakenburg C., and Ehrich J.H. (2001). A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*, **16**(3), 271–282.

85. Bircan Z. and Kara B. (2003). Intravenous cyclophosphamide is the drug of choice for steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Int*, **45(1)**, 65–67.
86. Gulati S., Pokhariyal S., Sharma R.K., et al. (2001). Pulse cyclophosphamide therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, **16(10)**, 2013–2017.
87. Prasad N., Gulati S., Sharma R.K., et al. (2004). Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, **19(5)**, 494–498.
88. Abrantes M.M., Cardoso L.S.B., Lima E.M., et al. (2006). Predictive factors of chronic kidney disease in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*, **21(7)**, 1003–1012.
89. Gipson D.S., Chin H., Presler T.P., et al. (2006). Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol*, **21(3)**, 344–349.
90. Troyanov S., Wall C.A., Miller J.A., et al. (2005). Focal and Segmental Glomerulosclerosis: Definition and Relevance of a Partial Remission. *J Am Soc Nephrol*, **16(4)**, 1061–1068.
91. Tarshish P., Tobin J.N., Bernstein J., et al. (1996). Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol Berl Ger*, **10(5)**, 590–593.
92. Gulati S. and Kher V. (2000). Intravenous pulse cyclophosphamide—a new regime for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Indian Pediatr*, **37**, 141–148.
93. Cucer F., MIRON I., MÜLLER R., et al. (2010). Treatment with Cyclophosphamide for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Mædica*, **5(3)**, 167–170.

94. Bajpai A., Bagga A., Hari P., et al. (2003). Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, **18**(4), 351–356.
95. Rennert W.P., Kala U.K., Jacobs D., et al. (1999). Pulse cyclophosphamide for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*, **13**(2), 113–116.
96. Mantan M., Sriram C.S., Hari P., et al. (2008). Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*, **23**(9), 1495–1502.
97. Nguyễn Ngọc Sáng, Lê Nam Trà, and Phan Thị Phi Phi (2000). Tình trạng miễn dịch ở trẻ em bị hội chứng thận hư tiên phát. *Tạp Chí YHTH*, **388**, 40–45.
98. Lê Nam Trà, Trần Đình Long, Trần Thanh Thủy, và CS. (1989). Biến đổi globulin MD ở trẻ em bị hội chứng thận hư tiên phát. *Tạp Chí YHTH*, **5**, 13–17.
99. Nguyễn Ngọc Sáng, Lê Nam Trà, và Phan Thị Phi Phi (1997). Nghiên cứu sự thay đổi miễn dịch dịch thể trong hội chứng thận hư tiên phát ở trẻ em. *Tạp Chí Nhi Khoa*, **6**, 35–90.
100. Giangiaco J., Cleary T.G., Cole B.R., et al. (1975). Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome: A possible cause of minimal-change nephrotic syndrome. *N Engl J Med*, **293**(1), 8–12.
101. de Fátima Pereira W., Brito-Melo G.E.A., Guimarães F.T.L., et al. (2014). The role of the immune system in idiopathic nephrotic syndrome: a review of clinical and experimental studies. *Inflamm Res*, **63**(1), 1–12.
102. Herrod H.G., Stapleton F.B., Trouy R.L., et al. (1983). Evaluation of T lymphocyte subpopulations in children with nephrotic syndrome. *Clin Exp Immunol*, **52**(3), 581–585.

103. Lama G., Luongo I., Tirino G., et al. (2002). T-lymphocyte populations and cytokines in childhood nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*, **39(5)**, 958–965.
104. Wang Y., Wang Y., Feng X., et al. (2001). Depletion of CD4+ T cells aggravates glomerular and interstitial injury in murine adriamycin nephropathy. *Kidney Int*, **59(3)**, 975–984.
105. Wang Y., Wang Y.P., Tay Y.-C., et al. (2001). Role of CD8+ cells in the progression of murine adriamycin nephropathy. *Kidney Int*, **59(3)**, 941–949.
106. Jaiswal A., Prasad N., Agarwal V., et al. (2015). FP113 differential alteration in peripheral T regulatory and T effector cells with change in P glycoprotein expression in childhood nephrotic syndrome a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*, **30(suppl\_3)**, iii104–iii104.
107. Okuyama S., Komatsuda A., Wakui H., et al. (2005). Up-regulation of TRAIL mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, **20(3)**, 539–544.
108. Musiał K., Ciszak L., Kosmaczewska A., et al. (2010). Zeta chain expression in T and NK cells in peripheral blood of children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, **25(1)**, 119.
109. Hashimura Y., Nozu K., Kanegane H., et al. (2009). Minimal change nephrotic syndrome associated with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Pediatr Nephrol*, **24(6)**, 1181–1186.
110. Cao Q., Wang Y., Zheng D., et al. (2010). Il-10/tgf- $\beta$ -modified macrophages induce regulatory t cells and protect against adriamycin nephrosis. *J Am Soc Nephrol*, **21(6)**, 933–942.

111. Wu H., Wang Y.M., Wang Y., et al. (2007). Depletion of  $\gamma\delta$  T cells exacerbates murine adriamycin nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, **18**(4), 1180–1189.
112. Rubio-Cabezas O., Minton J.A., Caswell R., et al. (2009). Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care*, **32**(1), 111–116.
113. Apostolou I. and Von Boehmer H. (2004). In vivo instruction of suppressor commitment in naive T cells. *J Exp Med*, **199**(10), 1401–1408.
114. Chen W., Jin W., Hardegen N., et al. (2003). Conversion of Peripheral CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> Naive T Cells to CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Regulatory T Cells by TGF- $\beta$  Induction of Transcription Factor Foxp3. *J Exp Med*, **198**(12), 1875–1886.
115. Le N.T. and Chao N. (2007). Regulating regulatory T cells. *Bone Marrow Transplant*, **39**(1), 1–9.
116. Benz K., Büttner M., Dittrich K., et al. (2010). Characterisation of renal immune cell infiltrates in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, **25**(7), 1291–1298.
117. Pescovitz M.D., Book B.K., and Sidner R.A. (2006). Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med*, **354**(18), 1961–1963.
118. Kemper M.J., Meyer-Jark T., Lilova M., et al. (2003). Combined T-and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*, **60**(4), 242–247.
119. Wang Y., Wang Y.P., Tay Y.-C., et al. (2000). Progressive adriamycin nephropathy in mice: sequence of histologic and immunohistochemical events. *Kidney Int*, **58**(4), 1797–1804.
120. Sarma J.V. and Ward P.A. (2011). The complement system. *Cell Tissue Res*, **343**(1), 227–235.



121. He C., Imai M., Song H., et al. (2005). Complement inhibitors targeted to the proximal tubule prevent injury in experimental nephrotic syndrome and demonstrate a key role for C5b-9. *J Immunol*, **174**(9), 5750–5757.
122. David S., Biancone L., Caserta C., et al. (1997). Alternative pathway complement activation induces proinflammatory activity in human proximal tubular epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant*, **12**(1), 51–56.
123. Rangan G.K., Pippin J.W., and Couser W.G. (2004). C5b-9 regulates peritubular myofibroblast accumulation in experimental focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, **66**(5), 1838–1848.
124. Turnberg D., Lewis M., Moss J., et al. (2006). Complement activation contributes to both glomerular and tubulointerstitial damage in adriamycin nephropathy in mice. *J Immunol*, **177**(6), 4094–4102.
125. Vianna H.R., Soares C.M.B.M., Tavares M.S., et al. (2011). Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. *J Bras Nefrol*, **33**(3), 351–364.
126. Vianna H.R., Soares C.M.B.M., Silveira K.D., et al. (2013). Cytokines in chronic kidney disease: potential link of MCP-1 and dyslipidemia in glomerular diseases. *Pediatr Nephrol*, **28**(3), 463–469.
127. Pereira A.B., Rezende N.A. de, Teixeira Junior A.L., et al. (2009). Citocinas e quimiocinas no transplante renal. *J Bras Nefrol*, **31**(4), 286–296.
128. Pereira A.B., Teixeira A.L., Rezende N.A., et al. (2012). Urinary chemokines and anti-inflammatory molecules in renal transplanted patients as potential biomarkers of graft function: a prospective study. *Int Urol Nephrol*, **44**(5), 1539–1548.
129. Bricio T., Molina A., Egido J., et al. (1992). IL-1-like production in adriamycin-induced nephrotic syndrome in the rat. *Clin Exp Immunol*, **87**(1), 117–121.

130. Wang L.M., Chi Y.J., Wang L.N., et al. (2010). Expression of interleukin-6 in rat model of doxorubicin-induced nephropathy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi Chin J Contemp Pediatr*, **12(11)**, 912–914.
131. Garin E.H., Laflam P., and Chandler L. (1998). Anti-interleukin 8 antibody abolishes effects of lipid nephrosis cytokine. *Pediatr Nephrol*, **12(5)**, 381–385.
132. Souto M.F., Teixeira A.L., Russo R.C., et al. (2008). Immune mediators in idiopathic nephrotic syndrome: evidence for a relation between interleukin 8 and proteinuria. *Pediatr Res*, **64(6)**, 637–642.
133. Roberts W.G. and Palade G.E. (1995). Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *J Cell Sci*, **108(6)**, 2369–2379.
134. Simon M., Grone H.J., Jöhren O., et al. (1995). Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in human renal ontogenesis and in adult kidney. *Am J Physiol-Ren Physiol*, **268(2)**, F240–F250.
135. Webb N.J., Watson C.J., Roberts I., et al. (1999). Circulating vascular endothelial growth factor is not increased during relapses of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int*, **55(3)**, 1063–1071.
136. Laflam P.F. and Garin E.H. (2006). Effect of tumor necrosis factor  $\alpha$  and vascular permeability growth factor on albuminuria in rats. *Pediatr Nephrol*, **21(2)**, 177–181.
137. Rossmann P., Matoušovic K., and Bohdaneck M. (1993). Experimental adriamycin nephropathy. Fine structure, morphometry, glomerular polyanion, and cell membrane antigens. *J Pathol*, **169(1)**, 99–108.
138. Valanciuté A., le Gouvello S., Solhonne B., et al. (2004). NF- $\kappa$ B p65 antagonizes IL-4 induction by c-maf in minimal change nephrotic syndrome. *J Immunol*, **172(1)**, 688–698.

139. Strehlau J., Schachter A.D., Pavlakis M., et al. (2002). Activated intrarenal transcription of CTL-effectors and TGF- $\beta$ 1 in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, **61**(1), 90–95.
140. Wei C., El Hindi S., Li J., et al. (2011). Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med*, **17**(8), 952–960.
141. Maas R.J., Deegens J.K., and Wetzels J.F. (2013). Serum suPAR in patients with FSGS: trash or treasure?. *Pediatr Nephrol*, **28**(7), 1041–1048.
142. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M., et al. (2017). Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Am Acad Pediatr*, **140**(3), 74.
143. Trần Đình Long (2012). Xét nghiệm: Cách lấy nước tiểu. *Bệnh học thận tiết niệu sinh dục và lọc máu trẻ em*. NXB Y học, Hà Nội, 30–36.
144. Avellino G.J., Bose S., and Wang D.S. (2016). Diagnosis and Management of Hematuria. *Surg Clin North Am*, **96**(3), 503–515.
145. Fine A. (2002). Defining and Diagnosing Hematuria - Only a tiny minority of patients with benign hematuria will have a condition that is life-threatening or warrants treatment. *The Canadian Journal of CME*, 143–147.
146. Bệnh viện Nhi Trung Ương (2015). Hội chứng thận hư tiên phát kháng steroid. *Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh trẻ em*. NXB Y học, Hà Nội, 322–324.
147. Bayram R.O., Özdemir H., Emsen A., et al. (2019). Reference ranges for serum immunoglobulin (IgG, IgA, and IgM) and IgG subclass levels in healthy children. *Turk J Med Sci*, **49**(2), 497–505.
148. Tosato F., Bucciol G., Pantano G., et al. (2015). Lymphocytes subsets reference values in childhood. *Cytometry A*, **87**(1), 81–85.

149. Hồ Viết Hiếu (2000). Tìm hiểu tình hình kháng corticoid trong điều trị hội chứng thận hư tiên phát ở trẻ em (1995-2000). Hội thảo Nhi khoa Pháp - Việt lần thứ 2. Khoa Nhi Bệnh viện Trung Ương Huế, 162–168.
150. Zagury A., Oliveira A.L. de, Montalvão J.A.A., et al. (2013). Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease. *Braz J Nephrol*, **35**(3), 191–199.
151. Ali S.H., Mohammed R.K., Saheb H.A., et al. (2017). R229Q Polymorphism of NPHS2 Gene in Group of Iraqi Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Int J Nephrol*, **2017**.
152. Nguyễn Thị Quỳnh Hương, Nguyễn Thu Hương, Phạm Văn Đэм, et al. (2016). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị hội chứng thận hư kháng thuốc steroid tại khoa Thận-Lọc máu, Bệnh viện Nhi Trung Ương. *Tạp Chí Khoa Học ĐHQGHN Khoa Học YD*, **32**(1), 41–46.
153. Ohri A., Shah K., and Ali U. (2017). A Randomized Controlled Trial of Intravenous Vs Oral Cyclophosphamide in Steroid Resistant Nephrotic Syndrome. *Indian J Basic Appl Med Res*, **6**(1), 300–306.
154. Rheault M.N., Wei C.-C., Hains D.S., et al. (2014). Increasing frequency of acute kidney injury amongst children hospitalized with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*, **29**(1), 139–147.
155. Rheault M.N., Zhang L., Selewski D.T., et al. (2015). AKI in Children Hospitalized with Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*, **10**(12), 2110–2118.
156. Yaseen A., Tresa V., Lanewala A.A., et al. (2017). Acute kidney injury in idiopathic nephrotic syndrome of childhood is a major risk factor for the development of chronic kidney disease. *Ren Fail*, **39**(1), 323–327.
157. Nguyễn Ngọc Sáng, Nguyễn Văn Sang, Đặng Văn Chức, và CS. (2014). Hiệu quả của cyclophosphamid phối hợp với prednisolon trong điều trị hội

- chúng thận hư tiên phát thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em. *Tạp Chí Học Thực Hành*, **921**, 471–474.
158. Nguyễn Đình Vũ (2002), *Nghiên cứu hiệu quả điều trị bằng cyclophosphamid trong hội chứng thận hư bị phụ thuộc, đề kháng và chống chỉ định dùng corticoid*, Luận văn bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Huế.
159. Kumar H.A., Premalatha R., and Nagabhushan B.M. (2017). Safety and efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Indian J Child Health*, **4(4)**, 463–466.
160. Kumar D. (2015). Day Care Intravenous Cyclophosphamide Therapy in Steroid Dependent Nephrotic Syndrome. *ResearchGate*, **2(2)**, 161–166.
161. Hari P., Bagga A., Jindal N., et al. (2001). Treatment of focal glomerulosclerosis with pulse steroids and oral cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol*, **16(11)**, 901–905.
162. Algaran K., Mirza K., Al-Talhi A., et al. (2017). Experience with second line drugs in frequently relapsing and steroid dependent childhood nephrotic syndrome in a large Saudi center. *Int J Pediatr Adolesc Med*, **4**, 66–70.
163. Plank C., Kalb V., Hinkes B., et al. (2008). Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol Berl Ger*, **23(9)**, 1483–1493.
164. Rao J., Xu H., Cao Q., et al. (2007). Comparison of cyclophosphamide and cyclosporine in the treatment of steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, **32(6)**, 958–963.

165. Azib S., Macher M.A., Kwon T., et al. (2011). Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, **26(6)**, 927–932.
166. Azat N.F.A. (2012). Evaluation of Serum (immunoglobulin G, M) in children with nephrotic syndrome relapse. *J Fac Med Baghdad*, **54(1)**, 15–17.
167. Bahbah M., El Mashad G., Abdelnaby S., et al. (2015). Serum immunoglobulin G, M, and IgG : IgM ratio as predictors for outcome of childhood nephrotic syndrome. *Menoufia Med J*, **28(2)**, 431.
168. Mishra O. (1997). Immunoglobulins and circulating immune complexes in nephrotic syndrome. *J Trop Pediatr*, **43(2)**, 93–97.
169. Youssef D.M., Salam S.M.A., and Karam R.A. (2011). Prediction of steroid response in nephrotic syndrome by humoral immunity assessment. *Indian J Nephrol*, **21(3)**, 186–190.
170. Andal A., Chellani H., Anand N.K., et al. (1990). Low serum immunoglobulin G--a predictor of frequent relapses in idiopathic nephrotic syndrome. *Indian Pediatr*, **27(10)**, 1045–1049.
171. Das B.K., Kumar S., Sen M.R., et al. (1994). Letters to the Editor. *J Trop Pediatr*, **40(3)**, 189–189.
172. Lee K.-Y. and Lee J.-S. (2006). Immunoglobulin G has a role for systemic protein modulation in vivo: a new concept of protein homeostasis. *Med Hypotheses*, **67(4)**, 848–855.
173. Kaysen G.A. and al Bander H. (1990). Metabolism of albumin and immunoglobulins in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*, **10 Suppl 1**, 36–42.
174. Oviasu E. and Ojogwu L.I. (1992). Another look at the nephrotic syndrome in adult Nigerians: pathological and immunological findings. *West Afr J Med*, **11(1)**, 18–24.

175. Kemper M.J., Altrogge H., Ganschow R., et al. (2002). Serum levels of immunoglobulins and IgG subclasses in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*, **17(6)**, 413–417.
176. Sibénil S., Elluru S., Negi V.-S., et al. (2007). Intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases: more than mere transfer of antibodies. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*, **37(1)**, 103–107.
177. Roy R.R., Roy E., Rahman M.H., et al. (2009). Serum immunoglobulin G, M and IgG:IgM ratio as predictors for outcome of childhood nephrotic syndrome. *World J Pediatr WJP*, **5(2)**, 127–131.
178. Matsumoto K., Ito M., and Abe Y. (1990). Effect of Methylprednisolone Pulse Therapy on Cellular Immunity Abnormalities in a Patient with Lipoid Nephrosis. *Nephron*, **56(3)**, 339–340.
179. Fiser R.T., Arnold W.C., Charlton R.K., et al. (1991). T-lymphocyte subsets in nephrotic syndrome. *Kidney Int*, **40(5)**, 913–916.
180. Sasdelli M., Rovinetti C., Cagnoli L., et al. (1980). Lymphocyte subpopulations in minimal-change nephropathy. *Nephron*, **25(2)**, 72–76.
181. Hulton S.A., Shah V., Byrne M.R., et al. (1994). Lymphocyte subpopulations, interleukin-2 and interleukin-2 receptor expression in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*, **8(2)**, 135–139.
182. Saxena S., Andal A., Sharma S., et al. (1992). Immune status of children suffering from minimal change nephrotic syndrome. *Indian J Pathol Microbiol*, **35(3)**, 171–179.
183. Kobayashi K., Yoshikawa N., and Nakamura H. (1994). T-cell subpopulations in childhood nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*, **41(5)**, 253–258.

184. Ozaki T., Tomino Y., Nakayama S., et al. (1992). Two-color analysis of lymphocyte subpopulations in patients with nephrotic syndrome due to membranous nephropathy. *Clin Nephrol*, **38**(2), 75–80.
185. Sellier-Leclerc A.-L., Duval A., Riveron S., et al. (2007). A Humanized Mouse Model of Idiopathic Nephrotic Syndrome Suggests a Pathogenic Role for Immature Cells. *J Am Soc Nephrol*, **18**(10), 2732–2739.
186. Kolesnyk M.O. and Dorets'kyi V.V. (1992). The immunodeficiency state and the efficacy of the glucocorticoid therapy of patients with glomerulonephritis and the nephrotic syndrome. *Lik Sprava*, (11–12), 53–55.
187. Zagury A., de Oliveira A.L., de Moraes C.A.P., et al. (2011). Long-term follow-up after cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, **26**(6), 915–920.
188. Liu Y., Yang R., Yang C., et al. (2018). Cyclophosphamide versus cyclosporine A therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome: a retrospective study with a mean 5-year follow-up. *J Int Med Res*, **46**(11), 4506–4517.
189. Hidayati E.L., Pardede S.O., and Trihono P.P. (2011). Comparison of oral and intravenous cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Paediatr Indones*, **51**(5), 266–71.



## PHỤ LỤC 1

**Bảng 4.3. Bảng thống kê những nghiên cứu về cyclophosphamid trong điều trị hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc steroid ở trẻ em**

TLTK	n	Can thiệp	Đáp ứng và kết quả liên quan
Berkane và CS (2018) [16]	50	NC hồi cứu 50 BN HCTHTP phụ thuộc steroid và HCTHTP tái phát thường xuyên, được điều trị bằng CP uống và theo dõi trong 8 năm.	Tổng liều tích lũy trung bình 168 mg/kg. TL thuyên giảm là 38%BN. TL không tái phát tích lũy sau 6 tháng, 1 năm, 2 năm và hơn 2 năm tương ứng là 56% (28 BN), 52% (26 BN), 48% (24 BN), 38% (19 BN).
Kanigicherla và CS (2018) [14]	17	NC thử nghiệm LS trên 17BN (9BN khỏi phát và 8BN tái phát) HCTH nặng được ĐT bằng CPTM 6 tháng kết hợp uống prednisolon.	Liều tích lũy CP 2 nhóm khỏi phát và nhóm tái phát là 5,4g và 4,2g. 100%BN thuyên giảm 1 phần sau >2 tháng, TL thuyên giảm hoàn toàn sau >9 tháng nhóm khỏi phát là 4/9BN (44%), nhóm tái phát là 4/8BN (50%).
Abeyagunawardena (2017) [17]	127	NC thử nghiệm LS trên 72 BN HCTHTP phụ thuộc steroid được điều trị bằng CPTM x 6 tháng, 55BN CP uống x 8 tuần. Theo dõi đánh giá sau 1 năm và 5 năm.	Nhóm CPTM có hiệu quả thuyên giảm, ít tác dụng phụ hơn và tổng liều tích lũy thấp hơn nhóm CP uống.
Alsaran (2017) [162]	60	NC theo dõi dọc 3 năm ĐT HCTHTP phụ thuộc steroid và tái phát thường xuyên, chia thành 4 nhóm ĐT bằng Levamisole, Mycophenolate Mofetil (MMF), Cyclophosphamide và Cyclosporine.	Cả 4 thuốc đều có hiệu quả tương đương. Tỷ lệ thuyên giảm nhóm CP là 8/12BN (66,6%), Levamisole 12/20BN (60%), MMF 9/15BN (60%), CSA 9/13BN (69,2%).
Shah và CS (2017) [15]	50	NC thử nghiệm LS trên 25BN CPTM và 25BN CP uống, theo dõi trung bình 17,8 tháng.	15/25 BN (60%) CPTM đạt được sự thuyên giảm, trong đó 13BN thuyên giảm hoàn toàn, 2BN thuyên giảm 1 phần. 13/25BN (52%) CP uống đạt được sự thuyên giảm, trong đó 11BN thuyên giảm hoàn toàn, 2BN thuyên giảm 1 phần.
Ohri và CS (2017) [153]	50	NC thử nghiệm LS so sánh 2 nhóm điều trị bằng CPTM và CP uống.	TL thuyên giảm hoàn toàn của nhóm CPTM và CP uống tương ứng là 52% và 44%, thuyên giảm 1 phần là 8% và 8%. Thời gian thuyên giảm trung bình của nhóm CPTM và CP uống tương ứng là 84,4 và 53 ngày.
Kumar và CS (2017) [159]	50	NC theo dõi dọc đơn trung tâm ở Ấn Độ trên 50BN HCTHTP phụ thuộc steroid được điều trị bằng CPTM.	24/43BN (56%) thuyên giảm, 19 BN còn lại (44%) kháng CP phải điều trị thuốc UCMD thay thế. 19/24 BN thuyên giảm, 5/24BN tái phát sau 6 tháng ngừng CPTM. 9BN (20,9%) thuyên giảm lâu dài sau theo dõi trung bình 2,1 năm.
Balaji (2017) [18]	27	NC dọc trong 2 năm trên 27BN HCTH phụ thuộc steroid và tái phát thường xuyên được điều trị ngẫu nhiên bằng CPTM và CP uống, so sánh kết quả điều trị của 2 nhóm này.	Thời gian thuyên giảm trung bình của 2 nhóm CPTM và CP uống là 285 và 180 ngày. CPTM có hiệu quả và ít tác dụng phụ hơn CP uống.
Kumar D (2015) [160]	16	NC dọc trong 2 năm trên 16BN HCTHTP phụ thuộc steroid được điều trị	56,25% thuyên giảm kéo dài, 25% chuyển sang tái phát không thường xuyên, 6,25% tái phát thường

		bằng liều cao CPTM 6 tháng kết hợp uống prednisolon giảm liều dần 2-3 tháng.	xuyên và 12,5% vẫn phụ thuộc steroid. Thời gian thuyên giảm trung bình sau CPTM là 10,75 ± 2,41 tuần.
Nguyễn Văn Sang (2013) [45]	75	Mô tả hồi cứu và tiến cứu trên 75BN HCTHTP chia thành 2 nhóm, nhóm I: HCTHTP phụ thuộc (41BN) và nhóm II: HCTHTP kháng steroid (34BN) được điều trị bằng CP uống 2,5 mg/kg/24 giờ x 12 tuần.	Nhóm I: 82,9% BN thuyên giảm hoàn toàn, 14,6% thuyên giảm một phần, 2,5% không thuyên giảm. Nhóm II: 26,5% BN thuyên giảm hoàn toàn, 38,2% thuyên giảm một phần, 35,3% không thuyên giảm.
Zagury và CS (2011) [187]	108	NC đánh giá dọc và thử nghiệm LS trên 108BN HCTHTP phụ thuộc steroid được điều trị bằng CP uống về TL thuyên giảm lâu dài ≥5 năm chia thành 2 nhóm thuyên giảm lâu dài và không thuyên giảm lâu dài.	TL thuyên giảm lâu dài sau 5 và 10 năm là 25% và 21,6%. Nhóm BN tái phát ở liều prednisolon ≤1,4 mg/kg, TL thuyên giảm lâu dài sau 2 năm, 5 năm, và 10 năm tương ứng là 43%, 35%, và 32,7%.
Azib và CS (2011) [165]	90	NC hồi cứu 90BN HCTHTP phụ thuộc steroid để xác định hiệu quả và TL thuyên giảm lâu dài của CP uống trong ĐT HCTHTP. Thời gian theo dõi trung bình là 5,5 năm (3,2-8,5 năm).	Tỷ lệ thuyên giảm lâu dài là 57% sau 1 năm, 42% sau 2 năm và 31% sau 5 năm. Hiệu quả tối ưu được quan sát thấy ở những trẻ >7,5 tuổi.
Prasad và CS (2004)	47	NC thử nghiệm, ngẫu nhiên trên 47 trẻ HCTHTP phụ thuộc steroid chia làm 2 nhóm CPTM (26 trẻ) và CP uống (21 trẻ).	TL thuyên giảm của 2 nhóm CPTM và CP uống tương ứng là 57,7% (15/26BN) và 23,8% (5/21BN). Sự thuyên giảm tích lũy kéo dài là 73% ở nhóm CPTM so với 38,1% ở nhóm CP uống sau 6 tháng điều trị, nhưng gần như giống hệt nhau (18,6% ở nhóm CPTM so với 19% ở nhóm CP uống) sau 2 năm, tốt hơn đáng kể ở nhóm CPTM. Liều tích lũy CP ở nhóm CPTM thấp hơn 40% so với nhóm CP uống. CPTM an toàn, hiệu quả trong ĐT HCTHTP phụ thuộc steroid.
Bircan và Kara (2003)	19	NC thử nghiệm lâm sàng trên 19 trẻ mắc HCTHTP phụ thuộc steroid bao gồm 10 trẻ được điều trị bằng CPTM và 9 trẻ được điều trị bằng CP uống.	Liều tích lũy CYC là 168 mg/kg ở nhóm uống và 132 mg/kg ở nhóm TM. Về lâu dài, hầu hết BN HCTHTP phụ thuộc steroid thuyên giảm sau điều trị CP, tỷ lệ tái phát hàng năm và thời gian tái phát sau đó cho kết quả tốt hơn đáng kể ở nhóm CPTM và số bệnh nhân thuyên giảm sau 2 năm cao hơn đáng kể ở nhóm CPTM.
Nguyễn Đình Vũ (2002)	30	NC mô tả và thử nghiệm LS trên 30BN HCTHTP được điều trị bằng CP, chia thành 3 nhóm chống chỉ định với corticoid 8BN, phụ thuộc steroid 11BN và kháng steroid 11BN.	Có 22/30 BN đáp ứng tốt và vừa chiếm TL 73,4%, 8 BN không đáp ứng chiếm 26,4%.
Gulati và CS (2001)	51	NC đánh giá hiệu quả CPTM trên 51 trẻ mắc HCTHTP phụ thuộc steroid (29 trẻ) và tái phát thường xuyên (22 trẻ).	Tỷ lệ thuyên giảm lâu dài của nhóm CPTM là 49% sau 5 năm với liều tích lũy thấp hơn 40% so với CP uống. NC kết luận rằng CPTM là một phương thức điều trị an toàn và hiệu quả ở trẻ em mắc bệnh HCTHTP phụ thuộc steroid và tái phát thường xuyên.

Ponticelli và CS (1993)	73	NC mở, theo dõi dọc, ngẫu nhiên, đa trung tâm, có kiểm soát cho các nhóm song song, phân tầng cho người lớn và trẻ em tại các khoa thận ở Ý. NC thực hiện trên 73 trẻ mắc HCTHTP nhạy cảm steroid được điều trị ngẫu nhiên bằng CP uống và CSA	Sau 9 tháng, 26/35 BN điều trị bằng CsA thuyên giảm hoàn toàn và 5BN thuyên giảm một phần; 18/28 BN điều trị bằng CP thuyên giảm hoàn toàn và 1 BN thuyên giảm một phần. NC này cho thấy cả hai phương pháp ĐT đều hiệu quả và dung nạp tốt; nhiều bệnh nhân dùng CP đã thuyên giảm ổn định.
Report of Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (1987)	18	NC tiến cứu trên 18 trẻ mắc HCTHTP phụ thuộc steroid hoặc nhiễm độc steroid được điều trị bằng CP uống liều 2mg/kg/ngày x 12 tuần, so sánh hồi cứu với 18 trẻ mắc HCTHTP phụ thuộc steroid.	TL thuyên giảm tích lũy cao hơn đáng kể sau 6 tháng và 24 tháng (lần lượt 67% và 22%) trong nhóm NC. NC kết luận rằng trẻ mắc HCTHTP phụ thuộc steroid nên điều trị CP kéo dài đến 12 tuần để tăng TL thuyên giảm lâu dài.
Bems và CS (1987)	60	NC theo dõi lâu dài trên 60 trẻ mắc HCTHTP nhạy cảm steroid, được quan sát trong tối thiểu 10 năm kể từ khi khởi phát.	Tất cả 20 trẻ được điều trị CP thuyên giảm hoàn toàn, duy trì 70% trong 9,1 ± 0,6 năm, giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh ở 30%BN còn lại. NC kết luận HCTHTP nhạy cảm steroid thường diễn biến theo một quá trình phụ thuộc steroid hoặc tái phát thường xuyên trong thời gian 25 năm. CP có hiệu quả làm thay đổi tiến trình của bệnh, đặc biệt những BN có tổn thương cầu thận thay đổi tối thiểu và cải thiện tình trạng chậm phát triển thể chất do steroid gây ra.
Tejani và CS (1985)	39	NC đánh giá hiệu quả của CP trên 39 BN HCTHTP tái phát thường xuyên.	100% HCTHTP tổn thương cầu thận thay đổi tối thiểu đáp ứng với CP, nhưng chỉ 58%BN bệnh thận IgM đáp ứng (p < 0,05). Chỉ 1/15 BN xơ hóa cầu thận cục bộ hoặc từng phần có đáp ứng (p < 0,001 so với hội chứng thận hư thay đổi tối thiểu và p < 0,01 so với BN bệnh thận IgM).
Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (1982)	50	NC tiến cứu, có kiểm soát trên 50 trẻ mắc HCTHTP tái phát thường xuyên có biểu hiện nhiễm độc steroid ĐT 8 tuần bằng CP (2mg/kg/ngày) hoặc chlorambucil (0,15mg/kg/ngày), kết hợp với prednisolon với liều giảm dần.	Thuốc độc tế bào tạo nên sự thuyên giảm kéo dài ở 12/16 trẻ HCTHTP tái phát thường xuyên. NC kết luận rằng những BN tái phát thường xuyên mà không phụ thuộc steroid có thể được điều trị thành công bằng một liệu trình thuốc độc tế bào kéo dài tám tuần.
Siegel và CS (1981)	38	NC được thực hiện trên 38 trẻ mắc HCTHTP tái phát thường xuyên theo dõi lâu dài trong 6 năm.	17/38 BN tái phát một hoặc vài lần, nhưng 21/38 BN vẫn đạt được sự thuyên giảm lâu dài. TL tái phát sau điều trị CP cao hơn đáng kể (P < 0,01) ở những BN xơ hóa cầu thận cục bộ hoặc từng phần (8/11, 73%) và tăng sinh trung mô (5/9, 56%), so với trẻ tổn thương cầu thận thay đổi tối thiểu (4/18, 22%).

NC: nghiên cứu, BN: bệnh nhân, BV: bệnh viện, CP: cyclophosphamid, CSA: cyclosporin A, TL: tỷ lệ, LS: lâm sàng, ĐT: điều trị, CPTM: cyclophosphamid tĩnh mạch.

**Bảng 4.4. Tổng quan những nghiên cứu về cyclophosphamid trong điều trị hội chứng thận hư tiên phát thể kháng steroid ở trẻ em**

TLTK	n	Cạn thiệp	Đáp ứng và kết quả liên quan
Yanwei Liu (2018) [188]	127	NC theo dõi dọc 127BN HCTHTP kháng steroid, chia thành 2 nhóm 62BN điều trị bằng CP và 65BN điều trị bằng CSA, thời gian theo dõi trung bình 5 năm.	Kết thúc NC có 24BN CP thuyên giảm hoàn toàn, 8 BN thuyên giảm một phần, 30BN không thuyên giảm. TL thuyên giảm chung 2 nhóm CP và CSA tương ứng là 51,6% và 70,8%. TL tái phát sau 5 năm của 2 nhóm CP và CSA tương ứng là 10,5% (4/38) và 5,7%(2/35).
Kanigicherla và CS (2018) [14]	17	NC thử nghiệm LS trên 17BN (9BN khởi phát và 8BN tái phát) HCTH nặng được ĐT bằng CPTM 6 tháng kết hợp uống prednisolon.	Liều tích lũy CP 2 nhóm khởi phát và nhóm tái phát là 5,4g và 4,2g. 100%BN thuyên giảm 1 phần sau >2 tháng, TL thuyên giảm hoàn toàn sau >9 tháng nhóm khởi phát là 4/9BN (44%), nhóm tái phát là 4/8BN (50%).
Shah và CS (2017) [15]	50	NC thử nghiệm LS trên 25BN HCTHTP kháng steroid được điều trị bằng CPTM và 25BN HCTHTP kháng steroid được điều trị bằng CP uống, theo dõi trung bình 17,8 tháng.	15/25 BN (60%) CPTM đạt được sự thuyên giảm, trong đó 13BN thuyên giảm hoàn toàn, 2BN thuyên giảm 1 phần. 13/25BN (52%) CP uống đạt được sự thuyên giảm, trong đó 11BN thuyên giảm hoàn toàn, 2BN thuyên giảm 1 phần.
Ohri và CS (2017) [153]	50	NC thử nghiệm LS so sánh 2 nhóm HCTHTP kháng steroid được điều trị bằng CPTM và CP uống	TL thuyên giảm hoàn toàn của nhóm CPTM và CP uống tương ứng là 52% và 44%, thuyên giảm 1 phần là 8% và 8%. Thời gian thuyên giảm trung bình của nhóm CPTM và CP uống tương ứng là 84,4 và 53 ngày.
Nguyễn Văn Sang (2013) [45]	75	Mô tả hồi cứu và tiến cứu trên 75BN HCTHTP chia thành 2 nhóm, nhóm I: HCTHTP phụ thuộc (41BN) và nhóm II: HCTHTP kháng steroid (34BN) được điều trị bằng CP uống 2,5 mg/kg/24 giờ x 12 tuần.	Nhóm I: 82,9% BN thuyên giảm hoàn toàn, 14,6% thuyên giảm một phần, 2,5 % không thuyên giảm. Nhóm II: 26,5 % BN thuyên giảm hoàn toàn, 38,2% thuyên giảm một phần, 35,3% không thuyên giảm.
Hidayati và CS (2011) [189]	41	NC dọc trên 41 BN HCTH kháng steroid được chia thành 2 nhóm: nhóm điều trị CPTM (21BN) và nhóm CP (20BN) uống, kết hợp uống prednisolon cách nhật.	Thuyên giảm đạt được ở 29/41BN (70,7%). Thời gian điều trị trung bình và thời gian thuyên giảm trung bình của 2 nhóm CPTM và CP uống tương ứng là 27,2 ± 4,49 tuần với 20,0 ± 9,38 tuần và 18,0 ± 6,21 tuần với 14,1 ± 7,59 tuần.
[16]Cucer và CS (2010) [93]	51	NC hồi cứu 51 trẻ mắc HCTHTP kháng steroid được ĐT bằng CP (1994-2009) chia làm 3 nhóm, nhóm I (9 trẻ) dùng CP uống, nhóm II (24 trẻ) dùng CPTM tháng/lần x 6 tháng, nhóm III (18 trẻ) dùng CPTM 3 tháng/lần x 3 lần. Theo dõi ít nhất 1 năm.	Liều tích lũy CP 26,6-490,9 mg/kg (trung bình 104,59mg), TL thuyên giảm chung là 22/51BN (43,1%), đặc biệt là thể tổn thương tối thiểu. TL thuyên giảm hoàn toàn nhóm I là 11,8%, nhóm II là 17,6%, nhóm III là 13,7%.
Lê Văn Khoa và Vũ Huy Trụ (2010) [47]	49	NC hồi cứu và tiến cứu mô tả loạt ca bệnh trên 49 trẻ mắc HCTHTP kháng steroid có tổn thương tối thiểu tại BV Nhi Đồng I, được ĐT bằng CP và CSA.	TL thuyên giảm hoàn toàn là 78,95%, thuyên giảm không hoàn toàn là 21,05%. TL tái phát trong thời gian theo dõi là 42,11%, thời gian tái phát trung

			<p> bình là <math>7,44 \pm 2,96</math> tháng; tỉ lệ tái khám đầy đủ là 68,42%.</p>
Mantan và CS (2008)	52	<p>NC thử nghiệm LS có kiểm soát trên 52BN HCTHTP kháng steroid chia 2 nhóm, 26BN nhóm IĐT CPTM, 23BN nhóm IIĐT Dexamethason TM, CP uống và prednisolon uống</p>	<p>Sau điều trị, sự thuyên giảm hoàn toàn đã được nhìn thấy ở 53,8% và 47,8% bệnh nhân ở nhóm I và II. Theo dõi lâu dài cho thấy sự thuyên giảm ở 14 (53.8%) bệnh nhân ở nhóm I và 9 (39,1%) ở nhóm II.</p>
Rao và CS (2007)	37	<p>NC hồi cứu 37BN HCTHTP kháng steroid 2001-2006 chia thành 2 nhóm, nhóm I được ĐT bằng CPTM kết hợp prednisolon uống, nhóm II được ĐT bằng CSA</p>	<p>Tỷ lệ thuyên giảm của 2 nhóm CPTM và CSA tương ứng là 40,0% và 85,7% sau 12 tháng theo dõi. CSA đáp ứng tốt hơn so với CPTM ở những trẻ tổn thương cầu thận tối thiểu (93,8% so với 36,3%, <math>P &lt; 0,05</math>). Những trẻ tổn thương cầu thận xơ hóa hoặc cục bộ ĐT bằng CsA không cho thấy sự khác biệt đáng kể so với trẻ được điều trị bằng CPTM (75,0% so với 50,0%, <math>P &gt; 0,05</math>).</p>
Bhimma và CS (2006)	223	<p>NC hồi cứu 223 trẻ mắc HCTHTP kháng steroid (trong tổng số 816 trẻ mắc HCTHTP) từ 1-16 tuổi tại BV King Edward VIII, Duban, Nam Châu Phi (1976-2004) được điều trị bằng CP uống và prednisolon 0,5-1mg/kg (90BN); CP uống, methylprednisolon 30mg/kg, uống prednisolon cách nhật (117BN); CPTM 500-750mg/kg, methylprednisolon 30mg/kg x3 liều cách nhật, prednisolon uống cách nhật (10BN), CSA uống liều 5mg/kg/ngày (6BN).</p>	<p>Có 32/40 trẻ Ấn Độ (80%) mắc HCTHTP kháng steroid thuyên giảm hoàn toàn với CP uống kết hợp prednisolon. Trong số 10 trẻ được ĐT bằng CPTM có 20% thuyên giảm hoàn toàn và 40% thuyên giảm 1 phần.</p>
Bajpai và CS (2003)	24	<p>NC thử nghiệm LS đánh giá hiệu quả CPTM trên 24BN HCTHTP kháng steroid được điều trị bằng CPTM</p>	<p>Thời gian trung bình để đạt được sự thuyên giảm hoàn toàn hoặc một phần lần lượt là <math>2,4 \pm 1,7</math> tháng và <math>2,7 \pm 1,8</math> tháng. Hầu hết BN đáp ứng (85,8% thuyên giảm hoàn toàn và 57,2% thuyên giảm một phần) và thuyên giảm sau liều CP thứ ba. Tuy nhiên, CPTM có hiệu quả hạn chế trong việc tạo nên sự thuyên giảm kéo dài ở những bệnh nhân bị kháng thuốc steroid sớm.</p>
Hari và CS (2001)	65	<p>NC thử nghiệm LS trên 65 BN mắc HCTHTP kháng steroid chia làm 2 nhóm, 1 nhóm được ĐT bằng Dexamethasone TM hoặc Methylprednisolon TM và 1 nhóm được ĐT bằng CP uống.</p>	<p>Thời gian theo dõi trung bình 4,5 năm. Kết quả cho thấy corticoid tĩnh mạch và CP uống đều có hiệu quả trong điều trị HCTHTP kháng steroid có phân loại tổn thương mô bệnh học là FSGS.</p>
Gulati và Kher (2000)	20	<p>NC theo dõi dọc đánh giá hiệu quả điều trị của CPTM trên 20 trẻ mắc HCTHTP kháng steroid có tổn thương cầu thận xơ hóa cục bộ hoặc từng phần.</p>	<p>Sau thời gian theo dõi trung bình <math>21.2 \pm 13.4</math> tháng, 13/20 trẻ (65%) thuyên giảm hoàn toàn. Thời gian thuyên giảm trung bình là <math>12.5 \pm 11.9</math> tháng.</p>
Rennet và CS (1999)	10	<p>NC thử nghiệm LS trên 10 BN HCTHTP kháng steroid có tổn thương cầu thận xơ hóa cục bộ hoặc từng phần bao gồm 5BN kháng thuốc steroid sớm và 5 BN kháng</p>	<p>5 BN kháng thuốc steroid sớm có 2BN thuyên giảm lâu dài, 1 BN thuyên giảm 1 phần và 2BN không thuyên giảm. Cả 5BN kháng thuốc steroid muộn đều đạt được sự thuyên giảm lâu dài. NC này</p>

		thuốc steroid muộn, được điều trị bằng CPTM liều 500 mg/m <sup>2</sup> da/lần mỗi tháng x 6 tháng.	đề nghị dùng CPTM như một liệu pháp hỗ trợ cho BN xơ hóa cầu thận cục bộ hoặc từng phần kháng steroid, đặc biệt đối với bệnh nhân kháng steroid muộn.
Elhence và CS (1994)	13	NC thử nghiệm LS ngẫu nhiên có kiểm soát trên 13 BN HCTHTP kháng steroid có tổn thương cầu thận tối thiểu để đánh giá hiệu quả CPTM so với CP uống	Tất cả 7 BN dùng CPTM đều thuyên giảm; thuyên giảm lâu dài ở 4 BN, có 3 bệnh nhân sau đó tái phát. Tuy nhiên, cả 3 BN này sau đó đã trở nên nhạy cảm với steroid. Trong 6 BN dùng CP uống, có 2 trẻ bỏ cuộc, 1 trẻ thuyên giảm và 3 trẻ tiếp tục kháng steroid. Những trẻ được dùng CPTM có sự thuyên giảm lâu dài hơn, ít tác dụng phụ đáng kể hơn và có liều tích lũy thấp hơn.
Besbas và CS (1992)	215	NC đánh giá hiệu quả điều trị của CP và chlorambucil trên 215 trẻ mắc HCTHTP kháng steroid (có 164 trẻ được theo dõi từ một đến 10 năm)	164BN được ĐT bằng CP (2mg/kg/ngày), TL thuyên giảm hoàn toàn và thuyên giảm một phần lần lượt là 20,7% (34/164 trẻ) và 24,4% (40/164 trẻ). Trong nhóm này, TL thuyên giảm lâu dài và thuyên giảm một phần duy trì được tìm thấy lần lượt ở 20% (32 trẻ) và 13% (21 trẻ). Nghiên cứu chỉ ra rằng CP có giá trị trong điều trị trẻ mắc HCTHTP kháng steroid với nhiều thay đổi mô học.

*TLTK: tài liệu tham khảo, n: số bệnh nhân, NC: nghiên cứu, BN: bệnh nhân, BV: bệnh viện, CSA: cyclosporin A, TL: tỷ lệ, LS: lâm sàng, ĐT: điều trị, CP: cyclophosphamid, CPTM: cyclophosphamid tĩnh mạch.*

**PHỤ LỤC 2**  
**DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU**

STT	Mã BA	Mã NC	Họ và tên	Giới	Ngày vào
1	721151	001	Nguyễn Nam Kh	Nam	26.12.2013
2	1193099	002	Nguyễn Trường Th	Nam	01.01.2014
3	735090	003	Nguyễn Ngọc Ch	Nam	02.01.2014
4	138526	004	Vũ Quốc H	Nam	22.01.2014
5	1283827	005	Nguyễn Gia Kh	Nam	18.02.2014
6	1038784	006	Phạm Việt H	Nam	04.03.2014
7	13114179	007	Phạm Thế A	Nam	25.04.2014
8	14587	008	Ngô Bảo A	Nam	27.05.2014
9	1162092	009	Trần Trọng B	Nam	06.06.2014
10	1332312	010	Vũ Tùng B	Nam	11.06.2014
11	11101922	011	Vũ Công Đ	Nam	25.06.2014
12	13133694	012	Dương Kim Đ	Nữ	02.07.2014
13	1423969	013	Đặng Văn H	Nam	03.07.2014
14	611587	014	Nguyễn Thành Đ	Nam	07.07.2014
15	1490818	015	Nguyễn Công H	Nam	20.09.2014
16	141797	016	Nguyễn Ngọc L	Nữ	06.01.2015
17	158923	017	Nguyễn Văn B	Nam	12.01.2015
18	1420107	018	Mai Tuấn A	Nam	24.02.2015
19	131439	019	Phạm Trung G	Nam	12.03.2015
20	14146490	020	Nguyễn Quốc H	Nam	23.04.2015
21	1536638	021	Nguyễn Thị Thanh N	Nữ	01.05.2015
22	1231205	022	Đoàn Thị Phương D	Nữ	05.05.2015
23	1245617	023	Cao Thị Thanh H	Nữ	22.05.2015
24	938286	024	Đào Ngọc H	Nam	27.05.2015
25	1295666	025	Nguyễn Bá L	Nam	27.05.2015
26	141050	026	Trần Tấn D	Nam	05.10.2015
27	15082475	027	Nguyễn Ngọc H	Nam	24.12.2015
28	1515147	028	Phạm Trường G	Nam	20.01.2016
29	14535	029	Trần Mạnh H	Nam	17.02.2016
30	966568	030	Đặng Khánh L	Nữ	19.02.2016
31	1496011	031	Phạm Tiên Th	Nam	17.03.2016
32	1526057	032	Vũ Minh H	Nam	31.03.2016
33	1649507	033	Lương Xuân T	Nam	13.06.2016
34	1228298	034	Bùi Đức Kh	Nam	14.09.2016
35	1170727	035	Vũ Gia H	Nam	29.09.2016
36	163674	036	Nguyễn Văn C	Nam	05.12.2016

37	1646854	037	Vũ Thị H	Nữ	07.12.2016
38	1586572	038	Bùi Văn H	Nam	07.12.2016
39	13131748	039	Vũ Ngọc Kh	Nữ	14.12.2016
40	1314866	040	Nguyễn Hoàng N	Nam	20.12.2016
41	646150	041	Trần Quang M	Nam	28.12.2016
42	1684378	042	Lê Minh H	Nam	11.01.2017
43	1274478	043	Nguyễn Đình Duy Kh	Nam	18.01.2017
44	11064502	044	Hoàng Anh Q	Nam	31.01.2017
45	1187021	045	Hoàng Trung H	Nam	09.02.2017
46	1713065	046	Trần Hồng M	Nam	27.02.2017
47	14132458	047	Phạm Cao Tr	Nam	15.03.2017
48	5434	048	Lê Hà Khánh V	Nữ	27.03.2017
49	10684	049	Đông Gia H	Nam	05.04.2017
50	11305	050	Đào Kim Ng	Nu	07.04.2017
51	6719	051	Bùi Ngọc Bảo A	Nữ	11.05.2017
52	10267	052	Phạm Thế B	Nam	31.05.2017
53	35163	053	Trần Đỗ Gia Kh	Nam	05.06.2017
54	42070	054	Phạm Khắc H	Nam	27.06.2017
55	17377	055	Nguyễn Thị Mai H	Nữ	12.07.2017
56	34342	056	Nguyễn Thành Tr	Nam	27.07.2017
57	6658	057	Phạm Đức H	Nam	31.07.2017
58	6665	058	Phạm Văn Đ	Nam	16.08.2017
59	6576	059	Bùi Đại Ng	Nam	16.08.2017
60	13783	060	Phạm Thị D	Nữ	22.08.2017

**Xác nhận của thầy hướng dẫn**

**Xác nhận của cơ quan nghiên cứu**



**PHỤ LỤC 3**  
**MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**  
**HỘI CHỨNG THẬN HƯ**

**Mã số bệnh án:** .....**Mã số NC:** .....

**I. HÀNH CHÍNH**

Họ và tên BN: .....Giới: 1.Nam 2.Nữ

Ngày tháng năm sinh: ...../...../.....

Địa chỉ: .....

1. Nông thôn 2.Hải đảo 3. Thành thị

Ngày vào viện: ...../...../..... Ngày ra viện ...../...../.....

Lý do khám bệnh vào viện: .....

**II. LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG**

- Nhóm NC:

1. HCTH Phụ thuộc 2. HCTH Kháng thuốc ( sớm/  muộn)

- Thẻ bệnh: Thẻ phụ thuộc : đơn thuần không đơn thuần

Thẻ kháng : đơn thuần không đơn thuần

- Chẩn đoán vào viện: .....

- Chẩn đoán ra viện: .....

- Tuổi khởi phát bệnh : ...../...../.....

- Số lần tái phát trước điều trị : .....(lần)

- Tiền sử dị ứng : .....

- Tiền sử tiêm chủng : .....

- Tiền sử sản khoa:

+ Cân nặng khi sinh.....gram

+ Cách sinh: 1. Đẻ thường 2. Khác

+ Tình trạng thai khi sinh:

1. Ngạt 2. Không ngạt 1. Đủ tháng 2. Thiếu tháng

+ Tiền sử mắc bệnh: .....

+ Tiền sử gia đình: Bệnh thận: 1. Có.....2. Không  
 Bệnh khác: 1. Có,.....2. Không

+ Tiền sử khác:

.....  
 .....

## 2.1. Biểu hiện lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng		Khi nhập viện/ Trước điều trị	Khi ra viện/ Sau điều trị	Theo dõi sau điều trị
Cân nặng (kg)				
Phù	1. Không			
	2. <i>Nhẹ</i>			
	3. <i>Vừa</i>			
	4. <i>Nặng</i>			
Tràn dịch đa màng				
Tăng huyết áp				
Nhiễm trùng				
Thiếu niệu				
Sốt				

## 2.2. Cận lâm sàng

### 2.2.1. Xét nghiệm nước tiểu

Xét nghiệm nước tiểu	Khi nhập viện/ Trước ĐT	Khi ra viện/ Sau điều trị
Protein niệu 24h (mg/kg/24h)		

<b>Tổng phân tích nước tiểu:</b>			
	Protein niệu		
	HC niệu		
	BC niệu		

### 2.2.2. Xét nghiệm sinh hóa máu

<b>Sinh hóa máu</b>		<b>Khi nhập viện/ Trước ĐT</b>	<b>Khi ra viện/ Sau điều trị</b>
Ure	Mmol/L		
Creatinin	Mcgmol/L		
Pro máu TP	g/l		
Albumin máu	g/l		
Cholesterol	Mmol/L		
Triglycerid	Mmol/L		
HDL-C	Mmol/L		
LDL-C	Mmol/L		
GOT	U/L		
GPT	U/L		
CRP	mg/L		
<b>Điện giải đồ máu</b>			
Natri	Mmol/L		
Kali	Mmol/L		
Cl	Mmol/L		
Ca	Mmol/L		
Ca <sup>2+</sup>	Mmol/L		
<b>Điện di Pro máu</b>			
Protein máu TP	g/L		
Albumin	%		

□1G	%		
□2 G	%		
□□G	%		
□□G	%		

### 2.2.3. Xét nghiệm huyết học

Huyết học		Khi nhập viện/ Trước ĐT	Khi ra viện/ Sau điều trị
Số lượng HC			
Hb			
HCT			
MCV			
MCH			
MCHC			
Số lượng BC			
BC ĐNTT	Số lượng		
	TL %		
BC Lym	Số lượng		
	TL %		
Mono/ Acid/ Base	Số lượng		
	TL %		
Số lượng TC			

#### 2.2.4. Xét nghiệm miễn dịch dịch thể

Miễn dịch dịch thể	Khi nhập viện/ Trước ĐT	Khi ra viện/ Sau điều trị
IgA (mg/dL)		
IgM (mg/dL)		
IgG (mg/dL)		
IgE		

#### 2.2.5. Xét nghiệm miễn dịch tế bào

Miễn dịch tế bào		Khi nhập viện/ Trước ĐT	Khi ra viện/ Sau điều trị
<b>TCD3</b>	Số lượng		
	TL %		
<b>TCD4+</b>	Số lượng		
	TL %		
<b>TCD8+</b>	Số lượng		
	TL %		

#### 2.2.6. Siêu âm ổ bụng:

.....  
.....  
.....  
.....

#### 2.2.7. Xét nghiệm sinh thiết thận

- Loại tổn thương mô bệnh học:

1. Tổn thương tối thiểu
2. Tăng sinh lan tỏa các tế bào gian mạch
3. Cầu thận xơ cứng hoặc thoái hóa kính 1 phần hoặc toàn bộ
4. Viêm cầu thận màng



- Tái phát tích lũy sau 12 tháng:      Có            Không
- Tái phát tích lũy sau 24 tháng:      Có            Không
- Tái phát tích lũy sau 36 tháng:      Có            Không
- Tái phát tích lũy sau 48 tháng:      Có            Không

### 2.3.3. Tác dụng phụ và biến chứng

<b>Biểu hiện</b>	<b>Khi nhập viện/ Trước ĐT</b>	<b>Khi nằm viện</b>	<b>Khi ra viện/ Sau điều trị</b>	<b>Theo dõi lâu dài</b>
Nhiễm trùng	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Giảm BC	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Giảm HC	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Giảm TC	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Ban da	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Rụng lông, tóc	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Viêm BQ máu	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Buồn nôn, nôn	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Tiêu chảy	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Viêm nm miệng	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Đau đầu chóng mặt	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không



Viêm kết mạc mắt	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Suy tim sung huyết	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Khối u thứ phát	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Tăng HA	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Viêm dạ dày	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Béo mật & bụng (Bộ mặt Cushing)	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Mọc lông ở lưng & ria mép	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không
Khác	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không

**THAY MẶT GIA ĐÌNH BỆNH  
NHÂN**

**NGƯỜI LÀM BỆNH ÁN**

Cam kết tự nguyện hợp tác nghiên cứu

**PHỤ LỤC 4**  
**GIÁ TRỊ THAM CHIẾU BÌNH THƯỜNG CHO CÁC CHỈ SỐ**  
**MIỄN DỊCH DỊCH THỂ VÀ MIỄN DỊCH TẾ BÀO**

**I. MIỄN DỊCH DỊCH THỂ**

**Nồng độ IgG huyết thanh theo tuổi ở trẻ khỏe mạnh (mg/dL)**

Nhóm tuổi	Số BN	Trung bình nhân $\pm$ SD	Trung bình $\pm$ SD	Min-max	95% confidence interval
0-30 ngày	30	913.85 $\pm$ 262.19	953 $\pm$ 262.19	399-1480	855.1-1050.9
1-3 tháng	30	913.85 $\pm$ 262.19	429.5 $\pm$ 145.59	217-981	375.14-483.86
4-6 tháng	30	440.17 $\pm$ 236.8	482.43 $\pm$ 236.8	270-1110	394.01-570.86
7-12 tháng	30	536.79 $\pm$ 186.62	568.97 $\pm$ 186.62	242-977	499.28-638.65
13-24 tháng	30	726.79 $\pm$ 238.61	761.7 $\pm$ 238.61	389-1260	672.6-850.8
25-36 tháng	30	786.41 $\pm$ 249.14	811.5 $\pm$ 249.14	486-1970	718.47-904.53
3-5 năm	30	823.19 $\pm$ 164.19	839.87 $\pm$ 164.19	457-1120	778.56-901.18
6-8 năm	30	982.86 $\pm$ 255.53	1014.93 $\pm$ 255.53	483-1580	919.52-1110.35
9-11 năm	30	1016.12 $\pm$ 322.27	1055.43 $\pm$ 322.27	642-2290	935.09-1175.77
12-16 năm	30	1123.56 $\pm$ 203.83	1142.07 $\pm$ 203.83	636-1610	1065.96-1218.18
16-18 năm	30	1277.20 $\pm$ 361.89	1322.77 $\pm$ 361.89	688-2430	1187.63-1457.9
Chung	330	773.94 $\pm$ 361.76	852.92 $\pm$ 361.76	217-2430	813.75-892.1

\* Nguồn: trích dẫn từ Rumeysa Olcay BAYRAM và CS (2019) [147]

**Nồng độ IgA huyết thanh theo tuổi ở trẻ khỏe mạnh (mg/dL)**

<b>Nhóm tuổi</b>	<b>Số BN</b>	<b>Trung bình nhân <math>\pm</math> SD</b>	<b>Trung bình <math>\pm</math> SD</b>	<b>Min-max</b>	<b>95% confidence interval</b>
0-30 ngày	30	6.77 $\pm$ 0.45	6.79 $\pm$ 0.45	6.67-8.75	6.62-6.95
1-3 tháng	30	9.58 $\pm$ 5.16	10.53 $\pm$ 5.16	6.67-24.6	8.57-12.49
4-6 tháng	30	17.23 $\pm$ 9.77	19.86 $\pm$ 9.77	6.67-53	14.70-25.01
7-12 tháng	30	23.63 $\pm$ 12.37	29.41 $\pm$ 12.37	6.68-114	21.06-37.77
13-24 tháng	30	34.09 $\pm$ 17.1	37.62 $\pm$ 17.1	13.1-103	31.34-47.85
25-36 tháng	30	48.87 $\pm$ 24.52	59.77 $\pm$ 24.52	6.67-135	46.05-71.38
3-5 năm	30	62.75 $\pm$ 34.05	68.98 $\pm$ 34.05	35.7-192	56.27-81.7
6-8 năm	30	97.38 $\pm$ 49.66	106.9 $\pm$ 49.66	44.8-276	88.36-125.45
9-11 năm	30	102.27 $\pm$ 47.05	115.99 $\pm$ 47.05	32.6-262	94.69-137.29
12-16 năm	30	112.16 $\pm$ 47.51	120.90 $\pm$ 47.51	36.4-305	99.29-172.11
16-18 năm	30	179.21 $\pm$ 89.92	201.84 $\pm$ 89.92	46.3-385	168.26-235.41
Chung	330	41.04 $\pm$ 32.13	70.78 $\pm$ 32.13	6.67-385	64.07-80.54

\* Nguồn: trích dẫn từ Rumeysa Olcay BAYRAM và CS (2019) [147]

**Nồng độ IgM huyết thanh theo tuổi ở trẻ khỏe mạnh (mg/dL)**

<b>Nhóm tuổi</b>	<b>Số BN</b>	<b>Trung bình nhân ±SD</b>	<b>Trung bình ± SD</b>	<b>Min-max</b>	<b>95% confidence interval</b>
0-30 ngày	30	16.89± 8.87	20.38± 8.87	5.1-50.9	15.57-5.18
1-3 tháng	30	34.21± 13.55	36.66± 13.55	15.2-68.5	31.60-41.72
4-6 tháng	30	69.05± 29.73	75.44± 29.73	26.9-130	64.34-86.54
7-12 tháng	30	73.42± 35.76	81.05± 35.76	24.2-162	67.7-94.41
13-24 tháng	30	115.25 ± 41.63	122.57 ± 41.63	38.6-195	107.03-138.12
25-36 tháng	30	104.66 ± 40.55	111.31 ± 40.55	42.7-236	96.17-126.46
3-5 năm	30	115.60 ± 39.24	121.79 ± 39.24	58.7-198	107.13-136.44
6-8 năm	30	108.05 ± 41.27	114.73 ± 41.27	50.3-242	99.32-130.14
9-11 năm	30	104.95 ± 43.68	113.18 ± 43.68	37.4-213	96.87-129.49
12-16 năm	30	119.16 ± 39.31	125.78 ± 39.31	42.4-197	111.1-140.46
16-18 năm	30	130.60 ± 64.32	142.54 ± 64.32	60.7-323	118.53-166.55
Chung	330	78.74± 43.46	96.86± 43.46	5.1-323	91.07-102.65

\* Nguồn: trích dẫn từ Rumeysa Olcay BAYRAM và CS (2019) [147]

## II. MIỄN DỊCH TẾ BÀO

**Bảng 1. Số lượng tuyệt đối các dưới nhóm tế bào lympho ( $n \times 10^6/l$ ): trung vị ( $10^{th}$ - $90^{th}$ )**

Loại tế bào lympho ( $10^6/l$ )	NHÓM TUỔI					
	0-3 tháng	3-12 tháng	1-2 năm	2-6 năm	6-12 năm	12-18 năm
Lymphocytes	5740 (4054-7048)	5690 (3320-7006)	4685 (3873-6141)	3800 (2340-5028)	2500 (1662-3448)	2285 (1340-3173)
CD3+	4040 (3180-5401)	3833 (2284-4776)	3133 (2542-4933)	2580 (1578-3707)	1793 (1239-2611)	1629 (954-2332)
CD4+	3079 (2330-3617)	2492 (1523-3472)	1866 (1573-2949)	1448 (870-2144)	1030 (646-1515)	887 (610-1446)
CD8+	1048 (712-1361)	976 (524-1583)	884 (656-1432)	804 (472-1107)	595 (365-945)	518 (282-749)
CD16/56+	408 (201-870)	381 (230-801)	296 (186-724)	299 (155-565)	262 (120-483)	230 (87-504)
CD19+	1032 (315-1383)	1123 (776-2238)	1152 (733-1338)	730 (434-1274)	403 (276-640)	321 (173-685)

\* Nguồn: trích dẫn từ Tosato F và CS (2015) [148]

**Tỷ lệ % các loại tế bào lympho: trung vị(10<sup>th</sup>-90<sup>th</sup>)**

Loại tế bào lympho (%)	NHÓM TUỔI					
	0–3 tháng	3–12 tháng	1–2 năm	2–6 năm	6–12 năm	12–18 năm
CD3+	72.0 (62.7–81.6)	66.8 (51.8–74.2)	67.5 (60.7–75.8)	68.6 (59.7–77.6)	71.7 (63.2–77.8)	73.0 (62.6–80.4)
CD4+	53.2 (42.8–65.7)	43.6 (34.9–53.1)	41.2 (35.0–51.9)	38.0 (31.1–47.4)	39.9 (31.7–47.0)	44.0 (32.6–51.5)
CD8+	18.4 (15.0–23.0)	16.2 (12.8–27.1)	19.3 (16.1–29.4)	21.0 (16.0–26.9)	24.0 (17.1–30.0)	23.0 (19.0–29.0)
CD16/56+	8.2 (4.2–14.8)	7.9 (4.0–15.1)	6.8 (4.0–13.8)	8.0 (4.7–16.2)	9.8 (5.4–18.6)	11.7 (4.3–16.2)
CD19+	17.0 (7.4–21.3)	23.4 (17.0–37.2)	24.0 (14.3–28.2)	22.0 (12.9–29.2)	15.6 (12.0–24.0)	14.0 (11.9–21.0)
T4/T8 ratio	2.90 (1.93–4.19)	2.64 (1.48–3.77)	2.00 (1.34–3.04)	1.77 (1.26–2.90)	1.67 (1.18–2.65)	2.05 (1.21–2.64)

\* Nguồn: trích dẫn từ Tosato F và CS (2015) [148]