

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

NGUYỄN BÙI BÌNH

**HIỆU QUẢ CỦA CYCLOPHOSPHAMID TĨNH MẠCH
PHỐI HỢP PREDNISOLON VÀ SỰ BIẾN ĐỔI MỘT
SỐ THÔNG SỐ MIỄN DỊCH TRONG ĐIỀU TRỊ HỘI
CHỨNG THẬN HƯ TIÊN PHÁT Ở TRẺ EM**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62. 72. 01. 35

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ

HẢI PHÒNG - 2020

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH
TẠI TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG**

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

1. PGS.TS. Nguyễn Ngọc Sáng
2. PGS.TS. Nguyễn Thị Quỳnh Hương

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường tại Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Vào hồi giờ,ngày tháng năm 2020

Có thể tìm hiểu luận án tại:

Thư viện Quốc gia

Thư viện Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng thận hư tiên phát (HCTHTP) là một bệnh cầu thận mạn tính khá thường gặp ở trẻ em. HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid thường có lâm sàng nặng nề, bệnh hay tái phát, 35-50% tiến triển thành bệnh thận mạn giai đoạn cuối sau 5-10 năm, việc điều trị còn gặp nhiều khó khăn gây ảnh hưởng rất lớn đến sức khỏe, cuộc sống của trẻ cũng như gia đình. Trong bối cảnh Việt Nam hiện nay vẫn còn là nước đang phát triển, trong khi các thuốc ức chế miễn dịch (UCMD) lại rất đắt, không sẵn có trên thị trường, hiện chưa có trong danh mục thuốc được bảo hiểm chi trả, đặc biệt tại Hải Phòng và các bệnh viện tuyến tỉnh. Cyclophosphamid tĩnh mạch (CPTM) kết hợp prednisolon đã được áp dụng điều trị trong một số nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng và cho thấy có hiệu quả. Mặt khác, một số nghiên cứu cho thấy vai trò quan trọng của hệ miễn dịch trong việc khởi phát hoặc duy trì HCTHTP tuy nhiên sinh lý bệnh học của bệnh vẫn chưa được làm sáng tỏ. Miễn dịch dịch thể (MDDT) và miễn dịch tế bào (MDTB) biến đổi như thế nào trong giai đoạn toàn phát? thay đổi ra sao sau điều trị bằng CPTM? CPTM có thực sự hiệu quả trong điều trị HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em hay không? Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm dịch tễ 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 hiệu quả của cyclophosphamid tĩnh mạch phối hợp với prednisolon trong điều trị hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em.*
3. *Mô tả sự biến đổi một số thông số miễn dịch trước và sau điều trị ở những bệnh nhân trên.*

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

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.

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.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Phần chính của luận án dài 129 trang, bao gồm các phần sau: Đặt vấn đề: 3 trang; Chương 1- Tổng quan: 28 trang; Chương 2 - Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 18 trang; Chương 3 - Kết quả nghiên cứu: 43 trang; Chương 4 - Bàn luận: 34 trang; Kết luận: 2 trang; Khuyến nghị: 1 trang. Luận án có 192 tài liệu tham khảo, trong đó 27 tài liệu tiếng Việt và 165 tài liệu tiếng Anh. Luận án có 39 bảng, 9 hình, 1 sơ đồ.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về hội chứng thận hư tiên phát, thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em

1.1.1. Định nghĩa: Theo KDIGO (Kidney Diseases Improve Global Outcome) năm 2012, HCTHTP được chẩn đoán: phù, protein niệu nhiều $\geq 50\text{mg/kg/24}$ giờ, albumin máu giảm ≤ 25 g/l, protein máu toàn phần giảm ≤ 56 g/l, cholesterol máu tăng $\geq 5,5$ mmol/l (hoặc ≥ 220 mg%).

1.1.2. Đặc điểm và tình hình nghiên cứu HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid

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 2 thể bệnh này cũng có lâm sàng điển hình của HCTHTP nói chung: phù, protein máu toàn phần giảm, albumin máu giảm, cholesterol và triglycerid máu tăng. 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 có thể kèm theo trụy 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. Tuy nhiên triệu chứng lâm sàng của HCTHTP thường rất khác nhau và bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố nên thường không thống nhất giữa các nghiên cứu.

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 HCTHTP ở trẻ em vẫn còn tồn tại đến ngày nay. Năm 2012, tổ chức KDIGO đã đưa ra toàn bộ khuyến cáo về chẩn đoán, điều trị HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em.

Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu về HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em. Nguyễn Ngọc Sáng (1999) nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị HCTHTP kháng steroid bằng methylprednisolon trong Luận án tiến sĩ Y học. Năm 2009, Trần Thanh Thúy, Vũ Huy Trụ có nghiên cứu về đặc điểm HCTHTP kháng steroid có sang thương xơ hóa cầu thận từng phần và khu trú ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Đông I. Dương Thúy Nga (2011) nghiên cứu nhận xét kết quả điều trị HCTHTP kháng steroid tại khoa Thận – Tiết niệu bệnh viện Nhi Trung Ương trong Luận văn thạc sĩ Y học. Nguyễn Văn Sang (2013) nghiên cứu hiệu quả cyclophosphamid đường uống trong điều trị HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid trong Luận văn chuyên khoa cấp II. Năm 2014, Trần Hữu Minh Quân, Huỳnh Thoại Loan có nghiên cứu đặc điểm HCTHTP kháng steroid tại Bệnh viện Nhi Đông I. Năm 2019, Nguyễn Đức Quang, Vũ Huy Trụ và CS nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị và theo dõi lâu dài bệnh nhi HCTHTP kháng steroid. Như vậy, hiện tại trong nước chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của CPTM phối hợp prednisolon trong điều trị HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em.

1.2. Tổng quan về cyclophosphamid trong điều trị HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid

- Tổng quan về cyclophosphamid trong điều trị hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc steroid

Hiện nay, nhiều thuốc ức chế miễn dịch (UCMD) thay thế steroid như cyclophosphamid, 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. KDIGO (2012) khuyến cáo rằng các thuốc nhóm alkyl hóa như cyclophosphamid được sử dụng để thay thế steroid trong điều trị HCTHTP thể phụ thuộc steroid và thể tái phát thường xuyên.

Từ lâu, cyclophosphamid đã được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị HCTHTP thể phụ thuộc và thể tái phát thường xuyên. Cyclophosphamid tĩnh mạch (CPTM) đã được áp dụng điều trị trong một số nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng như của Shah (2017),

Kanigicherla (2018), Berkane (2018) 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. Ponticelli qua 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). Từ kết quả các nghiên cứu của Bircan (2003), Gulati (2001), Prasad (2004) cho thấy CPTM 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.

- Tổng quan về cyclophosphamid trong điều trị hội chứng thận hư tiên phát thể kháng steroid

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. Gulati (2000) báo cáo rằng CPTM là liệu pháp an toàn, hiệu quả và kinh tế trong điều trị HCTHTP kháng steroid với tỷ lệ thuyên giảm hoàn toàn là 65%. Elhence R. và CS (1994) nghiên cứu trên 13 bệnh nhân HCTH kháng steroid có tổn thương cầu thận thay đổi tối thiểu, so sánh hiệu quả CPTM và đường uống, kết quả cho thấy tỷ lệ thuyên giảm ở nhóm dùng CPTM (100%) cao hơn so với đường uống (25%). Trong một nghiên cứu khác của Cuccer (2010) cũng cho thấy CPTM 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). Rennert và CS (1999) kết luận rằng CPTM có hiệu quả tạo nên sự thuyên giảm lâu dài ở 50% số bệnh nhân HCTH kháng steroid có tổn thương cầu thận xơ hóa cục bộ hoặc từng phần.

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.

1.3. Miễn dịch trong hội chứng thận hư tiên phát

Đến nay, đã có không ít các nghiên cứu về miễn dịch học trong HCTHTP. Các nghiên cứu đều thấy rằng trong HCTHTP có sự thay đổi cả về MDDT và MDTB.

- Về MDDT: Không giống với viêm cầu thận 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 MDDT 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 MDDT như Giangiacomo (1975), Gupta (1985), Banik (1994), Pereira (2014)...

- Về MDTB: Shalhoub (1974) 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 MDTB nguyên phát. Các nghiên cứu tiếp sau đó đã góp phần chứng minh vai trò của MDTB trong cơ chế bệnh sinh của HCTHTP. Ví dụ Ooi (1974) tìm thấy yếu tố gây độc của lympho bào. Pereira (2014) chỉ ra 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.

Ngày nay, nhờ tiến bộ của miễn dịch học hiện đại, người ta đã xác định được những biến đổi của các dưới nhóm lympho T tham gia vào cơ chế bệnh sinh của HCTHTP. Wang và CS (2009) đã xác định rõ hơn vai trò của các dưới nhóm lympho T có tác dụng bảo vệ như tế bào T $\gamma\delta$. Matsumoto (1990), Fiser (1991), Sasdelli (1980) thấy rằng trong giai đoạn toàn phát của HCTHTP có biểu hiện giảm số lượng tế bào lympho TCD3⁺. Fiser (1991), Hulton (1994), Herrod (1983), Saxena (1992) cho thấy trong giai đoạn toàn phát của HCTHTP có giảm số lượng lympho TCD4⁺. Fiser (1991), Saxena (1992), Lama G (2002), Wang Y (2001) cho thấy ở giai đoạn toàn phát của HCTHTP số lượng tế bào lympho TCD8⁺ tăng.

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 gọi ý như là các yếu tố làm tăng tính thâm 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, IL-6 và IL-8/ CXCL8. 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), yếu tố phiên mã nuclear gọi là NF- κ B và yếu tố hòa tan hoạt hóa thụ thể plasminogen (su-PAR).

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 gồm 46 trẻ được chẩn đoán HCTHTP thể phụ thuộc steroid và 14 trẻ mắc HCTHTP thể kháng steroid khởi phát bệnh từ >1 tuổi. Thời gian nghiên cứu từ tháng 1 năm 2015 đến tháng 12 năm 2018, tại khoa Thận – Máu – Nội tiết Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Chẩn đoán HCTHTP theo tiêu chuẩn của KDIGO (2012)
- HCTHTP phụ thuộc steroid: thuyên giảm hoàn toàn khi dùng prednisolon liều tấn công 2mg/kg/ngày trong 4 – 6 tuần, nhưng xuất hiện tái phát ≥ 2 lần khi giảm liều, hoặc tái phát trong vòng 14 ngày sau khi ngừng thuốc.
- HCTHTP kháng steroid: không đạt được sự thuyên giảm (còn phù và/hoặc protein niệu vẫn còn cao ≥ 50 mg/kg/24 giờ):
 - + Sau 8 tuần điều trị bằng prednisolon uống liều 2mg/kg/ngày hoặc
 - + Sau 4 tuần điều trị prednisolon uống liều 2mg/kg/ngày và 4 tuần tiếp theo uống prednisolon liều 1,5mg/kg/ngày cách nhật.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- HCTHTP thứ phát sau: Lupus ban đỏ hệ thống, Schönlein - Henoch, Đái tháo đường, nhiễm viêm gan B, HIV...
- Những bệnh nhân bỏ điều trị.
- Đã được điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch khác trước đó.
- 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: Toàn bộ 60 trẻ mắc HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid đủ tiêu chuẩn lựa chọn trong khoảng thời gian nghiên cứu. Phương pháp chọn mẫu tiện ích.

2.2.3. Các chỉ số, biến số nghiên cứu

2.2.3.1. Mục tiêu 1: Mô tả đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và sinh học của HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em.

Tuổi nhập viện, tuổi khởi phát bệnh, 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. Làm các xét nghiệm huyết học, hóa sinh máu, nước tiểu, chẩn đoán hình ảnh để mô tả và so sánh đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của HCTHTP thể phụ thuộc và thể kháng steroid ở trẻ em.

2.2.3.2. Mục tiêu 2: Đánh giá hiệu quả của cyclophosphamid tĩnh mạch phối hợp với prednisolon trong điều trị hội chứng thận hư tiên phát thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em

- Phác đồ điều trị HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid (dựa theo phác đồ điều trị của Bệnh viện Nhi trung ương): CPTM liều 10mg/kg/lần x 2 lần/tuần pha với 100ml glucose 5%, truyền trong 1 giờ. Tổng liều CP không vượt quá 150 mg/kg cho cả đợt điều trị. Chúng tôi dùng biệt dược là Endoxan lọ 200 mg của hãng Baxter Health Care (ASIA). Kết hợp với uống prednisolon liều thấp 0,5 mg/kg/24 giờ.

- Đánh giá kết quả sau 4 tuần điều trị: Đánh giá mức độ thuyên giảm trước và sau điều trị của 2 nhóm nghiên cứu, thời gian đạt được sự thuyên giảm, tổng liều tích lũy cyclophosphamid sau đợt điều trị, sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm trước và sau điều trị.

- Theo dõi lâu dài sau khi bệnh nhân ra viện: Xác định tỷ lệ không tái phát (thuyên giảm tích lũy) sau 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng và 48 tháng. Theo dõi tác dụng phụ lâu dài của CPTM.

- Xác định 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, hội chứng Cushing, viêm loét dạ dày – tá tràng, rụng tóc, viêm bàng quang xuất huyết, giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, dị ứng thuốc...

2.2.3.3. 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 MDDT và MDTB 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 MDDT: 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 để mô tả và so sánh giữa 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị.

- Mô tả sự biến đổi về MDTB: 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 trước và

sau điều trị. Xét nghiệm MDTB được thực hiện tại khoa Miễn dịch dị ứng Viện Huyết học truyền máu Trung Ương.

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

Sử dụng phần mềm SPSS version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) để xử lý các kết quả thống kê.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài nghiên cứu tuân thủ chặt chẽ theo đạo đức nghiên cứu trong Y học. Đề tài đã thông qua Hội đồng bảo vệ cơ sở Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, Hội đồng Y đức Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng. Có sự đồng ý của cha mẹ và người bảo trợ của đối tượng nghiên cứu, họ được giải thích, tư vấn và cam kết tự nguyện tham gia nghiên cứu bằng văn bản, thông tin của bệnh nhân được đảm bảo giữ bí mật.

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Về đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và sinh học của HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid

- Tuổi nhập viện trung bình của nhóm kháng steroid là $10 \pm 4,2$ tuổi, nhóm phụ thuộc steroid là $8,1 \pm 4,3$ tuổi.
- Tuổi khởi phát bệnh trung bình của nhóm kháng steroid là $8,0 \pm 4,4$ tuổi cao hơn so với nhóm phụ thuộc là $6,3 \pm 4,0$ tuổi.
- Trẻ trai mắc bệnh nhiều hơn so với trẻ gái ở cả 2 nhóm nghiên cứu.
- Tỷ lệ thành thị : nông thôn ở nhóm kháng steroid là 2,5 lần cao hơn so với nhóm phụ thuộc steroid là 1,4 lần, $p > 0,05$.
- 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.

Bảng 3.1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo thể bệnh

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

Nhận xét: Có 73,9% HCTHTP phụ thuộc steroid là thể đơn thuần trong khi 71,4% HCTHTP kháng steroid là thể không đơn thuần. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,01$.

Bảng 3.2. Biểu hiện lâm sàng khi vào viện

Đặc điểm lâm sàng	Nhóm I (n = 46) n(%)	Nhóm II (n = 14) n(%)	P (test χ^2)
Mức độ phù			
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	8(17,4)	4(28,6)	>0,05
Tăng huyết áp	4(8,7)	7(50,0)	<0,01
Thiếu niệu	19(41,3)	5(35,7)	>0,05

Nhận xét: 100% bệnh nhân vào viện đều có phù, chủ yếu là phù vừa và nặng, phù thường kèm theo tràn dịch đa màng và thiếu niệu ở cả 2 nhóm nghiên cứu, $p > 0,05$. Tỷ lệ tăng huyết áp ở nhóm kháng steroid cao hơn nhiều so với nhóm phụ thuộc steroid, $p < 0,01$.

Bảng 3.3. Đặc điểm cận lâm sàng của các bệnh nhân khi vào viện

Chỉ số	Nhóm I (n = 46)	Nhóm II (n = 14)	P
Protein niệu (mg/kg/24 giờ)	126,41 (77,6-193,4)	183,9 (86,4-270,1)	>0,05
Protein máu 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
$\alpha 1$ globulin (g/l)	3,9 ± 1,3	3,9 ± 0,6	>0,05
$\alpha 2$ globulin (g/l)	19,3 ± 6,1	18,4 ± 7,2	>0,05
β globulin (g/l)	12,3 ± 3,8	11,4 ± 1,3	>0,05
γ globulin (g/l)	18,0 ± 2,6	18,4 ± 1,6	>0,05
Cholesterol (mmol/l)	9,5 ± 3,7	9,8 ± 3,5	>0,05
Triglycerid (mmol/l)	2,2(1,5-3,9)	2,5(2,0-4,3)	>0,05
HDL-C (mmol/l)	1,4(1,2-1,5)	1,4(1,2-1,5)	>0,05
LDL-C (mmol/l)	5,3 ± 2,3	6,9 ± 3,1	>0,05
Ure (mmol/l)	4,7(3,7-5,7)	4,2(3,9-6,4)	>0,05
Creatinin (μ mol/l)	39,5(36,8-47,3)	41,0(37,3-53,0)	>0,05
Natri (mmol/l)	138,3 ± 3,3	139,5 ± 2,9	>0,05
Kali (mmol/l)	3,9 ± 0,4	3,8 ± 0,4	>0,05
Clo (mmol/l)	105,1 ± 3,6	106,8 ± 3,3	>0,05
Canxi tp (mmol/l)	2,0 ± 0,2	2,1 ± 0,3	>0,05
Canxi ++	1,02 ± 0,09	1,03 ± 0,09	>0,05

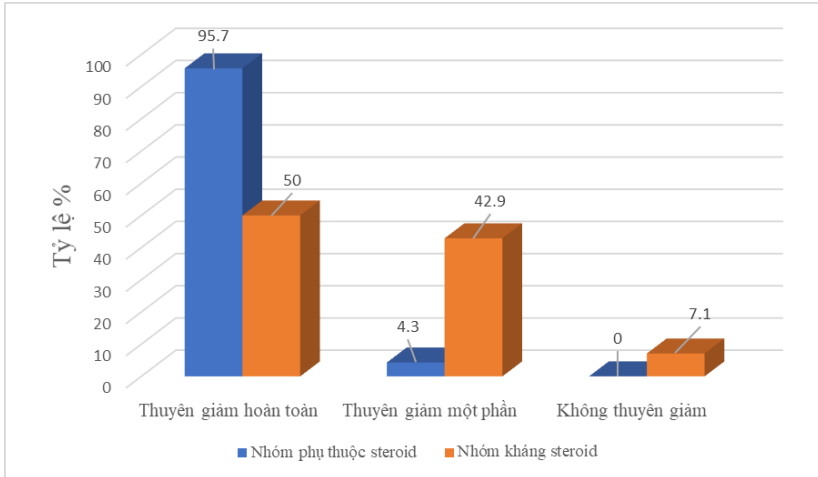
Nhận xét: Protein niệu rất cao, protein và albumin máu giảm nặng, α_2 globulin tăng cao còn α_1 và γ globulin ở giới hạn thấp. Cholesterol, triglycerid, LDL-C tăng cao. Các chỉ số điện giải đồ và ure, creatinin trong giới hạn bình thường. Không có sự khác biệt về các chỉ số hóa sinh máu giữa 2 nhóm nghiên cứu, $p > 0,05$.

3.2. Về hiệu quả của cyclophosphamid tĩnh mạch phối hợp với prednisolon trong điều trị hội chứng thận hư tiên phát

- *Đánh giá hiệu quả sau 4 tuần điều trị:*

+ Thời gian điều trị trung bình của nhóm phụ thuộc steroid (12 ngày) ngắn hơn đáng kể so với nhóm kháng steroid (18 ngày), $p = 0,004$.

+ Tổng liều tích lũy CPTM trung bình của nhóm phụ thuộc steroid ($22,09 \pm 12,31 \text{ mg/kg/đợt}$) thấp hơn chỉ bằng một nửa so với nhóm kháng steroid ($47,53 \pm 30,31 \text{ mg/kg/đợt}$), $p < 0,01$.



Hình 3.1. So sánh mức độ thuyên giảm sau điều trị của 2 nhóm nghiên cứu (n = 60)

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân thuyên giảm hoàn toàn. Nhóm phụ thuộc steroid thuyên giảm tốt hơn so với nhóm kháng steroid sau 4 tuần điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$.

- *Đánh giá sự thay đổi mức độ phù và các triệu chứng lâm sàng:*

Trước điều trị, 100% BN vào viện có phù, chủ yếu phù vừa và nặng. Sau điều trị, các bệnh nhân đã hết phù và dần trở lại bình thường. Sau điều trị, bệnh nhân không còn biểu hiện tràn dịch đa màng, huyết áp bình thường, tiểu bình thường.

- Đánh giá sự thay đổi các chỉ số hóa sinh máu và nước tiểu:

Bảng 3.4. Thay đổi của protein niệu 24 giờ, protein và albumin huyết thanh trước và sau điều trị

Chỉ số	Nhóm I	Nhóm II	P
	(n = 46)	(n = 14)	
Protein niệu (mg/kg/24 giờ)			
Trước ĐT	126,41 (77,6-193,4)	183,9 (86,4-270,1)	>0,05
Sau ĐT	0(0-0)	0(0-38,1)	<0,001
p	<0,001	=0,001	
Protein huyết thanh (g/l)			
Trước ĐT	50,4 ± 8,7	49,5 ± 9,1	>0,05
Sau ĐT	57,8 ± 6,2	57,8 ± 8,7	>0,05
p	<0,001	<0,001	
Albumin huyết thanh (g/l)			
Trước ĐT	23,4 ± 7,8	23,2 ± 8,3	>0,05
Sau ĐT	30,4 ± 6,1	31,6 ± 6,5	>0,05
p	<0,001	0,002	

Nhận xét: Trước điều trị, nồng độ protein niệu 24 giờ tăng cao, protein, albumin máu giảm ở cả 2 nhóm. Sau điều trị, nồng độ protein niệu giảm rõ rệt, protein, albumin máu trở về giá trị bình thường ở cả 2 nhóm nghiên cứu.

- Kết quả theo dõi lâu dài:

Thời gian theo dõi trung bình là 2,94 ± 1,25 năm. Ít nhất là 1 năm và lâu nhất là 4 năm.

Bảng 3.5. Tỷ lệ thuyên giảm sau theo dõi lâu dài

Thời gian sau theo dõi	Nhóm I	Nhóm II	P (test χ^2)
	(n = 46)	(n = 14)	
	n(%)	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 lâu dài sau 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng và 48 tháng ở nhóm phụ thuộc cao hơn so với nhóm kháng.

Bảng 3.6. Tác dụng phụ của cyclophosphamid và prednisolon

Tác dụng phụ	Nhóm I	Nhóm II	p
	(n = 46)	(n = 14)	
	n(%)	n(%)	
Cyclophosphamid			
Nhiễm trùng	19(41,3)	5(35,7)	>0,05
Rụng tóc	13(28,3)	8(57,1)	>0,05
Sạm da đầu ngón	6(13,0)	3(21,4)	>0,05
Mệt mỏi, chán ăn	5(10,9)	2(14,3)	>0,05
Giảm bạch cầu	0(0,0)	0(0,0)	>0,05
Viêm bàng quang chảy máu	0(0,0)	0(0,0)	>0,05
Prednisolon			
Tăng huyết áp	4(8,7)	7(50,0)	0,002
Viêm dạ dày	8(17,4)	1(7,1)	>0,05
Hội chứng Cushing	10(21,7)	4(28,6)	>0,05

Nhận xét: Tác dụng phụ và biến chứng hay gặp của CPTM và prednisolon là nhiễm trùng, rụng tóc, hội chứng Cushing, các tác dụng phụ khác ít gặp hơn là tăng huyết áp, viêm dạ dày cấp. Không có trường hợp nào giảm bạch cầu và viêm bàng quang xuất huyết.

3.3. Về 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 3.7. Số lượng bạch cầu chung (G/L) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị

Thời điểm	Nhóm I ¹	Nhóm II ²	Sự khác biệt ¹⁻²	p
	TB ± SD (n = 46)	TB ± SD (n = 14)		
Số lượng bạch cầu (G/L)				
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
Thay đổi (T4-T0)				
Trung bình	1,91	1,98	0,07	>0,05
p	>0,05	>0,05		

ĐT: điều trị, T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần; TB ± SD: Trung bình ± SD.

Nhận xét: Sau điều trị, số lượng bạch cầu trung bình ở cả 2 nhóm có xu hướng tăng lên so với trước điều trị, p>0,05.

Bảng 3.8. Số lượng bạch cầu đa nhân trung tính (G/L) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị

Thời điểm	Nhóm I ¹	Nhóm II ²	Sự khác biệt ¹⁻² (G/L)	p
	TB ± SD (n = 46)	TB ± SD (n = 14)		
Trước ĐT (T0)	6,58 ± 3,06	6,13 ± 2,79	0,88	>0,05
Sau ĐT (T4)	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
p	<0,01	>0,05		

ĐT: điều trị, T0: thời điểm nhập viện, T4: thời điểm ra viện thường sau 4 tuần; TB ± SD: Trung bình ± SD.

Nhận xét: So với trước điều trị, số lượng bạch cầu ĐNNT trung bình ở cả 2 nhóm nghiên cứu đều tăng lên sau điều trị và tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm phụ thuộc steroid ($p < 0,01$).

Bảng 3.9. Số lượng bạch cầu lympho (G/L) ở 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị

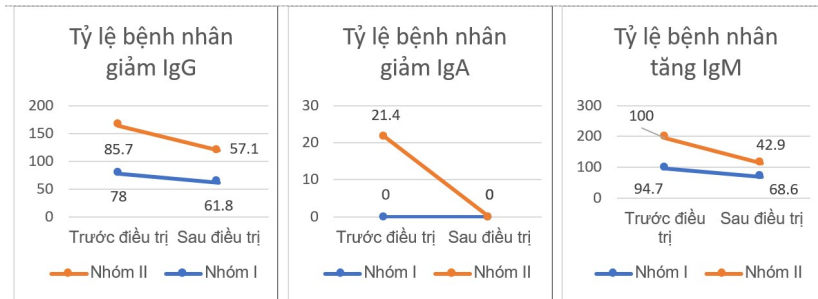
Thời điểm	Nhóm I	Nhóm II	p ¹
	(n = 46)	(n = 14)	
Trước ĐT (T0)	3,3 (2,06-5,92)	2,62 (1,36-4,03)	>0,05
Sau ĐT (T4)	2,16 (1,78-3,46)	1,88 (1,16-3,51)	>0,05
Thay đổi T4-T0			
Trung bình	1,83	0,21	>0,05
p²	<0,01	>0,05	

p¹: Mann-Whitney U test, p²: 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 bằng CPTM, số lượng bạch cầu lympho trung vị đều giảm ở cả 2 nhóm nghiên cứu và giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm phụ thuộc steroid ($p < 0,01$).

3.3.2. Sự biến đổi miễn dịch dịch thể



Hình 3.2. 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

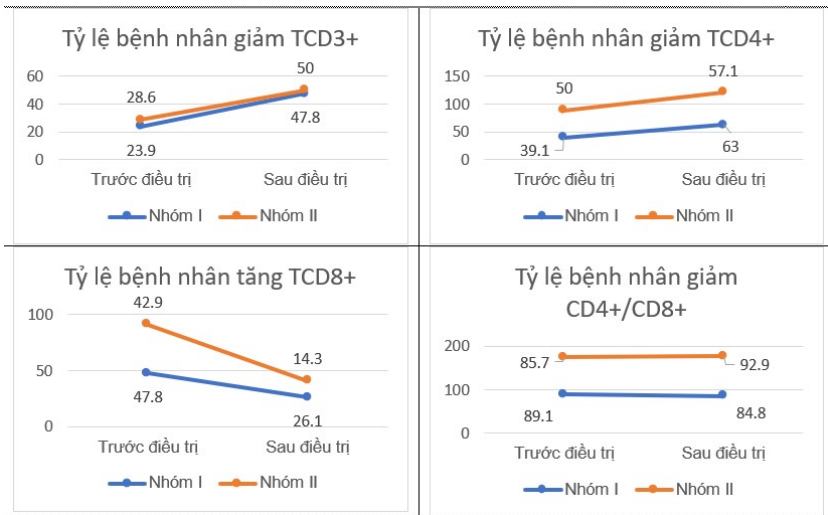
Nhận xét: Sau điều trị, tỷ lệ bệnh nhân giảm IgG và tăng IgM đều giảm xuống so với trước điều trị ở cả 2 nhóm nghiên cứu. Sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.10 Thay đổi nồng độ IgG, IgA, IgM huyết thanh trung vị trước và sau điều trị

Chỉ số	Nhóm I	Nhóm II	p
	(n = 46)	(n = 14)	
IgG	Trước ĐT	361,5 (319,0-770,25)	>0,05
	Sau ĐT	743,0 (425,75-1070,75)	>0,05
	p	<0,05	<0,05
IgM	Trước ĐT	277,0 (174,25-332,0)	>0,05
	Sau ĐT	134,5 (117,0-171,5)	>0,05
	p	<0,001	<0,01
IgA	Trước ĐT	108,5 (85,5-210,75)	>0,05
	Sau ĐT	254,5 (164,75-314,75)	>0,05
	p	<0,001	<0,05

Nhận xét: Trước điều trị, IgA, IgG đều giảm nặng, IgM tăng cao. Sau điều trị, nồng độ IgA, IgG tăng lên, IgM giảm xuống: globulin miễn dịch ở bệnh nhân có xu hướng trở về bình thường rõ rệt. Tỷ lệ IgG/IgM tăng lên đáng kể so với trước điều trị. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu về nồng độ các Immunoglobulin trung vị, $p > 0,05$.

3.3.3. Sự biến đổi miễn dịch tế bào



Hình 3.3. Sự thay đổi tỷ lệ bệnh nhân giảm TCD3⁺, giảm TCD4⁺, tăng TCD8⁺ và giảm CD4⁺/CD8⁺ của 2 nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị

Nhận xét : Tỷ lệ bệnh nhân giảm TCD3⁺ và giảm TCD4⁺ 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⁺ giảm xuống sau điều trị ở cả 2 nhóm nghiên cứu và giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm phụ thuộc steroid, $p < 0,05$.

Bảng 3.11. Thay đổi số lượng TCD3, TCD4 và TCD8 trung vị trước và sau điều trị

Đặc điểm MD tế bào	Nhóm I (n = 46)	Nhóm II (n = 14)	p ^a	
TCD3 (Cell/ul)	T0	2010,5 (1268,5-2975,0)	1788,0 (1019,3-2381,0)	>0,05
	T4	1448,5 (1007,75-2275,75)	1379,5 (795,3-1629,5)	>0,05
	T4-T0	455,35	579,79	>0,05
	p^b	>0,05	<0,05	
TCD4 (Cell/ul)	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
	T4-T0	178,67	256,93	>0,05
	p^b	>0,05	0,03	
TCD8 (Cell/ul)	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
	T4-T0	242,22	213,86	>0,05
	p^b	>0,05	>0,05	
TCD4 ⁺ / TCD8 ⁺	T0	0,96 ± 0,28	0,91 ± 0,26	>0,05
	T4	0,94 ± 0,32	0,80 ± 0,28	>0,05
	T4-T0	0,019	0,111*	

p^a: Mann-Whitney U test, p^b: Wilcoxon Signed Ranks test.

*: p < 0,05, test T

Nhận xét: Trước điều trị, số lượng tế bào TCD3⁺ không thay đổi đáng kể, TCD4⁺ giảm, TCD8⁺ tăng. Sau điều trị, số lượng TCD3⁺, TCD4⁺ và TCD8⁺ đều giảm xuống ở cả 2 nhóm nghiên cứu. Tỷ lệ TCD4⁺/TCD8⁺ trung bình sau điều trị có xu hướng giảm ở cả 2 nhóm nghiên cứu và giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm kháng steroid (p < 0,05).

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Về đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và sinh học của HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid

Về tuổi và giới: Tuổi nhập viện trung bình của nhóm kháng steroid là $10 \pm 4,2$ tuổi, nhóm phụ thuộc steroid là $8,1 \pm 4,3$ tuổi. Tuổi khởi phát bệnh trung bình của nhóm kháng steroid là $8,0 \pm 4,4$ tuổi cao hơn so với nhóm phụ thuộc là $6,3 \pm 4,0$ tuổi. Bệnh thường gặp ở trẻ nam nhiều hơn so với trẻ nữ. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự các nghiên cứu trong và ngoài nước đều ghi nhận HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid chủ yếu ở lứa tuổi tiền học đường và học đường, tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ nam luôn cao hơn ở trẻ nữ.

Về lâm sàng: Phù thường là triệu chứng đầu tiên khiến bệnh nhi đến khám, phù là triệu chứng luôn gặp. 100% bệnh nhân của chúng tôi đều có phù. Phù tiến triển nhanh, phù trắng, mềm, ấn lõm, đa số phù toàn thân. Một số bệnh nhân có thể kèm theo cổ trướng hoặc tràn dịch màng phổi hoặc phù bộ phận sinh ngoài (ở trẻ trai). Phù hay tái phát kèm theo số lượng nước tiểu giảm ở 40% bệnh nhân nhưng ít khi vô niệu. Huyết áp đa số bình thường ở nhóm phụ thuộc, 50% bệnh nhân nhóm kháng steroid có biểu hiện tăng huyết áp. Một số dấu hiệu khác: trong giai đoạn phù to trẻ mệt mỏi, kém ăn, da hơi xanh, đôi khi đau bụng.

Protein niệu: Theo tiêu chuẩn quốc tế, protein niệu trong HCTHTP $\geq 50\text{mg/kg/24h}$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy protein niệu 24 giờ trung vị của nhóm phụ thuộc là $126,4 \text{ mg/kg/24}$ giờ, của nhóm kháng steroid là $183,9 \text{ mg/kg/24}$ giờ, như vậy là rất cao. Kết quả này phù hợp với nhận xét của nhiều tác giả khác.

Protein máu toàn phần và điện di protein: Protein máu toàn phần ở tất cả các bệnh nhân của chúng tôi đều giảm nặng dưới ngưỡng thận hư, trung bình là $50,2 \pm 8,7 \text{ g/l}$ ở nhóm phụ thuộc và $49,5 \pm 9,1 \text{ g/l}$ ở nhóm kháng steroid (trong khi bình thường là $60 - 80\text{g/l}$), trong đó: Albumin giảm nặng, α_2 globulin lại tăng rất cao, α_1 globulin và γ globulin thì giảm nhẹ ở cả 2 nhóm nghiên cứu. Những kết quả này phù hợp với đa số các công trình nghiên cứu về HCTHTP trong và ngoài nước. Về cơ chế giảm và biến loạn các thành phần của protein máu chủ yếu là do mất protein qua thận. Người ta thấy rằng sự giảm protein máu có liên quan tới mức độ tăng của protein niệu. Nói cách khác mức độ giảm của protein máu có

tương quan nghịch với mức độ tăng của protein niệu. Hai dấu hiệu protein niệu cao và giảm protein máu đặc biệt là albumin là hai tiêu chuẩn bắt buộc phải có của HCTH.

Lipid máu: Cholesterol, Triglycerid và LDL-C máu tăng (bình thường cholesterol máu là 3,1 - 5,9 mmol/l). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới. Biến loạn các thành phần lipid là một biểu hiện của hội chứng thận hư và có liên quan trực tiếp với giảm Protein và Albumin huyết thanh

Urê, creatinin máu đa số trong giới hạn bình thường. Ca^{++} thường giảm, Na^+ , K^+ , Cl^- trong giới hạn bình thường. Bình thường Canxi tồn tại chủ yếu dưới dạng liên kết với albumin huyết thanh. Trong HCTHTP albumin giảm do mất qua nước tiểu nên nồng độ canxi máu cũng giảm.

4.2. Về hiệu quả điều trị cyclophosphamid tĩnh mạch phối hợp với prednisolon trong điều trị HCTHTP phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em.

Hiệu quả sau 4 tuần điều trị: kết quả sau điều trị ở nhóm phụ thuộc steroid thuyên giảm hoàn toàn 95,7%, thuyên giảm một phần 4,3%, ở nhóm kháng steroid thuyên giảm hoàn toàn 50%, thuyên giảm một phần 42,9%, không thuyên giảm 7,1%. Kết quả của chúng tôi cao hơn của Nguyễn Văn Sang (2013) thuyên giảm hoàn toàn 53,3%, thuyên giảm một phần 24%, không thuyên giảm 22,7%. Nhưng Nguyễn Văn Sang dùng CP đường uống, ở đây chúng tôi dùng CP truyền tĩnh mạch. Theo Ravi Elhence và CS (1994) ở những bệnh nhân dùng CPTM tỷ lệ thuyên giảm cao hơn và thời gian thuyên giảm kéo dài hơn những bệnh nhân dùng CP đường uống. Tổng liều tích lũy CPTM trung bình của nhóm phụ thuộc steroid ($22,09 \pm 12,31 \text{ mg/kg/đợt}$) thấp hơn chỉ bằng một nửa so với nhóm kháng steroid ($47,53 \pm 30,31 \text{ mg/kg/đợt}$), $p < 0,01$. Thời gian điều trị trung bình của nhóm phụ thuộc steroid (12 ngày) ngắn hơn đáng kể so với nhóm kháng steroid (18 ngày), $p = 0,004$.

Hiệu quả lâu dài: tỷ lệ thuyên giảm sau 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng và 48 tháng của nhóm phụ thuộc steroid lần lượt là 95,7%, 87%, 68,9% và 65,2%, cao hơn nhóm kháng steroid lần lượt là 92,9%, 71,4%, 57,1% và 57,1%. Nghiên cứu của tác giả Kumar và CS (2017) trên 50 bệnh nhân HCTHTP phụ thuộc steroid cho thấy có 43/50 bệnh nhân đáp ứng với CPTM trong đó 24 bệnh nhân (56%)

đạt được sự thuyên giảm lâu dài và có thể ngừng thuốc corticoid. 19/24 bệnh nhân này đạt được sự thuyên giảm sau 6 tháng và 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.

Sự thay đổi về lâm sàng: trước điều trị tất cả các BN đều phù, các tác giả cho thấy không trường hợp nào là không phù. Sau điều trị, cả 60 BN (100%) đều hết phù, $p < 0,001$. Kết quả của chúng tôi cao hơn của Nguyễn Ngọc Sáng và CS (2014) sau điều trị có 90% bệnh nhân hết phù, 10% bệnh nhân giảm phù. Dấu hiệu phù cũng là một tiêu chuẩn để chẩn đoán HCTH và cũng là một tiêu chuẩn để theo dõi điều trị.

Sự thay đổi về cận lâm sàng: Sau điều trị, protein niệu đều giảm hầu hết đã trở về âm tính. Sự khác biệt về protein niệu trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Trước điều trị tất cả các bệnh nhân đều giảm protein và albumin máu. Sau điều trị, protein và albumin máu của cả 2 nhóm đều tăng lên trở về bình thường. Nhận xét của chúng tôi tương tự Nguyễn Ngọc Sáng (2014), Nguyễn Văn Sang (2013), Ravi Elhence (1994), Gulati (2010).

Về tác dụng phụ và biến chứng: Tác dụng phụ hay gặp của CPTM phối hợp với prednisolon là rụng tóc (35%), hội chứng Cushing (23,3%), ít gặp hơn là nhiễm trùng, tăng huyết áp, viêm da dày, mệt mỏi, chán ăn, sạm da đầu ngón tay ngón chân nhưng các tác dụng này đều có thể điều chỉnh được. Không có trường hợp nào giảm bạch cầu hoặc viêm bàng quang xuất huyết. Tỷ lệ bệnh nhân rụng tóc trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của Nguyễn Đình Vũ (2002) là 30%, và thấp hơn của Nguyễn Văn Sang (2013) là 48%. Biến chứng này 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. Hội chứng Cushing là biến chứng do việc dùng prednisolon liều cao kéo dài trước đó. Bệnh nhân HCTH phụ thuộc và kháng steroid thường hay tái phát, trong mỗi lần tái phát bệnh nhân phải dùng prednisolon liều tấn công, chính việc dùng prednisolon liều cao kéo dài làm xuất hiện tác dụng phụ là biểu hiện Cushing ở những bệnh nhân này. Biểu hiện của hội chứng Cushing ở đa số bệnh nhân là béo mặt và bụng, mọc lông nhiều trên da, ria mép, trứng cá, rạn da, sau điều trị bằng CPTM kết hợp uống prednisolon liều thấp 3-6 tháng, các triệu chứng trên đều thuyên giảm, hầu hết chỉ

còn biểu hiện dạng Cushing nhẹ và không có biến chứng nào trầm trọng. Nhiễm trùng chủ yếu của các bệnh nhân của chúng tôi là nhiễm trùng đường hô hấp trên và viêm da. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự Nguyễn Đình Vũ (2002) là 33,3%, Nguyễn Ngọc Sáng (2014) là 37,3%. Đa số là viêm đường hô hấp trên, có thể lý giải do cyclophosphamid là thuốc ức chế miễn dịch, ức chế hệ lympho do vậy bệnh nhi dễ nhiễm các loại virus ký sinh ở đường hô hấp trên. Cyclophosphamid có tác dụng ức chế sự phân chia tế bào do ức chế sự sao chép AND, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận thấy có trường hợp nào giảm bạch cầu. Tỷ lệ giảm bạch cầu trong nghiên cứu của Nguyễn Đình Vũ là 17% và của Nguyễn Văn Sang là 16%.

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

Biến đổi miễn dịch dịch thể: trước điều trị nồng độ IgG huyết thanh trung bình giảm nặng, nồng độ IgA giảm so với giá trị bình thường. Ngược lại, nồng độ IgM huyết thanh tăng cao. Sau khi điều trị, có sự bình thường hóa về các globulin miễn dịch, ở đây thấy IgG huyết thanh tăng lên rõ rệt tuy nhiên vẫn còn thấp hơn so với bình thường. IgM huyết thanh thì giảm đi rõ rệt tuy vẫn còn cao hơn bình thường. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với nhận xét của Bahbah (2015), Azat (2012), Gulati (2010), Feehally (1984), Banik (1994) sự biến đổi về nồng độ globulin miễn dịch huyết thanh trong HCTHTP là rất rõ rệt. Cơ chế bệnh sinh của sự thay đổi nồng độ các Ig huyết thanh ở bệnh nhân HCTHTP đến nay còn chưa được giải thích đầy đủ, 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. Theo Schnaper và Robson (1992), giảm IgG và IgA huyết thanh có thể do một phần bị mất qua nước tiểu. Tuy nhiên điều này không đủ để lý giải vì IgG và IgA có trọng lượng phân tử lớn (>150.000 dalton) nên khó lọt qua được màng đáy cầu thận. Mặt khác, IgG và IgA giảm ngay cả khi bệnh đã thuyên giảm hoàn toàn. Theo Pondman (1984), Immunoglobulin 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 hoạt hóa. 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. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả, tỷ lệ IgG/IgM giảm ở giai đoạn toàn phát bệnh và giảm nặng ở các nhóm đáp ứng kém với steroid.

Biến đổi miễn dịch tế bào: Trước điều trị, ở cả 2 nhóm số lượng TCD3⁺ giảm, TCD4⁺ giảm, TCD8⁺ tăng, tỷ lệ TCD4⁺/TCD8⁺ giảm so với giá trị bình thường. Sau điều trị, số lượng các dưới nhóm lympho T đều giảm, nhưng TCD8⁺ vẫn còn cao hơn bình thường.

+ **TCD3:** Số lượng TCD3⁺ giảm khi nhập viện và giảm sau điều trị bằng CPTM kết hợp prednisolon. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận xét của đa số tác giả trong và ngoài nước đều thấy rằng trong giai đoạn toàn phát của HCTHTP có giảm số lượng lympho T so với giá trị bình thường như Matsumoto (1990), Fiser (1991), Sasdelli (1980). Một số tác giả khác lại không thấy có sự thay đổi đáng kể số lượng TCD3⁺ hoặc một số nghiên cứu lại thấy rằng tỷ lệ % TCD3⁺ tăng trong một vài nghiên cứu khác nhưng các nghiên cứu này chỉ tính tỷ lệ % TCD3⁺ mà không đếm số lượng tuyệt đối TCD3⁺. Feehally (1984) cũng kết luận rằng CPTM làm giảm số lượng tế bào lympho TCD3⁺.

+ **TCD4:** Số lượng TCD4⁺ giảm khi nhập viện và giảm sau điều trị bằng CPTM kết hợp prednisolon. Tương tự kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả cho thấy số lượng lympho TCD4⁺ giảm trong giai đoạn toàn phát HCTHTP như Smuk (2010), Fiser (1991), Hulton (1994), Saxena (1992)... Một vài báo cáo khác như Cagnoli (1982), Chatenoud (1981) lại thấy rằng số lượng TCD4⁺ không khác biệt với bình thường hoặc một số nghiên cứu như của Nguyễn Ngọc Sáng (1999) lại thấy có biểu hiện tăng TCD4⁺ khi nhập viện. Chúng tôi chưa thấy y văn hay tài liệu nào giải thích tại sao số lượng tế bào lympho TCD4⁺ lại tăng hay giảm trong HCTHTP, vì vậy những nghiên cứu hơn nữa là cần thiết để giải thích cho sự thay đổi này. Các nghiên cứu cho thấy số lượng TCD4⁺ giảm trong vòng 1-3 tháng sau khi ngừng điều trị.

+ **TCD8+:** Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số lượng TCD8⁺ tăng khi nhập viện và giảm sau điều trị tuy nhiên vẫn còn cao so với giá trị bình thường. Kết quả này giống như nhận định của nhiều tác giả như Fiser (1991), Saxena (1992). Theo Herrod (1983) lại thấy rằng tỷ lệ tế bào TCD8⁺ không khác biệt so với giá trị bình

thường. Trong khi tác giả Nguyễn Ngọc Sáng (1999) lại thấy rằng khi toàn phát bệnh, số lượng TCD8⁺ giảm so với bình thường. Theo Taube (1984) việc điều trị thành công HCTHTP bằng CPTM cùng với sự suy giảm lâu dài chức năng tế bào lympho T ức chế (TCD8⁺) gợi ý rằng những tế bào lympho TCD8⁺ đóng góp vào cơ chế bệnh sinh của HCTHTP.

+ **Về tỷ lệ TCD4/TCD8:** Tương tự các nghiên cứu của Herrod (1983) và Lama (2002) 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.

Ý nghĩa lâm sàng: việc xét nghiệm các thông số về miễn dịch 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 miễn dịch trong HCTHTP rất rõ rệt ở giai đoạn toàn phát và giảm đi ở giai đoạn lui bệnh, nhiều thông số miễn dịch đã trở về bình thường khi bệnh thuyên giảm. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu về số lượng TCD3⁺, TCD4⁺ và TCD8⁺ trong giai đoạn toàn phát HCTHTP của các tác giả khác nhau cho kết quả rất khác nhau. Như vậy cần có nhiều nghiên cứu hơn nữa để làm sáng tỏ sự biến đổi các thông số miễn dịch tế bào trong HCTHTP nói chung và sau điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch nói riêng.

Tóm lại, qua công trình nghiên cứu này chúng tôi thấy trong HCTHTP có sự thay đổi cả về MDDT và MDTB. Trong đó rối loạn MDDT có lẽ là hậu quả của rối loạn MDTB.

MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Nghiên cứu chưa thực hiện được các xét nghiệm di truyền, nhất là ở thể kháng steroid.

Thời gian theo dõi còn ngắn (2 năm) nên chưa đánh giá được các tác dụng phụ lâu dài khác của cyclophosphamid.

Không sinh thiết thận được cho tất cả các bệnh nhân nghiên cứu do gia đình không đồng ý nên chưa có chẩn đoán mô bệnh học.

KẾT LUẬN

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 hiệu quả của CPTM phối hợp với prednisolon trong điều trị HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid ở trẻ em

CPTM kết hợp prednisolon cho hiệu quả rõ rệt sau 4 tuần điều trị đối với HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid, hiệu quả tốt hơn đối với thể phụ thuộc 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 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 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng và 48 tháng ở nhóm phụ thuộc 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 nhiễm trùng, tăng huyết áp, viêm dạ dày nhưng các tác dụng này đều có thể điều chỉnh được.

3. Về sự biến đổi một số thông số miễn dịch trước và sau điều trị HCTHTP thể phụ thuộc và kháng steroid bằng CPTM phối hợp với prednisolon

Sau điều trị, số lượng bạch cầu, bạch cầu đa nhân trung tính tăng, 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⁺ giảm, TCD4⁺ giảm, TCD8⁺ tăng, tỷ lệ TCD4⁺/TCD8⁺ giảm. Sau điều trị bằng CPTM phối hợp prednisolon, số lượng TCD3⁺, TCD4⁺, TCD8⁺ và tỷ lệ TCD4⁺/TCD8⁺ ở cả 2 nhóm nghiên cứu đều giảm so với lúc nhập viện tuy nhiên số lượng TCD8⁺ vẫn còn cao so với bình thường.

KHUYẾN NGHỊ

1. Trong điều kiện kinh tế hạn hẹp, để điều trị các thể hội chứng thận hư phụ thuộc và kháng steroid việc lựa chọn cyclophosphamid là thích hợp và có hiệu quả.
2. Trong bối cảnh Việt Nam hiện nay còn nhiều khó khăn, 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.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Bùi Bình, Nguyễn Ngọc Sáng (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 1004, 358-362.
2. Nguyễn Bùi Bình, Nguyễn Ngọc Sáng, Nguyễn Thị Quỳnh Hương (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 484 số Đặc biệt, 130-139.
3. Nguyễn Bùi Bình, Nguyễn Ngọc Sáng, Nguyễn Thị Quỳnh Hương (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 484, số Đặc biệt, 140-148.