

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**MAI THỊ HIỀN**

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,  
CẬN LÂM SÀNG, MÔ BỆNH HỌC VÀ  
BƯỚC ĐẦU THEO DÕI ĐIỀU TRỊ  
BỆNH THẬN IGA**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2017**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO                      BỘ Y TẾ**  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

=====

**MAI THỊ HIỀN**

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,  
CẬN LÂM SÀNG, MÔ BỆNH HỌC VÀ  
BƯỚC ĐẦU THEO DÕI ĐIỀU TRỊ  
BỆNH THẬN IgA**

Chuyên ngành: Nội thận - Tiết niệu

Mã số: 62720146

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Đỗ Gia Tuyển

**HÀ NỘI - 2017**

## LỜI CẢM ƠN

*Luận án này được thực hiện và hoàn thành là nhờ sự giúp đỡ tận tình của thầy cô, gia đình, cơ quan, đồng nghiệp, bạn bè, những bệnh nhân và gia đình của họ.*

*Nhân dịp này, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc tới: PGS.TS Đỗ Gia Tuyển - Người thầy đã hướng dẫn và giúp đỡ tôi trong học tập và hoàn thành luận án này.*

*Nhân dịp này, cho phép tôi trân trọng gửi lời cảm ơn tới những thầy cô, các bạn bè đồng nghiệp đã tận tình chỉ bảo, giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện và hoàn thành luận án: PGS.TS. Đỗ Thị Liễu, PGS.TS. Đinh Thị Kim Dung, PGS.TS. Hoàng Trung Vinh, PGS.TS. Trịnh Tuấn Dũng, PGS.TS. Hà Hoàng Kiệt, PGS.TS. Nguyễn Thị Quỳnh Hương, PGS.TS. Hà Phan Hải An, PGS.TS. Vương Tuyết Mai, PGS.TS. Nguyễn Văn Hưng, PGS.TS. Tạ Văn Tờ, PGS.TS. Nguyễn Thanh Thúy, PGS.TS. Trần Văn Hợp, TS. Nguyễn Văn Đô, TS. Đặng Thị Việt Hà, TS. Nguyễn Thanh Bình, TS. Nguyễn Thị Hương, TS. Phạm Quốc Toàn, TS. Nguyễn Văn Lánh, TS. Nguyễn Thị Bảo Ngọc, Ths. Nguyễn Văn Tuyển, Ths. Phạm Hoàng Ngọc Hoa, Ths. Nguyễn Thị Minh Thức, Ths. Nguyễn Thị Kiều Phương, ThS. Nguyễn Hoàng Trung và nhiều đồng nghiệp ở bệnh viện Thận Hà nội, bệnh viện Thanh Nhàn.*

*Nhân dịp này, tôi cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành tới: Ban giám hiệu, Phòng Đào tạo sau đại học trường ĐHY Hà Nội; Ban giám đốc, Phòng tổ chức cán bộ, Phòng Nghiên cứu khoa học, Phòng Kế hoạch tổng hợp Bệnh viện Bạch Mai. Tập thể bác sĩ, điều dưỡng khoa Thận tiết niệu, tập thể bác sĩ, điều dưỡng và kỹ thuật viên Trung tâm Giải Phẫu Bệnh, khoa Sinh hóa bệnh viện Bạch Mai, cán bộ Bộ môn Nội tổng hợp đã hết lòng ủng hộ tôi trong quá trình thực hiện đề tài.*

*Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn vô hạn tới chồng và các con tôi, gia đình hai bên, bạn bè đã ủng hộ hết mình, luôn động viên khích lệ để tôi có thể hoàn thành luận án này.*

*Cuối cùng tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới những bệnh nhân đã tham gia vào nghiên cứu, họ chính là những người vô cùng quan trọng làm nên thành công của luận án này.*

*Hà Nội, ngày 30 tháng 12 năm 2017*

**Mai Thị Hiền**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Mai Thị Hiền nghiên cứu sinh khóa 32 - Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội thận - Tiết niệu, xin cam đoan:

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

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

*Hà Nội, ngày 30 tháng 12 năm 2017*

**Mai Thị Hiền**

# MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b> .....	<b>3</b>
1.1. BỆNH THẬN IgA .....	3
1.1.1. Khái niệm bệnh thận IgA .....	3
1.1.2. Dịch tễ.....	3
1.1.3. Bệnh nguyên.....	4
1.1.4. Cơ chế bệnh sinh .....	8
1.1.5. Chẩn đoán bệnh thận IgA .....	12
1.1.6. Quản lý, theo dõi và điều trị bệnh thận IgA .....	24
1.1.7. Tiên lượng bệnh thận IgA .....	37
1.2. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU BỆNH THẬN IgA .....	39
1.2.1. Tình hình nghiên cứu bệnh thận IgA trên thế giới .....	39
1.2.2. Nghiên cứu trong nước .....	42
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	<b>44</b>
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	44
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.....	44
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ BN .....	45
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	45
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....	45
2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu .....	45
2.2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	45
2.2.4. Phương tiện nghiên cứu.....	46
2.2.5. Các tiêu chuẩn chẩn đoán sử dụng trong nghiên cứu.....	47
2.2.6. Các bước tiến hành .....	52

2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU VÀ ĐẠO ĐỨC Y HỌC TRONG NGHIÊN CỨU ..	60
2.3.1. Phân tích và xử lý số liệu .....	60
2.3.2. Đạo đức y học trong nghiên cứu .....	61
2.4. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU .....	62
<b>Chương 3: KẾT QUẢ.....</b>	<b>63</b>
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG NHÓM NGHIÊN CỨU .....	63
3.2. TỈ LỆ BỆNH NHÂN BỆNH THẬN IgA.....	64
3.3. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM BỆNH THẬN IGA: TUỔI, GIỚI, BMI.	64
3.4. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG – CẬN LÂM SÀNG .....	65
3.4.1. Đặc điểm lâm sàng .....	65
3.4.2. Đặc điểm cận lâm sàng.....	68
3.4.3. Mối liên quan đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng .....	70
3.4.4. Mối liên quan giữa các yếu tố cận lâm sàng .....	72
3.5. MÔ TẢ ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC .....	73
3.5.1. Đặc điểm chung của các mảnh sinh thiết .....	73
3.5.2. Đặc điểm mô bệnh học theo các tổn thương .....	73
3.5.3. Đối chiếu đặc điểm mô bệnh học và các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng	75
3.6. LẬP KẾ HOẠCH QUẢN LÝ, THEO DÕI VÀ ĐIỀU TRỊ NHÓM BỆNH THẬN IGA .....	82
3.6.1. Phân loại bệnh nhân nghiên cứu.....	82
3.6.2. Diễn biến sau điều trị.....	83
<b>Chương 4: BÀN LUẬN .....</b>	<b>93</b>
4.1. TỈ LỆ BỆNH THẬN IgA .....	93
4.2. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU...94	
4.2.1. Đặc điểm về tuổi và giới .....	94
4.2.2. Đặc điểm về chỉ số khối cơ thể .....	95

4.3. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG.....	95
4.3.1. Tiền sử gia đình và bản thân.....	95
4.3.2. Lý do đến khám bệnh và biểu hiện lâm sàng.....	96
4.3.3. Triệu chứng lâm sàng.....	97
4.4. ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG BỆNH THẬN IgA.....	99
4.5. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ ĐỐI CHIẾU VỚI LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG.....	104
4.6. LẬP KẾ HOẠCH QUẢN LÝ, THEO DÕI VÀ ĐIỀU TRỊ NHÓM BỆNH NHÂN BỆNH THẬN IGA.....	110
4.6.1. Lập kế hoạch quản lý và theo dõi bệnh nhân bệnh thận IgA.....	110
4.6.2. Đánh giá kết quả sau điều trị.....	112
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>117</b>
<b>KHUYẾN NGHỊ.....</b>	<b>119</b>
<b>HẠNG CHẾ CỦA ĐỀ TÀI.....</b>	<b>120</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	



## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

BN	Bệnh nhân
BC	Bạch cầu
BMI	Body mass index (Chỉ số khối cơ thể)
BTMT	Bệnh thận mạn tính
CLS	Cận lâm sàng
ĐT	Điều trị
HA	Huyết áp
HATB	Huyết áp trung bình
HBsAg:	Hepatitis B surface antigen (Kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B)
HC	Hồng cầu
HCV Ab	Hepatitis C virus antibody: kháng thể kháng virus viêm gan C
HCTH	Hội chứng thận hư
HDL-cholesterol	High density lipoprotein cholesterol
HIV	human immunodeficiency virus
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IgE	Immunoglobulin E
JNC	Joint National Committee
KHVQH	Kính hiển vi quang học
LS	Lâm sàng
LDL-cholesterol	Low density lipoprotein cholesterol
MBH	Mô bệnh học
MD	Miễn dịch
MDHQ	Miễn dịch huỳnh quang

M,E,S,T	Mesangial, endocappilary, segmental, tubule: gian mạch, nội mao mạch, cục bộ, ống
MLCT	Mức lọc cầu thận
MMF	Mycophenolate Mofetil
PBS	Phosphate Buffered saline
SHM	Sinh hóa máu
TB	Tế bào
TC	Tiểu cầu
UCMC	Ức chế men chuyển
UCTT	Ức chế thụ thể
VCT	Viêm cầu thận

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân loại Lee.....	18
Bảng 1.2.	Phân loại Haas .....	19
Bảng 1.3.	Phân loại Oxford .....	22
Bảng 1.4.	Tần suất khám bệnh của BTMT theo albumin niệu và MLCT...26	
Bảng 2.1.	Phân loại Oxford .....	48
Bảng 2.2.	Phân loại bệnh thận mạn tính.....	50
Bảng 2.3.	Phân loại tăng HA theo hội Tim Mạch Việt Nam .....	51
Bảng 2.4.	Tiêu chuẩn phân loại chỉ số khối cơ thể áp dụng cho người Châu Á theo tổ chức y tế thế giới.....	51
Bảng 2.5.	Phân loại thiếu máu áp dụng cho người lớn theo Tổ chức Y tế thế giới.....	52
Bảng 3.1.	Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu .....	63
Bảng 3.2.	Đặc điểm tuổi, giới nhóm bệnh thận IgA.....	64
Bảng 3.3.	Đặc điểm chỉ số khối cơ thể (BMI).....	65
Bảng 3.4.	Đặc điểm về tiền sử gia đình mắc bệnh cầu thận.....	65
Bảng 3.5.	Đặc điểm về tiền sử viêm họng, amydal.....	65
Bảng 3.6.	Hoàn cảnh xuất hiện đái máu .....	66
Bảng 3.7.	Triệu chứng LS nhóm bệnh thận IgA thời điểm sinh thiết thận .67	
Bảng 3.8.	Sự khác biệt đặc điểm LS giữa nam và nữ .....	67
Bảng 3.9.	Đặc điểm thiếu máu của nhóm bệnh thận IgA.....	68
Bảng 3.10.	Đặc điểm protein niệu tại thời điểm sinh thiết của bệnh nhân bệnh thận IgA.....	68
Bảng 3.11.	Đặc điểm về chức năng thận các bệnh nhân bệnh thận IgA .....	68
Bảng 3.12.	Tỉ lệ hội chứng thận hư trong nhóm bệnh thận IgA .....	69
Bảng 3.13a.	Tần suất đặc điểm miễn dịch nhóm bệnh thận IgA .....	69
Bảng 3.13b.	Đặc điểm miễn dịch nhóm bệnh thận IgA .....	69

Bảng 3.14.	Sự khác biệt ở nhóm có và không tiền sử đái máu tại thời điểm sinh thiết .....	70
Bảng 3.15.	Thời gian xuất hiện triệu chứng liên quan MLCT .....	70
Bảng 3.16.	Mối liên quan giữa đặc điểm LS với HC niệu, MLCT và protein niệu .	72
Bảng 3.17.	Đặc điểm một số chỉ số CLS theo chức năng thận .....	72
Bảng 3.18.	Hình thái tổn thương trên KHVQH theo phân loại Oxford .....	73
Bảng 3.19.	Lắng đọng các marker miễn dịch ở gian mạch cầu thận.....	74
Bảng 3.20.	Lắng đọng các marker miễn dịch ở mao mạch cầu thận.....	74
Bảng 3.21.	Đặc điểm MBH và tiền sử đái máu.....	75
Bảng 3.22.	Mối liên quan cầu thận xơ hoá và hồng cầu niệu .....	77
Bảng 3.23.	Mối liên quan giữa đặc điểm MEST với mức lọc cầu thận, HATB và protein niệu 24h.....	78
Bảng 3.24.	Liên quan đặc điểm MEST với nồng độ IgA, tỉ lệ IgA/C3 máu.	79
Bảng 3.25.	Liên quan đặc điểm MEST và nồng độ C3 máu .....	79
Bảng 3.26.	Mối liên quan lắng đọng các dấu ấn MD với một số yếu tố CLS .....	80
Bảng 3.27.	Mối liên quan lắng đọng C3 gian mạch với MLCT, protein niệu 24h và nồng độ C3 máu .....	81
Bảng 3.28.	Liên quan lắng đọng C3 gian mạch và các đặc điểm MEST .....	81
Bảng 3.29.	Số lượng BN theo dõi điều trị trong nghiên cứu.....	82
Bảng 3.30.	Thay đổi các triệu chứng lâm sàng nhóm 1 .....	83
Bảng 3.31.	Thay đổi các triệu chứng lâm sàng nhóm 3 .....	83
Bảng 3.32.	Bảng thay đổi SHM sau 3 tháng điều trị UCMC/ƯCTT angiotensin II.....	84
Bảng 3.33.	Bảng thay đổi SHM sau 6 tháng điều trị UCMC/ ƯCTT angiotensin II.....	85
Bảng 3.34.	Thay đổi sinh hóa máu sau 12 tháng điều trị UCMC/ƯCTT angiotensin II.....	86

Bảng 3.35.	Thay đổi miễn dịch sau 6, 12 tháng điều trị UCMC/ỨCTT angiotensin II.....	87
Bảng 3.36.	Thay đổi sinh hóa máu sau 3 tháng điều trị corticoid + UCMC/ỨCTT angiotensin II.....	88
Bảng 3.37.	Thay đổi sinh hóa máu sau 6 tháng điều trị corticoid + UCMC/ỨCTT angiotensin II.....	89
Bảng 3.38.	Biến đổi sinh hóa máu sau 12 tháng điều trị corticoid + UCMC/ỨCTT angiotensin II.....	90
Bảng 3.39.	Thay đổi miễn dịch sau 6,12 tháng điều trị corticoid phối hợp UCMC/ỨCTT angiotensin II.....	90
Bảng 3.40.	Kết quả sau 3, 6, 12 tháng ĐT corticoid + UCMC/ỨCTT angiotensin II.....	91
Bảng 3.41.	Đặc điểm về đáp ứng của nhóm hội chứng thận hư .....	92
Bảng 3.42.	Biến chứng nhóm điều trị corticoid .....	92
Bảng 4.1.	Phân bố tuổi của các bệnh nhân trong một số nghiên cứu .....	94

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố BN theo kết quả mô bệnh học sinh thiết thận .....	64
Biểu đồ 3.2.	Lý do khám bệnh của nhóm bệnh thận IgA. ....	66
Biểu đồ 3.3.	Mối tương quan giữa MLCT và thời gian tăng HA .....	71
Biểu đồ 3.4.	Mối tương quan giữa MLCT và HATB tại thời điểm sinh thiết ...	71
Biểu đồ 3.5.	Mối tương quan giữa tỉ lệ % cầu thận xơ hóa toàn bộ và thời gian THA.....	75
Biểu đồ 3.6.	Mối tương quan giữa tỉ lệ % cầu thận xơ hóa toàn bộ và HA trung bình.....	76
Biểu đồ 3.7.	Mối tương quan giữa tỉ lệ % cầu thận xơ hóa toàn bộ và MLCT ...	76
Biểu đồ 3.8.	Mối tương quan giữa tỉ lệ % cầu thận xơ hóa cục bộ và MLCT....	77

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Các dạng chuỗi glycan của vùng bản lề của phân tử IgA1 .....	9
Hình 1.2.	Sơ đồ cơ chế bệnh sinh của bệnh thận IgA .....	12
Hình 1.3.	Lắng đọng gian mạch trên MDHQ trong bệnh thận IgA .....	15
Hình 1.4.	Hình ảnh cầu thận tăng sinh TB gian mạch mức độ nhẹ và tăng sinh chất nền gian mạch trên KHVQH.....	16
Hình 1.5.	Tổn thương mô học hoạt động trong bệnh thận IgA.....	16
Hình 1.6.	Trụ HC và hình ảnh suy thận cấp trong bệnh thận IgA. ....	17
Hình 1.7.	Mô bệnh học tổn thương cầu thận Haas class I và II. ....	20
Hình 1.8.	Tổn thương cầu thận trong Haas class III .....	21
Hình 1.9.	Tổn thương cầu thận trong Haas class IV .....	21
Hình 1.10.	Lắng đọng đặc điện tử mức độ nhiều ở gian mạch trong bệnh thận IgA .....	23
Hình 2.1.	Súng sinh thiết.....	46
Hình 2.2.	Kim sinh thiết .....	46
Hình 2.3.	Sơ đồ quản lý bệnh thận iga .....	58
Hình 2.4.	Sơ đồ nghiên cứu.....	62

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thận IgA là một trong những thể tổn thương cầu thận phổ biến ở nhiều nước trên thế giới. Bệnh thận IgA tiến triển tương đối âm thầm và ít triệu chứng nhưng gây suy giảm chức năng thận không hồi phục, khoảng 1/3 số bệnh nhân (BN) bệnh thận IgA tiến triển đến bệnh thận mạn tính (BTMT) giai đoạn cuối trong khoảng thời gian từ 10 đến 20 năm. Bệnh gặp nhiều nhất ở châu Á, tỉ lệ vừa phải ở châu Âu và hiếm hơn ở châu Mỹ [1].

Bệnh thận IgA có triệu chứng lâm sàng thường kín đáo và không đặc hiệu, biểu hiện bằng những đọt đái máu vi thể hoặc đại thể, có thể kèm theo protein niệu hoặc không, do đó BN dễ được chẩn đoán đái máu đơn độc. Chẩn đoán xác định bệnh phải dựa vào sinh thiết thận, thấy lắng đọng IgA ưu thế ở gian mạch cầu thận [2]. Do sinh thiết thận là một thủ thuật xâm nhập, không thể thực hiện mang tính sàng lọc nên có một tỉ lệ BN mắc bệnh thận IgA bị bỏ sót chẩn đoán. Cách tiếp cận chẩn đoán cũng khác nhau ở các bác sĩ và ở các quốc gia khác nhau. Ví dụ ở Nhật, sinh thiết thận được chỉ định cho BN có đái máu đơn độc có nghi ngờ bệnh thận IgA, do đó tỉ lệ phát hiện bệnh cao ở quốc gia này. Trong khi ở nhiều nước như Mỹ, Canada không sinh thiết thận ở những BN như vậy. Do đó tỉ lệ bệnh thận IgA trong thực tế cao hơn so với các con số mà các nghiên cứu đưa ra [3]. Ở Singapor, bệnh thận IgA là loại bệnh cầu thận phổ biến nhất trong các bệnh cầu thận tiên phát, chiếm tới 42 - 45% [4]. Ở người Mỹ da trắng, tỉ lệ bệnh thận IgA là phổ biến nhất trong các bệnh cầu thận theo nghiên cứu năm 2006 của Nair and Walker [5]. Phần lớn các nghiên cứu thống nhất về lợi ích của điều trị ức chế men chuyển và ức chế thụ thể angiotensin II, tuy nhiên liều lượng cụ thể, tổng thời gian điều trị, giá trị của điều trị đơn độc hay phối hợp vẫn còn chưa được xác định rõ ràng [2], [6]. Lợi ích của điều trị corticoid và các thuốc ức chế miễn dịch vẫn còn tranh cãi.



Ở Việt Nam, chẩn đoán bệnh thận IgA những năm gần đây đã có nhiều tiến bộ. Việc sinh thiết thận đã được thực hiện một cách thường xuyên ở các bệnh viện lớn để chẩn đoán các bệnh cầu thận. Đặc biệt sự phát triển của chuyên ngành Giải Phẫu Bệnh với nhuộm miễn dịch huỳnh quang (MDHQ) đã giúp chẩn đoán bệnh thận IgA cũng như nhiều loại bệnh cầu thận khác. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có một nghiên cứu nào về bệnh thận IgA ở đối tượng người Việt Nam trưởng thành. Tại Việt Nam việc theo dõi và quản lý bệnh nhân mắc bệnh thận mạn nói chung là hết sức khó khăn do nhiều yếu tố như, địa lý, điều kiện sinh hoạt và mạng lưới y tế, đặc biệt là theo dõi chuyên khoa còn hạn chế. Bên cạnh đó sự tuân thủ của người bệnh mắc bệnh mạn tính nói chung và mắc bệnh thận mạn tính nói riêng còn rất thấp, dẫn đến những hậu quả về bệnh lý trầm trọng.

Việc lập kế hoạch theo dõi, quản lý nhóm bệnh nhân này để nhằm phát hiện những biến cố bất thường, cũng như làm chậm tiến triển của bệnh góp phần ngăn chặn hoặc làm chậm tiến triển đến BTMT giai đoạn cuối là một việc làm cần thiết mà chúng tôi mong muốn đạt được, với hi vọng theo dõi tiến triển của nhóm bệnh nhân này trong thời gian dài mà thời gian nghiên cứu sẽ là một phần đầu tiên quan trọng. Đồng thời chúng tôi cũng mong muốn áp dụng phác đồ điều trị và theo dõi kết quả đáp ứng ở các bệnh nhân này.

Vì vậy chúng tôi đặt vấn đề nghiên cứu đề tài **“Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học và bước đầu theo dõi điều trị bệnh thận IgA”** với các mục tiêu:

- 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đối chiếu với đặc điểm mô bệnh học ở bệnh nhân bệnh thận IgA.*
- 2. Bước đầu lập kế hoạch, theo dõi, đánh giá thực trạng tuân thủ điều trị và kết quả điều trị bệnh nhân bệnh thận IgA.*

# Chương 1

## TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. BỆNH THẬN IgA

#### 1.1.1. Khái niệm bệnh thận IgA

Bệnh thận IgA được đặc trưng bởi sự lắng đọng của immunoglobuline A (IgA) trong gian mạch của tất cả các cầu thận. Mặc dù bệnh thường khởi phát với đái máu, hồng cầu niệu và protein niệu lớn hơn 0,3 g/24h nhưng chẩn đoán được khẳng định khi sinh thiết thận và nhuộm MDHQ. Kết quả mô bệnh học cho thấy mức độ bắt màu mạnh của IgA ở gian mạch cầu thận, có thể có kèm theo hoặc không kèm theo bắt màu IgA ở vùng quai mao mạch và thường kèm theo sự xuất hiện của lắng đọng C3 ở cầu thận. Bắt màu IgG và IgM có thể có nhưng mức độ bắt màu yếu, ngoại trừ ở vùng xơ hóa có thể thấy bắt màu IgM mạnh [6].

#### 1.1.2. Dịch tễ

Bệnh thận IgA được phát hiện đầu tiên bởi hai nhà giải phẫu bệnh là Berger và Hinglais vào năm 1868. Cho đến nay nhiều nghiên cứu cho thấy sự đa dạng về địa lý trong tỉ lệ mắc bệnh thận IgA trên thế giới. Tuy nhiên sự khác nhau về chỉ định sinh thiết ở các nước cũng tham gia vào sự khác biệt về tỉ lệ này. Số BN bệnh thận IgA được chẩn đoán chỉ đại diện cho một số lượng nhỏ trong tổng số thật sự có bệnh.

Khởi phát bệnh thận IgA thường ở thập niên thứ 2 hoặc 3 của cuộc đời nhưng cũng có thể xảy ra ở bất kỳ tuổi nào, nam giới thường có tỉ lệ mắc bệnh nhiều hơn so với nữ giới, có thể gấp 2 đến 3 lần tùy nghiên cứu [7], [8]. Bệnh hay gặp hơn ở người da trắng so với da đen và ở châu Á gặp nhiều hơn so với ở châu Mỹ và Nam Phi [5].

Ở nhiều nước Châu Âu, tỉ lệ bệnh thận IgA được phát hiện ngày càng tăng. Tỉ lệ bệnh thận IgA đứng đầu trong số các bệnh cầu thận ở các nước như Italy (32%), Anh (39%), Pháp (37%) [9]. Tuy nhiên điều này có thể do phát triển kỹ thuật phát hiện bệnh hơn là thực sự tăng tỉ lệ bệnh.

Ở châu Mỹ, tỉ lệ bệnh thận IgA rất đa dạng ở các nước. Trong khi bệnh thận IgA phổ biến nhất trong số các bệnh cầu thận ở Brazil (chiếm 29,4%) thì ở Peru tỉ lệ bệnh lại rất thấp (chiếm 0,9%) [5]. Ở Mỹ, theo số liệu những năm 1994 - 2003, bệnh thận IgA đã trở thành phổ biến nhất (chiếm 25%), vượt qua bệnh cầu thận xơ hóa cục bộ vốn được cho là phổ biến trước kia (chiếm 20%) [9].

Ở châu Á, bệnh thận IgA phổ biến nhất ở hầu hết các nước như Trung Quốc (45%), Nhật Bản (51%), Singapore (40%), Hong Kong (39%) [9].

Điều này không loại trừ được khả năng thật sự có khác biệt về di truyền ở các khu vực địa lý khác nhau, và còn có thể do sự tham gia của các yếu tố môi trường khác nhau. Cơ chế bệnh sinh phức tạp của bệnh thận IgA với sự tham gia của các yếu tố môi trường, di truyền đan xen kết hợp được trình bày ở phần sau.

### **1.1.3. Bệnh nguyên**

#### ***1.1.3.1. Vai trò di truyền***

Đã có nhiều tiến bộ trong việc xác định các yếu tố di truyền trong bệnh thận IgA. Một số nghiên cứu di truyền trong bệnh thận IgA được tiến hành nhằm mục tiêu xác định một số locus qui định bệnh thận IgA mang tính gia đình, và một số tính đa dạng di truyền gây các ca bệnh thận IgA, cũng như yếu tố di truyền ảnh hưởng tới đáp ứng của bệnh và tiến triển của bệnh.

#### **□ Bảng chứng bệnh thận IgA mang tính gia đình và các locus liên kết**

Một số bằng chứng ủng hộ cho các yếu tố di truyền tham gia vào phát triển bệnh hoặc tăng tính nhạy cảm với bệnh thận IgA. Có nhiều phả hệ được

mô tả trong đó có nhiều hơn một người bị bệnh thận IgA. Trong các trường hợp này, các locus di truyền được xác định bởi phân tích liên kết (linkage analyses). Hơn nữa, có sự khác biệt về tỉ lệ bệnh ở các quần thể dân tộc khác nhau mà không giải thích được bằng sự khác biệt khí hậu. Họ hàng đời thứ 2 và 3 của BN bệnh thận IgA có nguy cơ mắc bệnh cao hơn so với quần thể chung. Bằng chứng mạnh mẽ nhất về tính di truyền trong bệnh thận IgA đến từ một nghiên cứu năm 1973 mô tả nhiều thành viên liên tiếp trong gia đình mắc bệnh thận IgA. Trong khi không có tiêu chuẩn nào để xác định chính xác bệnh thận IgA mang tính gia đình, các gia đình có ít nhất 2 thành viên mắc bệnh được xác định chiếm 15% trong tổng số các ca bệnh thận IgA ở Italy [10]. Đây là những bằng chứng mạnh mẽ về tính di truyền của bệnh thận IgA.

Sử dụng phân tích liên kết (linkage analys) được áp dụng trong bệnh thận IgA ở nhiều gia đình và đã tìm thấy các locus gợi ý chịu trách nhiệm hoặc có liên quan tới bệnh thận IgA là locus 2q36, locus 6q22-q23 và 3p24-p23, locus 4q26-q31 và 17q12-q22.

#### **□ Bằng chứng về bệnh thận IgA không mang tính gia đình**

Phần lớn các trường hợp bệnh thận IgA mang tính lẻ tẻ và được cho là do tính đa gen, trong đó mỗi gen gây một nguy cơ tương đối trong biểu hiện bệnh. Bằng chứng cho tính di truyền của bệnh chủ yếu dựa vào sự tăng nguy cơ xuất hiện bệnh trong các họ hàng của BN bệnh thận IgA, và các nghiên cứu này đề cập đến tính đa hình thái di truyền. Schena và cộng sự ghi nhận rằng nguy cơ tương đối mắc bệnh thận IgA tăng gấp 16 lần đối với bố mẹ và anh chị em ruột, và tăng gấp 2 lần đối với ông bà hoặc cháu của các BN bệnh thận IgA so với quần thể chung. Và tỉ lệ này nhanh chóng giảm xuống ở người có họ hàng xa với BN bệnh thận IgA, thích hợp với lý thuyết đa gen [11].

Một số lượng nghiên cứu liên quan (association study) đã ghi nhận sự khác biệt tần suất đa dạng di truyền ở BN bệnh thận IgA so với nhóm chứng. Hiện nay, hầu hết các nghiên cứu sử dụng nguyên tắc dựa trên các gen ứng cử viên (candidate gene), mẫu nghiên cứu nhỏ, và không thực hiện trên nhiều quần thể giống và khác nhau về chủng tộc. Do đó không rõ ràng khả năng gen được ghi nhận có thật sự nhạy cảm với bệnh thận IgA. Có thể kể đến một số gen mà biến thể được ghi nhận có liên quan tới tính nhạy cảm của bệnh thận IgA như PIGR, IGHMBP2, TRAC, FCAR, HLA-DRA, FCGR3B, CD16b, TNF, IFNG, TGFB1, SELE, SELL, ACE, ST6GALNAC2 [11].

#### **□ Các biến thể di truyền liên quan với tiến triển và đáp ứng điều trị của bệnh thận IgA**

Một số các nghiên cứu đã chỉ ra các biến thể di truyền có thể ảnh hưởng tới tiến triển bệnh. Các biến thể gen được ghi nhận liên quan với tiến triển của bệnh thận IgA là các gen qui định hệ thống MD như FCGR3B, CD16b; FcγRIIIb, FCGR2A, CD14; gen mã hóa cytokine như: TNF, IL10, IL4, TGFB1, CCL2; các phân tử kết dính như SELE 44, SELL 44; các gen qui định hệ thống renin angiotensin như ACE, AGT; một số gen khác như SCGB1A1, PON1, NPHS1, NPHS2, VEGFA... Điều này gợi ý một số biến thể di truyền có thể có thể gây ra tiến triển bệnh nhanh hơn. Tuy nhiên các nghiên cứu này tương đối nhỏ [11].

Bệnh thận IgA có một số bằng chứng về biến thể của men chuyển angiotensin 1 và angiotensinogen ảnh hưởng đến đáp ứng với UCMC và/hoặc UCTT angiotensin. Vai trò của sự đa dạng cấu trúc (bao gồm cả sự đa dạng của số bản sao chép), tính lặn át gen, di truyền ngoài nhiễm sắc thể và microRNA đối với bệnh thận IgA vẫn còn đang được tiếp tục nghiên cứu [11].

Tóm lại, bệnh thận IgA là một bệnh di truyền hỗn hợp. Tính di truyền có thể từ đột biến một gen tới đột biến nhiều gen, khác nhau ở mỗi ca hoặc mỗi gia đình. Trong các trường hợp bệnh thận IgA đơn độc, có sự kết hợp của các đột biến di truyền, kết hợp yếu tố di truyền với môi trường đưa đến khả năng bị bệnh của mỗi cá thể. Đột biến di truyền còn có thể ảnh hưởng đến tiến triển và đáp ứng của bệnh với điều trị. Chúng ta hi vọng rằng vào thập kỷ tới sẽ nhìn thấy những thành công trong xác định các biến thể trong các bệnh thận IgA đơn độc. Điều này có thể cho phép cá thể hóa điều trị cho từng cá thể mắc bệnh, và xác định tình trạng và tư vấn cho các gia đình bị bệnh thận IgA [12], [13].

#### ***1.1.3.2. Vai trò môi trường***

Sự khác biệt về tỉ lệ bệnh ở các nước khác nhau có thể là hậu quả của sự khác biệt về địa lý, hoàn cảnh kinh tế xã hội bên cạnh các yếu tố di truyền.

Một nghiên cứu thú vị của Geddes và cộng sự dựa vào số liệu của 4 nước ở 3 châu lục khác nhau để xác định liệu sự khác nhau về địa lý có phải là yếu tố tiên lượng độc lập với chức năng thận, protein niệu và HA tại thời điểm chẩn đoán. Số liệu thu thập từ BN ở Glasgow (Anh), Helsinki (Phần Lan), Sydney (Úc) và Toronto (Canada). Kết quả ủng hộ giả thuyết rằng sự khác nhau về mức độ tiến triển bệnh thận, độ nặng bệnh tại thời điểm phát hiện bệnh cũng như trong thời gian theo dõi có thể khác nhau ở các đất nước khác nhau. Không có sự khác biệt về tiên lượng thận hoặc mức độ giảm MLCT giữa nam và nữ. Sự khác biệt địa lý có liên quan đến khác biệt sống còn của thận sau 10 năm ở BN bệnh thận IgA, cụ thể là chức năng thận còn bảo tồn tới 95,7% ở Helsinki và 61,6% ở Toronto [14].

Chế độ ăn liên quan sử dụng nhiều gạo và acid béo không no n-6 (n-6 polyunsaturated fatty acids) làm tăng nguy cơ mắc bệnh thận IgA đã được chứng minh bởi nghiên cứu của Wakai và cộng sự [15]. Ngoài ra, chế độ ăn

thiếu kẽm có thể làm bệnh thận IgA nặng hơn, tuy nhiên mới chỉ có bằng chứng nghiên cứu trên động vật [16].

Bệnh thận IgA thường khởi phát sau nhiễm trùng hô hấp gợi ý vai trò của một số vi khuẩn có thể là tác nhân gây bệnh. Tỷ lệ tìm thấy kháng nguyên của vi khuẩn *Hemophilus parainfluenzae* trong gian mạch cầu thận ở BN mắc bệnh thận IgA nhiều hơn so với các bệnh cầu thận không phải IgA gợi ý vai trò của vi khuẩn này trong khởi phát bệnh thận IgA [17].

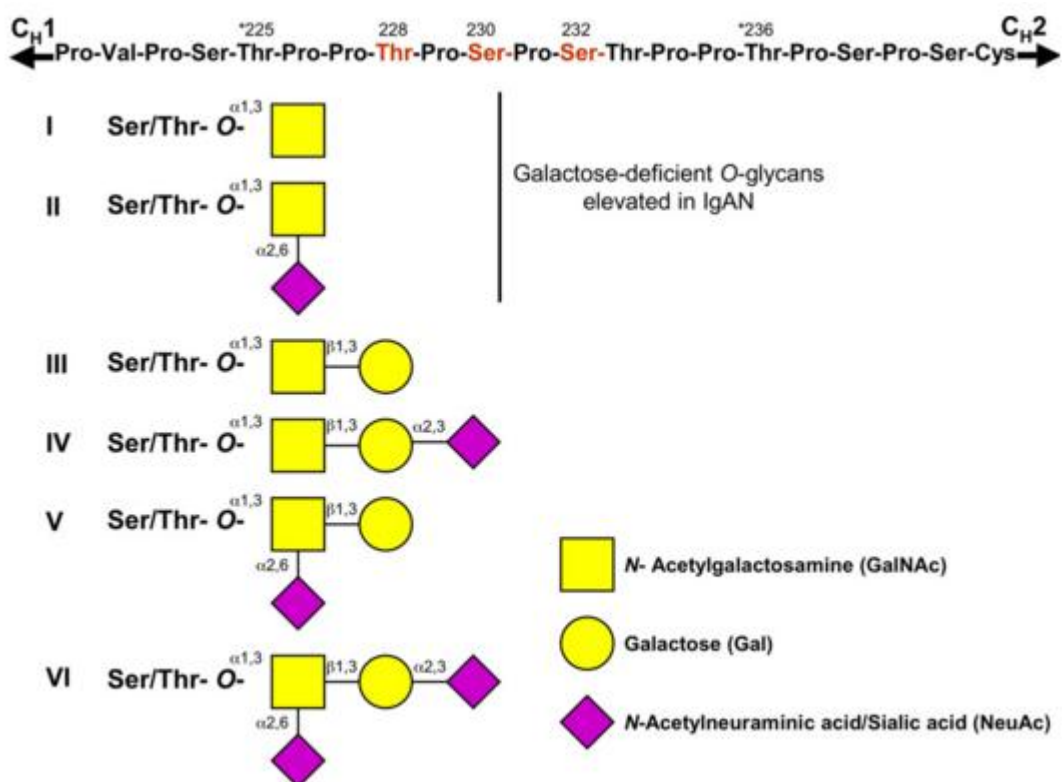
Như vậy bệnh thận IgA là những rối loạn hỗn hợp bởi nhiều yếu tố môi trường, di truyền và vi khuẩn [18].

#### **1.1.4. Cơ chế bệnh sinh**

Có 4 quá trình tham gia vào cơ chế bệnh sinh của bệnh thận IgA: bất thường của quá trình glycosyl hóa IgA1, tổng hợp KT chống lại trực tiếp IgA1 có thiếu hụt galactose, gắn IgA1 thiếu hụt galactose bằng KT kháng glycan/glycopeptides để tạo thành phức hợp MD, tích lũy những phức hợp này trong gian mạch gây tổn thương thận.

##### ***1.1.4.1. Tăng IgA1 thiếu hụt galactose trong máu mang tính di truyền***

IgA1 được glycosyl hóa giống như tất cả các immunoglobulin khác, nhưng trong bệnh thận IgA quá trình glycosyl hóa diễn ra bất thường gây thiếu hụt nhóm galactose trong chuỗi glycan ở vùng bản lề của chuỗi nặng IgA1. Vùng bản lề của phân tử IgA1 gồm 18-21 acid amin, các phân tử glycan gắn kết với các acid amin thường tại vị trí Serine hoặc Threonine qua liên kết oxy. Chuỗi glycan thiếu hụt galactose để lộ nhóm N-acetylgalactosamine (GalNAc), dẫn đến chuỗi glycan trở thành tự kháng nguyên (cấu trúc hình I, II trong hình 1.1) [19].



**Hình 1.1. Các dạng chuỗi glycan của vùng bản lề của phân tử IgA1 [19]**

Sản xuất IgA1 thiếu hụt galactose trong bệnh thận IgA có liên quan với sự biểu hiện bất thường (hoặc tăng, hoặc giảm) của enzyme glycosyltransferase – là enzyme tham gia vào chuyển đổi glycosyl trong quá trình tổng hợp IgA1. Quá trình sialyl hóa sớm xảy ra khi tổng hợp chuỗi glycan cũng có thể là nguyên nhân dẫn tới sản xuất IgA1 thiếu hụt galactose. Khi có nhiễm trùng niêm mạc với vi khuẩn hoặc với kháng nguyên trong thức ăn, cơ thể có đáp ứng tăng sản xuất IgA1 và có thể xảy ra tổng hợp IgA1 thiếu hụt galactose. Nồng độ IgA1 thiếu hụt galactose tăng lên so với nhóm chứng ở một số nghiên cứu [20].

Có 40-50% người có quan hệ họ hàng đời thứ 1 với BN bệnh thận IgA có tăng nồng độ IgA1 thiếu hụt galactose, cho thấy khả năng di truyền cao của đặc tính này. Khả năng di truyền của IgA1 thiếu hụt galactose được quan sát thấy trong các nhóm chủng tộc khác nhau và không lý giải được bằng sự biến



đổi của nồng độ IgA trong máu, gợi ý các cơ chế di truyền khác nhau ảnh hưởng đến quá trình sản xuất và glycosyl hóa của IgA1. Những số liệu này còn chỉ ra rằng quá trình glycosyl hóa của IgA1 thiếu hụt galactose đi trước những biểu hiện lâm sàng của bệnh và tạo thành một yếu tố nguy cơ mang tính di truyền của bệnh thận IgA [20].

#### ***1.1.4.2. Hậu quả của IgA1 thiếu hụt galactose***

Các phân tử IgA1 thiếu hụt galactose trở thành tự kháng nguyên trong máu của BN bệnh thận IgA. Các kháng nguyên này được nhận biết bởi các kháng thể IgG và kháng thể IgA1 bình thường, tạo thành phức hợp MD kháng nguyên kháng thể. Gần đây các nghiên cứu đã chỉ ra những kháng thể IgG này nhận biết các nhóm GalNAc trong chuỗi glycan thiếu hụt galactose của vùng bản lề trong IgA1, tạo thành phức hợp miễn dịch tới lắng đọng ở gian mạch cầu thận gây bệnh thận IgA. Nồng độ IgG đặc hiệu với IgA1 thiếu hụt galactose tương xứng với độ nặng của bệnh. Những kháng thể này cũng xuất hiện ở người khỏe mạnh nhưng ở nồng độ thấp. Mặt khác, các phân tử IgA1 bất thường tăng đáng kể khả năng kết dính với các protein trong chất nền ngoài tế bào như collagen type IV, fibronectin, và laminin trong cầu thận. Điều này dẫn tới tăng lắng đọng của phân tử IgA1 bất thường ở gian mạch cầu thận ở BN bệnh thận IgA [21].

#### ***1.1.4.3. Lắng đọng phức hợp miễn dịch gây tổn thương gian mạch cầu thận***

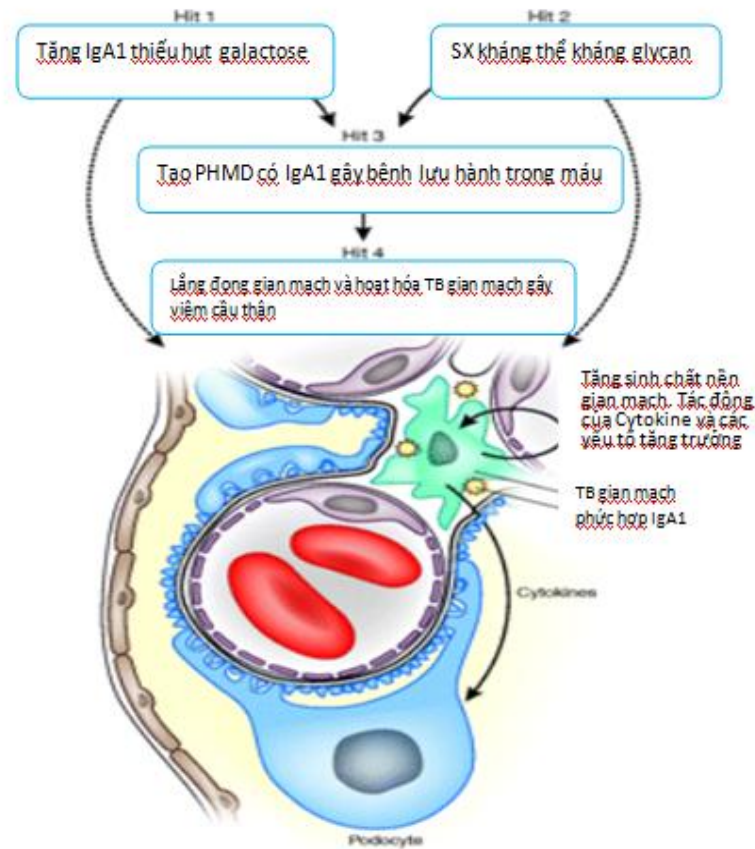
Bình thường, các phân tử IgA1 đi tới khoảng kẽ của gan, kết hợp với các receptor asialoglycoprotein trên TB gan để đi vào con đường chuyển hóa, dẫn đến loại bỏ các phân tử này một cách nhanh chóng (sau khoảng 5 ngày). Tuy nhiên các phân tử IgA1 bất thường bị cản trở gắn với các receptor trong TB gan dẫn đến thời gian bán hủy của các phân tử này bị kéo dài. Phức hợp MD chứa IgA1 bất thường có kích thước tương đối lớn (> 800kD) nên bị cản trở khi đi qua nội mô để tới khoảng kẽ của gan, do đó khó bị loại bỏ hết khỏi hệ tuần

hoàn và gây lắng đọng trong gian mạch cầu thận. Mặc dù chưa rõ về đường vào của phức hợp MD tới gian mạch nhưng kích thước và các yếu tố huyết động tại chỗ có liên quan tới sự lắng đọng này [22].

Ở BN bệnh thận IgA, phức hợp MD có chứa IgA1 bất thường gắn với TB gian mạch dễ dàng hơn so với IgA1 không nằm trong phức hợp, hoặc phức hợp MD ở người khỏe mạnh. Phức hợp MD chứa IgA1 bất thường lắng đọng ở gian mạch cầu thận gây tăng sinh các TB gian mạch, bài tiết các thành phần của chất nền gian mạch, kích thích các lympho bào sản xuất các cytokin như  $TNF\alpha$ , IL-6,  $TGF\beta$ . Các yếu tố này biến đổi biểu hiện gen TB chân lồi và tính thấm cầu thận. Trong khi đó phức hợp MD có trọng lượng tương tự ở người khỏe mạnh thì không gây ra hiện tượng này [23]. Phức hợp IgA1 với nồng độ cao của IgA1 thiếu hụt galactose gây tăng sinh các tế bào gian mạch nhiều hơn so với phức hợp IgA1 có ít IgA1 thiếu hụt galactose [24].

Phức hợp MD chứa IgA1 biểu hiện tính hấp dẫn cao đối với các thành phần của chất nền gian mạch là fibronectin và type IV collagen trong gian mạch, gắn và hoạt hóa ưu tiên TB gian mạch. Ngược lại, IgA1 thiếu hụt galactose không được kết hợp thành phức hợp hoặc phức hợp tương đối nhỏ ( $< 800kD$ ) không gây kích thích tăng sinh TB gian mạch [25].

Hoạt hóa hệ thống bổ thể trong cầu thận làm tăng quá trình viêm và làm nặng thêm tổn thương mô ở bệnh thận IgA. Phức hợp MD chứa IgA1 bất thường hoạt hóa bổ thể qua con đường thay thế hoặc con đường lectin. Cách glycosyl hóa IgA1 và trọng lượng phân tử của PHMD chứa IgA1 cũng là những yếu tố quan trọng để IgA1 có khả năng hoạt hóa con đường bổ thể thay thế. Do đó, trong mẫu bệnh phẩm sinh thiết thận thường phát hiện bổ thể C3, trong khi những thành phần của con đường cổ điển (ví dụ C1q) thường vắng mặt [20].



**Hình 1.2. Sơ đồ cơ chế bệnh sinh của bệnh thận IgA [20]**

## 1.1.5. Chẩn đoán bệnh thận IgA

### 1.1.5.1. Đặc điểm lâm sàng

Bệnh thận IgA có thể gặp ở bất cứ lứa tuổi nào, nhưng thường gặp ở thập niên thứ 2 - 3 của cuộc đời. Tỷ lệ BN nam so với BN nữ khác nhau ở các nghiên cứu, tuy nhiên nam thường cao hơn nữ, với tỷ lệ nam so với nữ dao động từ 1,16:1 tới 3:1. Thông thường không có sự khác biệt về triệu chứng lâm sàng xuất hiện ở nam và nữ [26], [27].

Triệu chứng khởi phát điển hình trong bệnh thận IgA là đái máu đại thể có liên quan với nhiễm trùng hô hấp hoặc tiết niệu, có thể gặp ở khoảng 20% số BN. Trong khi đó, đái máu vi thể đơn độc hay gặp hơn và khiến cho BN có

thể bị bỏ sót chẩn đoán do không được sinh thiết. Soi HC có thể thấy HC biến dạng, thể hiện HC thoát ra từ cầu thận, tuy nhiên có thể gặp trong tất cả các loại bệnh cầu thận mà không đặc hiệu cho bệnh thận IgA. Tăng HA có thể xuất hiện ngay khi phát hiện bệnh và đôi khi là nguyên nhân BN đi khám bệnh, thậm chí có thể xuất hiện từ rất lâu trước khi có biểu hiện về bệnh thận [2].

Thời gian từ lúc xuất hiện triệu chứng khởi phát bệnh cho đến khi sinh thiết thận rất khác nhau giữa các nghiên cứu, có thể dao động từ vài tháng tới vài năm. Các triệu chứng như protein niệu  $> 1\text{g/ngày}$ , tăng HA, suy thận và tổn thương mô bệnh học nặng có thể xuất hiện ngay vào thời điểm phát hiện bệnh. Đôi khi có thể có đợt suy thận cấp có hồi phục theo sau một đợt nhiễm trùng đường hô hấp trên và đái máu đại thể. Một số tác giả cho rằng đái máu đại thể với các trụ HC có thể gây tắc ống thận cấp gây suy thận cấp [26], [28].

Hội chứng thận hư thường hiếm gặp, dao động từ 5-10% trong bệnh thận IgA [29], [28]. Tiên lượng của HCTH trong bệnh thận IgA rất đa dạng tùy nghiên cứu, có thể đáp ứng tốt với corticoid thậm chí lui bệnh tự phát [30] cho tới tiên lượng không tốt [29].

Tuy nhiên, triệu chứng lâm sàng của bệnh thận IgA không đặc hiệu, có thể gặp trong bệnh màng đáy mỏng, hội chứng Alport và bệnh cầu thận tăng sinh màng. Chẩn đoán phân biệt phải dựa vào đọc bệnh phẩm sinh thiết thận trên kính hiển vi quang học (KHVQH), MDHQ và kính hiển vi điện tử (KHVĐT).

#### ***1.1.5.2. Cận lâm sàng***

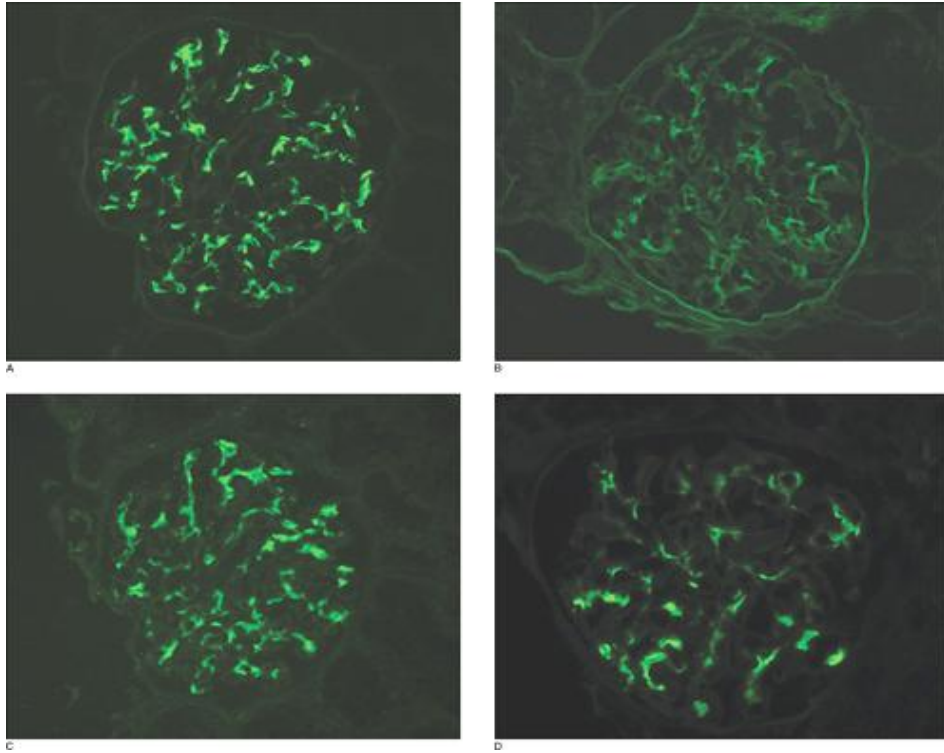
Triệu chứng cận lâm sàng trong bệnh thận IgA không có gì đặc biệt ngoài bất thường nước tiểu với hồng cầu niệu và/hoặc protein niệu dẫn tới chỉ định sinh thiết thận. Đái máu vi thể dai dẳng còn protein niệu có thể thường xuyên hoặc không thường xuyên. Không có xét nghiệm máu hoặc nước tiểu

đặc hiệu cho chẩn đoán bệnh thận IgA. Có thể gặp nồng độ IgA máu tăng ( $\geq 315$  mg/dL) ở khoảng một nửa số BN bệnh thận IgA. Tỷ lệ IgA/C3 máu tăng cao cũng gợi ý cho chẩn đoán bệnh thận IgA. Các XN như nồng độ IgA1 glycosyl hóa bất thường, các phức hợp MD liên quan và các kháng thể tương ứng có thể được sử dụng nhưng chủ yếu trong các nghiên cứu, có giá trị gợi ý chẩn đoán [31].

### **1.1.5.3. Mô bệnh học**

#### **❖ Đặc điểm trên miễn dịch huỳnh quang**

Miễn dịch huỳnh quang là tiêu chuẩn quan trọng nhất trong chẩn đoán bệnh thận IgA. Lắng đọng IgA chiếm ưu thế ở gian mạch cầu thận, đôi khi kết hợp với các kháng thể khác (hình 1.3). Chỉ cần một cầu thận cũng đủ để chẩn đoán vì những lắng đọng IgA lan tỏa và đồng nhất ở tất cả các cầu thận. Đôi khi lắng đọng chỉ ở một phần gian mạch của cầu thận. Kích thước và mức độ đa dạng của lắng đọng tùy theo các sinh thiết, mức độ tổn thương trên MDHQ không tỉ lệ với tổn thương trên KHVQH. Lắng đọng phức hợp MD có thể lan tới dưới nội mô, nhất là khi có tăng sinh nội mao mạch. Ở giai đoạn các cầu thận xơ hóa toàn bộ chuyển thành hình dấu xi, lắng đọng IgA có thể biến mất, có thể vẫn tồn tại. Lắng đọng IgA có thể kết hợp với lắng đọng C3 ở cùng vị trí gian mạch, trong khi các bổ thể C4 và C1q thường không xuất hiện. Có thể gặp lắng đọng IgM, các chuỗi nhẹ lamda và kappa, fibrin ở gian mạch. Lắng đọng dưới màng đáy ở một phần cầu thận của IgM và của các bổ thể có thể thêm vào trong trường hợp tổn thương hyaline hóa, trong khi lắng đọng fibrin có trong trường hợp các ổ hoại tử cục bộ. Ngoài các cầu thận, lắng đọng C3 ở mạch máu và các tiểu động mạch hay gặp ở người lớn, nhưng lắng đọng IgA không gặp ở các tiểu động mạch [32], [33].



**Hình 1.3. Lắng đọng gian mạch trên MDHQ trong bệnh thận IgA [33]**

(A). Bắt màu ưu thế với IgA trên MDHQ. (B). Có thể gặp bắt màu với IgG nhưng yếu hơn so với bắt màu IgA trên MDHQ. (C). Bắt màu C3 ở gian mạch cũng thường đi kèm với bắt màu IgA trên MDHQ. (D). Bắt màu với chuỗi nhẹ lamda ở gian mạch có thể gặp.

❖ **Đặc điểm trên kính hiển vi quang học**

□ **Cầu thận**

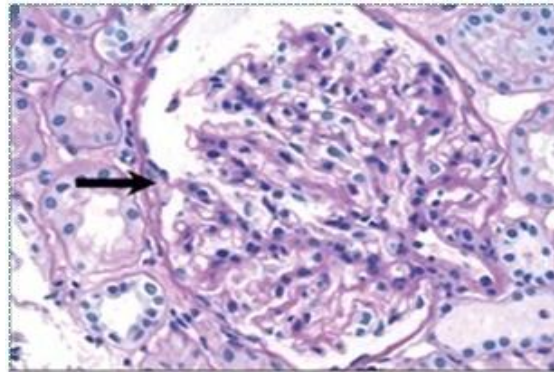
▪ **Tổn thương gian mạch**

Bệnh thận IgA đặc trưng bởi tăng sinh TB gian mạch, giãn rộng TB gian mạch và tăng chất nền gian mạch trên KHVQH với các mức độ khác nhau từ nhẹ, trung bình hoặc nhiều (hình 1.4). Trong một số trường hợp, tăng sinh gian mạch rất mờ nhạt nên trên KHVQH cầu thận không phát hiện bất thường [33].

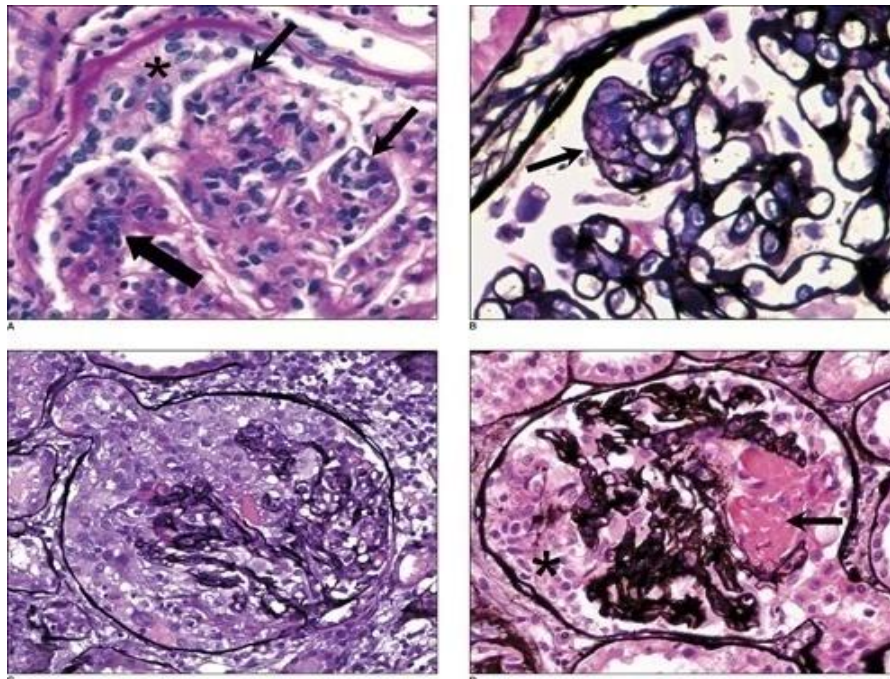
▪ **Tổn thương ngoài gian mạch**

Tổn thương cầu thận bên ngoài gian mạch cũng khá thường gặp với tăng sinh TB nội mao mạch, tăng sinh ngoài mao mạch kiểu hình liềm TB hoặc liềm xơ (hình 1.5). Tăng sinh nội mao mạch chiếm khoảng 20-25%, ít khi gặp lan tỏa hoặc toàn bộ mà thường gặp tổn thương ổ, mảnh và mức độ nhẹ [27].

Tăng sinh ngoài mao mạch kiểu hình liềm TB hoặc liềm xơ chiếm khoảng 10-35% BN có bệnh thận IgA tiên phát. Hình liềm đôi khi có thể đi kèm với tổn thương hoại tử cấp (hoại tử fibrin), tổn thương có xu hướng ổ mảnh, và thường kết hợp với các mảnh vỡ và liềm TB. Tổn thương hoại tử cấp ít khi đơn độc trong bệnh thận IgA và nếu có cần tìm kiếm thêm kháng thể kháng bào tương (ANCA) [34].



**Hình 1.4. Hình ảnh cầu thận tăng sinh TB gian mạch mức độ nhẹ và tăng sinh chất nền gian mạch trên KHVQH [33]**



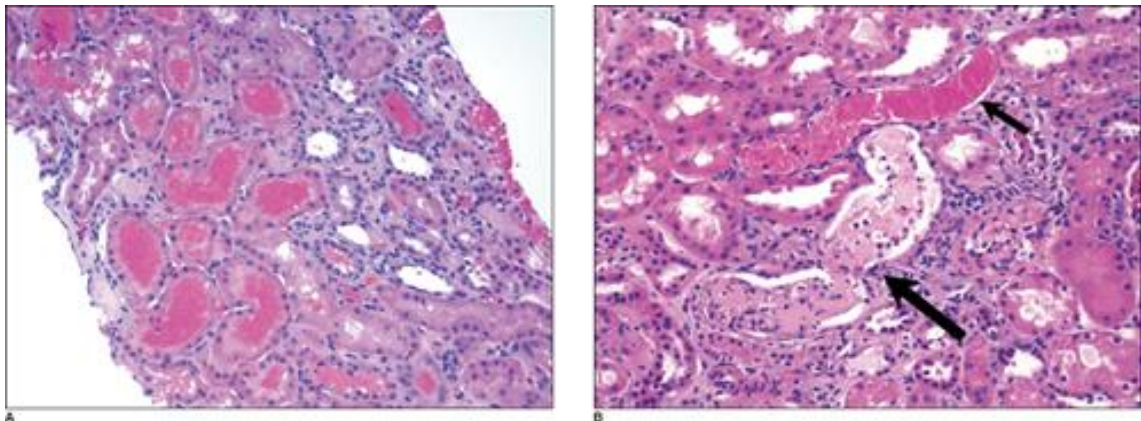
**Hình 1.5. Tổn thương mô học hoạt động trong bệnh thận IgA [33].**

(A). Tăng sinh nội mao mạch (nhuộm HE). (B). Tăng sinh nội mao mạch tổn thương cục bộ (nhuộm bạc). (C). Liềm TB (nhuộm bạc) (D). Tổn thương liềm kết hợp với hoại tử fibrin một phần cuộn mao mạch (nhuộm bạc)

### □ Ống kẽ và mạch máu thận

Sẹo ống kẽ thận ( xơ kẽ thận và teo ống thận) có thể gặp ở bất kỳ giai đoạn nào của bệnh thận IgA. Tổn thương ống kẽ thận thường phối hợp với tổn thương cầu thận và cũng quan trọng tương đương. Trong bệnh class I, những biểu hiện tổn thương mô bệnh học này thường là do tăng HA, mặc dù bệnh xơ thận do tăng HA có thể xảy ra ở bất kỳ giai đoạn nào của bệnh. Trong bệnh thận IgA tương tự bệnh xơ hóa ổ mảnh (FSGS-like IgA), xơ sẹo ống kẽ thận thường tương xứng với mức độ xơ hóa cầu thận và có thể kết hợp với thâm nhiễm viêm tổ chức kẽ không đặc hiệu mức độ nhẹ. Mức độ xơ sẹo ống kẽ thận trong các giai đoạn cao theo phân loại Haas (Haas class III và IV) độc lập với tiến triển tổn thương cầu thận, với các bệnh khác như tăng HA, nhiễm trùng, sỏi thận hoặc VCT thoáng qua. Bệnh thận IgA có tổn thương cầu thận hoạt động mức độ cao thường kèm theo các mức độ khác nhau của viêm ống kẽ thận cấp và mạn tính với ưu thế TB ưa acid. Nếu không điều trị, những trường hợp này sẽ tiến triển về BTMT giai đoạn cuối trong vòng 3 năm [35].

Tổn thương mạch máu ngoài cầu thận không đặc hiệu với kiểu tổn thương xơ hóa tiểu động mạch, đôi khi có dày và lắng đọng hyalin dưới nội mô.



**Hình 1.6. Trụ HC và hình ảnh suy thận cấp trong bệnh thận IgA [33].**

(A). Tắc nghẽn ống thận bởi trụ HC thường gặp trong bệnh thận IgA. (B). Trụ HC có thể đi kèm với hoại tử ống thận cấp. Mũi tên lớn chỉ vào phần ống thận có hoại tử TB biểu mô và hyalin, trong khi mũi tên nhỏ chỉ vào một trụ HC. Viêm tổ chức kẽ mức độ nhẹ thường đi kèm (nhuộm HE).



## □ Phân loại

Có nhiều phân loại nhưng một số phân loại hay được đề cập đến trong y văn là phân loại của Lee và cộng sự, phân loại Haas và phân loại Oxford [27], [36].

### ▪ Phân loại Lee

Phân loại này được xây dựng từ năm 1982 và có một số nhược điểm. Thuật ngữ trong phân loại có chỗ chưa rõ ràng, có thể gây hiểu lầm. Ví dụ trong giai đoạn II, thuật ngữ xơ hóa (sclerosis) không chỉ rõ là xơ hóa gian mạch hay cầu thận. Hơn nữa, chỉ có mức độ của tổn thương liềm được phân loại rõ nhưng không đề cập tới mức độ xơ hóa cầu thận từ giai đoạn II-V. Vì những lý do này, phân loại này khó áp dụng trong lâm sàng nên không được chấp nhận rộng rãi bởi các nhà giải phẫu bệnh cũng như thận học [26].

**Bảng 1.1. Phân loại Lee [27]**

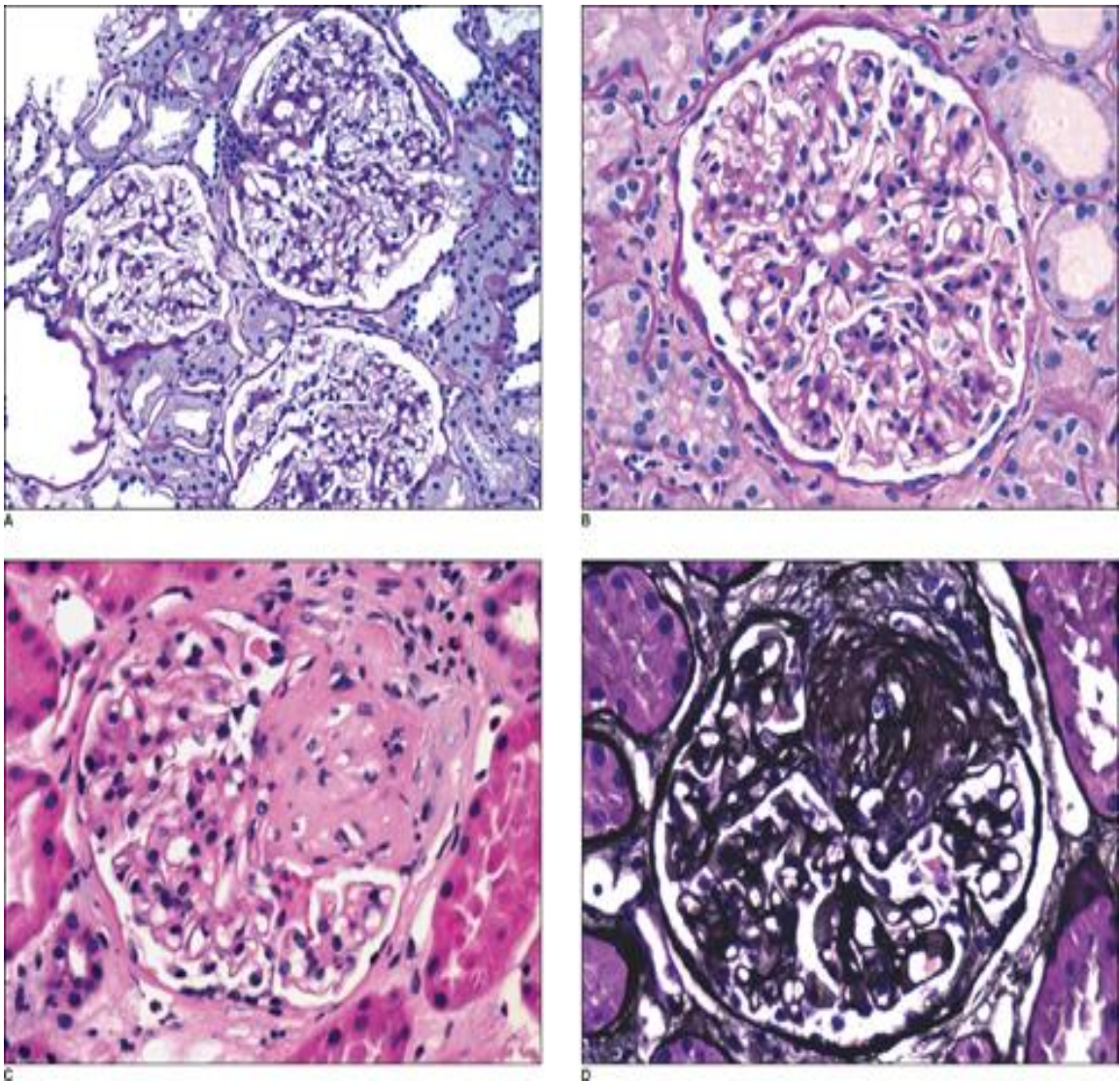
Giai đoạn	Tổn thương cầu thận	Tổn thương ống kẽ thận
I	Gần như bình thường. Đôi khi có dày nhẹ gian mạch ở một phần cầu thận mà không có tăng sinh TB	Không có
II	<50% số cầu thận có tăng sinh gian mạch và xơ hóa	Không có
III	Tăng sinh gian mạch lan tỏa và dày với các mức độ khác nhau. Đôi khi có liềm nhỏ và dính	Hiếm khi teo ống thận
IV	Tăng sinh gian mạch lan tỏa và xơ hóa. Tăng sinh liềm tới 45% số cầu thận. Hay gặp xơ hóa cầu thận một phần hoặc toàn bộ.	Teo ống thận, viêm tổ chức kẽ và đôi khi có TB bọt trong tổ chức kẽ
V	Tương tự giai đoạn IV nhưng nặng hơn. Có tăng sinh liềm > 45% số cầu thận.	Tương tự giai đoạn IV nhưng nặng hơn

### ▪ Phân loại Haas

Phân loại ra đời 1997, được áp dụng tương đối rộng rãi trước kia và cho đến nay vẫn được áp dụng ở một số nơi. Phân loại chủ yếu dựa vào tăng sinh TB gian mạch và nội mao mạch. Nhược điểm của phân loại này là không chú ý tới tổn thương ống kẽ thận, đây là tổn thương quan trọng tương đương tổn thương cầu thận và qua nhiều nghiên cứu đã chứng minh có liên quan chặt chẽ đến tiên lượng thận.

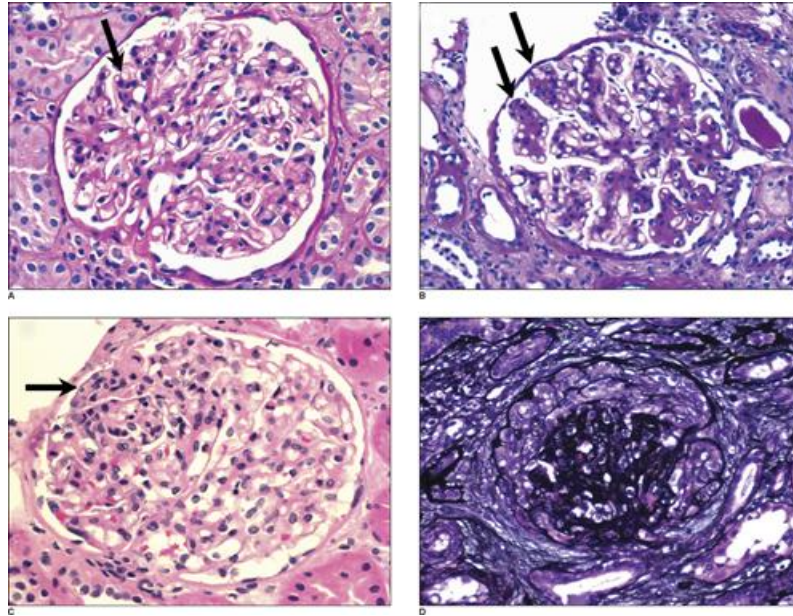
**Bảng 1.2. Phân loại Haas [29]**

<p><b>Haas class I:</b></p> <p>Tổn thương mô học tối thiểu: không nhiều hơn tăng sinh gian mạch tối thiểu. Không có hoạt động trên MBH của xơ hóa cầu thận mảnh.</p>
<p><b>Haas class II:</b></p> <p>Bệnh thận IgA tương tự FSGS (FSGS –like IgAN): tương tự xơ hóa ổ tiên phát với không nhiều hơn tăng TB gian mạch tối thiểu. Không có tổn thương dạng hoạt động trên MBH.</p>
<p><b>Haas class III:</b></p> <p>VCT tăng sinh ổ: có tăng TB gian mạch, tăng sinh nội mao mạch, viêm TB, hoại tử hoặc kết hợp của các tổn thương trên trong &lt; 50% số cầu thận. Tổn thương có thể cục bộ hoặc toàn bộ: Bao gồm các trường hợp của VCT tăng sinh gian mạch ổ mảnh mức độ trung bình.</p>
<p><b>Haas class IV:</b></p> <p>VCT tăng sinh lan tỏa: sự có mặt của tăng TB gian mạch, tăng sinh nội mao mạch và viêm TB trong &gt; 50% cầu thận. Tổn thương có thể cục bộ hoặc toàn bộ.</p>
<p><b>Haas class V:</b></p> <p>Bệnh cầu thận mạn tính tiến triển:</p> <p>≥ 40% cầu thận teo và/hoặc</p> <p>≥ 40% teo hoặc mất ống thận vùng vỏ.</p>



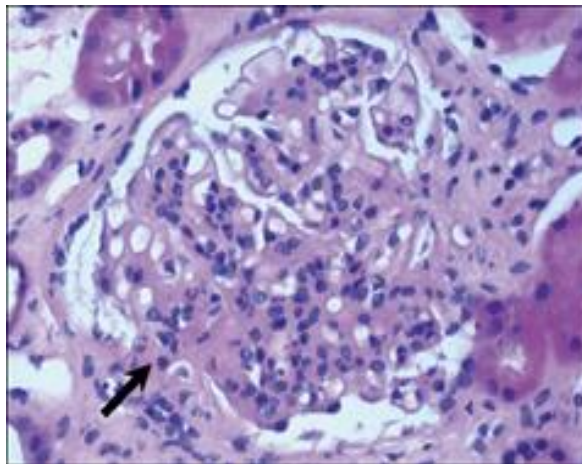
**Hình 1.7. Mô bệnh học tổn thương cầu thận Haas class I và II [33].**

(A). Class I được đặc trưng bởi các cầu thận bình thường hoặc gần bình thường trên KHVQ H (nhuộm PAS). (B). Trong class I, cầu thận có tăng sinh nhẹ chất nền gian mạch và tăng rất ít TB gian mạch (nhuộm PAS). (C). Bệnh thận IgA giống xơ hóa ổ cục bộ (FSGS like) (class II) tương tự class I nhưng có xơ hóa cầu thận một phần với đỉnh của phần búi mao mạch bị xơ sẹo vào bao Bowman. Tăng TB gian mạch mức độ ít tương tự trong class I (nhuộm HE). (D). Nhuộm bạc của cùng tổn thương cầu thận trong hình C.



**Hình 1.8. Tổn thương cầu thận trong Haas class III [33]  
(bệnh thận IgA tăng sinh cục bộ).**

(A,B) Tăng TB gian mạch cục bộ mức độ nhẹ (A) và trung bình (B) và tăng chất nền (mũi tên) trong < 50% của cầu thận (nhuộm PAS) (C). Tăng sinh nội mao mạch, thường ở một phần của cầu thận (segmental) (mũi tên) (nhuộm HE) (D). Liềm TB toàn bộ đè ép vào cuộn mao mạch trong bệnh thận IgA liềm TB cục bộ (focal) (nhuộm bạc).



**Hình 1.9. Tổn thương cầu thận trong Haas class IV  
(Bệnh thận IgA tăng sinh lan tỏa [33]).**

Mức độ tăng sinh gian mạch đa dạng trong bệnh thận IgA tăng sinh lan tỏa (hình 1.9). Hình ảnh cho thấy tăng TB gian mạch trong toàn bộ cầu thận và tăng chất nền và có dính bó mao mạch vào bao Bowman và xơ một phần bó mao mạch giai đoạn sớm (mũi tên) (nhuộm HE).

### ▪ Phân loại Oxford

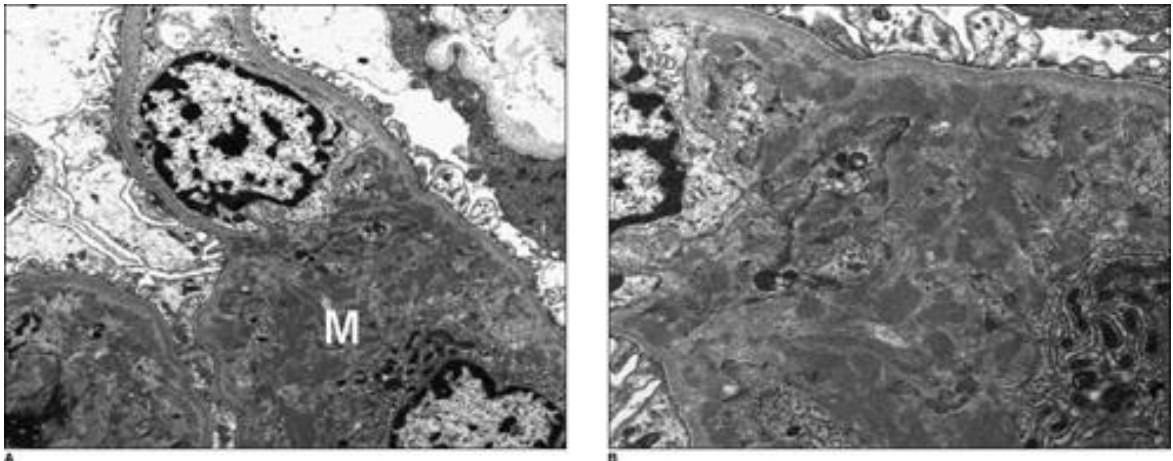
Phân loại Oxford ra đời năm 2009, đạt được sự thống nhất cao giữa các nhà giải phẫu bệnh và các nhà thận học, tương đối dễ áp dụng trong thực hành lâm sàng và trong theo dõi tiên lượng bệnh thận IgA. Phân loại này dựa trên điểm tăng sinh TB gian mạch, điểm xơ hóa cầu thận mảnh hoặc dính, tăng sinh nội mao mạch, viêm TB đơn độc hoặc viêm TB kết hợp viêm xơ, teo ống thận/ xơ tổ chức kẽ; và điểm ĐM.

**Bảng 1.3. Phân loại Oxford [37]**

<b>Tổn thương</b>	<b>Định nghĩa</b>	<b>Điểm</b>
Tăng sinh gian mạch	< 4 TB gian mạch/vùng gian mạch = 0 4-5 TB gian mạch/vùng gian mạch = 1 6-7 TB gian mạch/vùng gian mạch = 2 > 8 TB gian mạch/vùng gian mạch = 3 Điểm tăng sinh TB gian mạch là điểm trung bình cho tất cả các cầu thận	$M0 \leq 0.5$ $M1 > 0.5$
Xơ hóa cầu thận cục bộ	Bất kể một phần nào của cuộn mao mạch cầu thận bị xơ hóa nhưng không phải toàn bộ cầu thận xơ hóa hoặc có dính	S0: không có xơ hóa, S1: có xơ hóa
Tăng sinh TB nội mao mạch	Tăng sinh TB do tăng sinh TB trong lòng mao mạch cầu thận gây hẹp lòng mao mạch.	E0: không có tăng sinh; E1: có tăng sinh
Teo ống thận/xơ tổ chức kẽ	Phần trăm của vùng vỏ thận có teo ống thận hoặc xơ tổ chức kẽ	T0: 0-25%; T1: 26-50%; T2 >50%

❖ **Đặc điểm trên kính hiển vi điện tử**

Kính hiển vi điện tử không cần thiết cho chẩn đoán bệnh thận IgA. Trên KHVĐT cho thấy những lắng đọng đặc điện tử dạng hạt tại gian mạch, tăng chất nền gian mạch (hình 1.10). Có thể gặp lắng đọng dưới nội mô kết hợp giãn nhẹ lớp dưới nội mô của thành mao mạch. Lắng đọng MD dưới biểu mô thường nhỏ, ít gặp. Nếu có lắng đọng dưới biểu mô nhiều thì ít khi nghĩ tới bệnh thận IgA tiên phát hoặc thứ phát mà phải nghĩ tới quá trình không liên quan phức hợp MD. Biến đổi màng đáy trong bệnh thận IgA hay gặp nhất là mỏng màng đáy ở một phần búi mao mạch. Có thể gặp các biến đổi khác là màng đáy đôi bờ ở một phần mao mạch cầu thận [33].



**Hình 1.10. Lắng đọng đặc điện tử mức độ nhiều ở gian mạch trong bệnh thận IgA [33]**

(A, B). Lắng đọng đặc điện tử lan tràn trong gian mạch (M) với xung quanh là tăng chất nền gian mạch (A) và (B).

❖ **Giá trị tiên lượng của mô bệnh học**

Các đặc điểm mô bệnh học có giá trị tiên lượng nhất định trong bệnh thận IgA. Tuy nhiên, các nghiên cứu có thể đưa ra các đặc điểm khác nhau về giá trị tiên lượng của các đặc điểm mô bệnh học cụ thể. Nhiều nghiên cứu thống nhất với đặc điểm mô bệnh học có tiên lượng nặng nhất là xơ hóa cầu

thận thận cục bộ hoặc toàn bộ và xơ tổ chức kẽ [30], [38], [39]. Nghiên cứu khác tìm thấy tổn thương hình liềm, tăng sinh nội mao mạch và các mảnh vụn vỡ nhân là các đặc điểm cho tiên lượng nặng trong bệnh thận IgA [31]. Hoại tử một phần búi mao mạch (segmental) hoặc lắng đọng IgA thành mao mạch thường có tiên lượng xấu. Ngược lại, màng đáy cầu thận mềm mại (fine) thường có tiên lượng tốt [32].

Các đặc điểm mô bệnh học có tiên lượng nặng không phải luôn luôn có liên quan với các đặc điểm lâm sàng có tiên lượng nặng. Trong nghiên cứu trên 282 BN bệnh thận IgA, các tác giả không tìm thấy mối liên quan giữa tăng HA và protein niệu với tổn thương hình liềm cũng như với tăng sinh TB nội mao mạch [31]. Nhưng trong một số nghiên cứu khác, các tác giả lại tìm thấy mối liên quan giữa tổn thương hình liềm và xơ hóa cầu thận với tăng HA và protein niệu cao [40], hoặc mối liên quan giữa xơ hóa cầu thận với creatinine máu [39].

Một số tổn thương hoạt động trên mô bệnh học được cho là đáp ứng với điều trị như tăng sinh nội mao mạch, tổn thương hình liềm, trong khi các tổn thương mãn tính như teo ống thận, xơ hóa cầu thận không đáp ứng với điều trị [35].

### **1.1.6. Quản lý, theo dõi và điều trị bệnh thận IgA**

#### ***1.1.6.1. Quản lý và theo dõi bệnh thận IgA***

Bệnh thận IgA tiến triển âm thầm, ít triệu chứng khiến cho BN dễ chủ quan và không tuân thủ điều trị. Do đó việc đưa số BN bệnh thận IgA vào chương trình quản lý và theo dõi là cần thiết để ngăn ngừa tiến triển đến BTMT giai đoạn cuối. BN cần được theo dõi về thời gian đến khám bệnh, mức độ tuân thủ điều trị và các biến chứng có thể có của điều trị.

Hiện nay, các bệnh thận mạn tính được theo dõi và quản lý theo hướng dẫn của KDIGO 2013 [41]. Tùy theo mức độ ổn định của bệnh cũng như mức độ suy thận mà thời gian theo dõi khác nhau (được thể hiện chi tiết trong bảng 1.4).

- Bệnh nhân có BTMT giai đoạn 1 (MLCT  $\geq$  60ml/phút) và albumin niệu ở mức  $<$  30mg/g so với creatinin, thời gian theo dõi tối thiểu mỗi năm 1 lần (ô màu xanh lá cây).
- BN có albumin niệu ở mức 30-300mg/g và MLCT  $\geq$  60ml/phút, hoặc những BN có albumin niệu ở mức  $<$  30mg/g và MLCT từ 45-59 ml/phút, BN được theo dõi ít nhất mỗi năm 1 lần với sự chú ý sát sao hơn (ô màu vàng nhạt).
- BN có BTMT với MLCT  $\geq$  60ml/phút và albumin niệu ở mức  $>$  300mg/g, hoặc albumin niệu ở mức 30 - 300mg/g và MLCT từ 45 - 59 ml/phút, hoặc albumin niệu ở mức  $<$  30mg/g và MLCT từ 30 - 44 ml/phút sẽ được theo khám và theo dõi lâm sàng cũng như các chỉ số cận lâm sàng ít nhất 2 lần mỗi năm (ô màu vàng cam).
- BN có albumin niệu ở mức  $>$  300mg/g và MLCT từ 30 – 59 ml/phút, hoặc albumin niệu ở mức 30 - 300mg/g và MLCT từ 15 - 44 ml/phút, hoặc albumin niệu ở mức  $<$  30mg/g và MLCT từ 15-29 ml/phút cần được khám ít nhất 3 lần mỗi năm (ô màu đỏ nhạt).
- BN có albumin niệu ở mức  $>$  300mg/g và MLCT  $<$  30ml/phút hoặc những BN có MLCT  $<$  15ml/phút cần được khám hàng tháng hoặc ít nhất mỗi 3 tháng tùy từng BN (ô màu đỏ đậm).

Bệnh thận IgA chưa có một khuyến cáo cụ thể về tần suất đến khám bệnh. Các khuyến cáo về điều trị của bệnh thận IgA phần lớn dựa trên ngưỡng protein niệu 1g/24 [6]. Do đó trong nghiên cứu của chúng tôi BN được chia nhóm theo dõi dựa vào mức độ protein niệu theo ngưỡng điều trị và có tham khảo theo MLCT như trong KDIGO 2013 [41].



**Bảng 1.4. Tần suất khám bệnh của BTMT theo albumin niệu và MLCT [125]**

				Nồng độ Albumin niệu/creatinine niệu (mg/g)		
				A1	A2	A3
				Bình thường hoặc ↑ nhẹ	Tăng trung bình	Tăng nhiều
				< 30mg/g	30-300 /g	< 300mg/g
MLCT (ml/ph/1.73m <sup>2</sup> )	G1	Bình thường hoặc ↑	≥90	1 lần/năm nếu CKD	1 lần/năm	2 lần/năm
	G2	↓ nhẹ	60-89	1 lần/năm nếu CKD	1 lần/năm	2 lần/năm
	G3a	↓ nhẹ hoặc TB	45-59	1 lần/năm	2 lần/năm	3 lần/năm
	G3b	↓ TB hoặc nhiều	30-44	2 lần/năm	3 lần/năm	3 lần/năm
	G4	↓ nhiều	15-29	3 lần/năm	3 lần/năm	≥4 lần/năm
	G5	Giai đoạn cuối	<15	≥4 lần/năm	≥4 lần/năm	≥4 lần/năm

#### 1.1.6.2. Các biện pháp điều trị bệnh thận IgA

##### ❖ Mục tiêu điều trị

Cho đến nay, mục tiêu điều trị bệnh thận IgA chủ yếu dựa vào các tiêu chí giảm protein niệu và duy trì HA mục tiêu. Điều trị dựa trên đặc điểm mô bệnh học mới chỉ là các nghiên cứu nhỏ lẻ, chưa nhận được sự thống nhất chung.

##### □ Mục tiêu giảm protein niệu

Protein niệu là một yếu tố tiên lượng mạnh nhất trong bệnh thận IgA và là một yếu tố nguy cơ độc lập. Ngưỡng protein niệu gây nguy cơ cho bệnh thận IgA chưa được xác định chắc chắn ở người trưởng thành. Một số nghiên cứu chỉ ra ngưỡng 0,5g/ngày [38] trong khi một số nghiên cứu khác cho rằng protein niệu > 1g/ngày mới là nguy cơ dẫn tới suy giảm chức năng thận và tiến triển thành BTMT giai đoạn cuối [42], [43]. Nghiên cứu quan sát dựa trên một số lượng lớn BN đã chỉ ra khi giảm protein niệu đến < 1g/ngày thì tốt cho tiên lượng thận, cho dù lượng protein niệu vào thời điểm phát hiện bệnh là 1-2g/ngày, 2-3 g/ngày hay 3-4g/ngày. Những BN có protein niệu > 3g/ngày kéo dài có suy

giảm chức năng thận cao gấp 25 lần so với những BN có protein niệu duy trì < 1g/ngày. Khi giảm được protein niệu từ > 3g/ngày xuống mức < 1g/ngày, những BN này có tiên lượng cũng tốt như những BN có protein niệu thường xuyên ở mức < 1g/ngày [43]. Một chỉ số khác được dùng để theo dõi tiên lượng bệnh là giảm 50% protein niệu so với mức protein niệu ban đầu [6].

#### □ Mục tiêu huyết áp

Tăng HA không kiểm soát, kéo dài trong một thời gian sẽ dẫn tới tăng protein niệu và làm giảm nhanh hơn MLCT. Ở BN bệnh thận IgA có tăng HA, việc kiểm soát HA có tác dụng bảo vệ thận ngay cả khi protein niệu và đái máu không thay đổi. Điều này thể hiện trong nghiên cứu trên 2 nhóm BN bệnh thận IgA có tăng HA, một nhóm kiểm soát HA với mục tiêu < 130/70 mmHg, và một nhóm đưa mục tiêu HA < 140/85 mmHg. Kết quả cho thấy sau 3 năm, mặc dù protein niệu và hồng cầu niệu không thay đổi nhưng chức năng thận ở nhóm đạt HA < 130/70 tốt hơn hẳn so với nhóm đạt HA mục tiêu < 140/85 mmHg [44]. Cũng như tất cả các bệnh thận có protein niệu khác, mục tiêu HA < 130/80 mmHg ở BN có protein niệu > 0,3 g/ngày và HA < 125/75 ở BN có protein niệu > 1g/ngày.

#### ❖ Các thuốc sử dụng

##### □ Sử dụng corticoid ở BN bệnh thận IgA

Tác dụng của corticoid trên bệnh thận IgA ngày càng có nhiều bằng chứng có lợi. Nhiều nghiên cứu có đối chứng cho thấy sử dụng corticoid có hiệu quả trên giảm protein niệu và bảo tồn chức năng thận so với nhóm điều trị triệu chứng.

Năm 1986 Kobayashi lần đầu tiên đưa ra những kết quả nghiên cứu trên 14 BN bệnh thận IgA với protein niệu trong khoảng 1-2g/ngày. So sánh với nhóm chứng không dùng corticoid, các BN được điều trị với corticoid có giảm protein niệu và duy trì chức năng thận tốt hơn. Hai năm sau họ công bố

ngiên cứu lớn hơn dựa trên 29 BN bệnh thận IgA với protein niệu > 2g/ngày được điều trị prednisone từ 1 tới 3 năm. Kết quả gợi ý chức năng thận được bảo tồn ở nhóm prednisone tốt hơn so với nhóm chứng không sử dụng prednisone, nhất là sử dụng prednisone ở giai đoạn sớm của bệnh [45].

Ngược lại, ghi nhận đầu tiên từ thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên số lượng nhỏ lại gần như âm tính. Lai và cộng sự nghiên cứu ở 34 BN bệnh thận IgA có hội chứng thận hư cho thấy sử dụng corticoid có tác dụng trên hội chứng thận hư nhưng không có sự khác biệt về chức năng thận ở nhóm sử dụng và không sử dụng corticoid [46]. Tuy nhiên, có thể do thời gian điều trị chưa dài (chỉ có 4 tháng) nên chưa phát hiện được hiệu quả một cách có ý nghĩa. Tương tự như vậy, Julian và cộng sự làm một thử nghiệm hồi cứu đa trung tâm trên BN bệnh thận IgA có protein niệu > 2g/ngày trong đó so sánh điều trị triệu chứng với điều trị prednisone với tổng thời gian 24 tháng. Nghiên cứu cho thấy hiệu quả khiêm tốn trên protein niệu, không tìm thấy hiệu quả trên chức năng thận. Tuy nhiên kết quả công bố chỉ là những số liệu sơ bộ ban đầu trên một nhóm nhỏ BN với thời gian nghiên cứu 2 năm [47].

Kết quả bắt đầu khả quan hơn với nghiên cứu của Pozzi và cộng sự vào năm 1987 trên 86 BN bệnh thận IgA có chức năng thận bình thường và protein niệu mức độ trung bình (1 - 3,5g/ngày). Theo dõi dọc sau 5 năm, tiên lượng thận tốt hơn có ý nghĩa đáng kể ở nhóm điều trị corticoid 6 tháng so với nhóm chứng chỉ sử dụng điều trị hỗ trợ [48]. Trong một nghiên cứu khác, các tác giả cũng thấy protein niệu trung bình cũng giảm một cách có ý nghĩa trong nhóm điều trị corticoid, và duy trì mức giảm này theo thời gian trong khi protein niệu không thay đổi ở nhóm chứng điều trị hỗ trợ [49]. Gần đây, trong một nghiên cứu mở ngẫu nhiên trên 90 BN bệnh thận IgA có chức năng thận bình thường, một nhóm BN sử dụng prednisone kết hợp với dipyridamole, một nhóm sử dụng dipyridamole đơn độc cùng liều. Kết quả cho thấy corticoid giảm

protein niệu một cách có ý nghĩa, nhưng không có hiệu quả trên tiên lượng thận. Tuy nhiên, tỉ lệ BN còn thấp, 2 nhóm nghiên cứu không đồng nhất về protein niệu và độ hoạt động trên MBH [50].

Cách sử dụng corticoid có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Một số nghiên cứu cho thấy corticoid liều làn sóng có hiệu quả bảo tồn chức năng thận tốt hơn hẳn so với đường uống. Điều này được cho là do tác dụng tăng nồng độ adiponectin trong máu dẫn tới tác dụng kháng viêm và chống xơ vữa, tăng nồng độ yếu tố tăng trưởng TB gan và asymmetric dimethylarginine, và khôi phục rối loạn chức năng nội mô của corticoid liều làn sóng [48], [51]. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên được thực hiện để so sánh giữa corticoid làn sóng và đường uống ở BN bệnh thận IgA.

Đã có một số nghiên cứu đánh giá hiệu quả của corticoid trên tổn thương MBH qua sinh thiết thận thực hiện trước và sau điều trị. Yoshikawa và cộng sự [52] nghiên cứu trên 78 bệnh nhi bệnh thận IgA có chức năng thận bình thường và cho thấy nhóm sử dụng prednisolone, azathioprine, heparin/warfarin và dipyridamole có tỉ lệ cầu thận có xơ hóa không thay đổi sau 2 năm điều trị nhưng tỉ lệ này tăng lên ở nhóm chỉ sử dụng heparin hoặc warfarin và dipyridamole đơn độc, tình trạng hình liềm và dính bao Bowman tương tự ở 2 nhóm. Shoji và cộng sự tiến hành 1 nghiên cứu trên người lớn có bệnh thận IgA tăng sinh lan tỏa. Kết quả là có giảm hiện tượng tăng sinh TB gian mạch, giảm tích lũy chất nền gian mạch và tạo hình liềm TB ở nhóm BN điều trị corticoid mà không có ở nhóm điều trị với chống kết tập tiểu cầu, trong khi hiện tượng xơ hóa cầu thận giảm ở nhóm điều trị corticoid và tăng ở nhóm sử dụng thuốc chống kết tập tiểu cầu [53].

Ở đối tượng BN bệnh thận IgA đã có suy thận mạn tính, nghiên cứu của tác giả Tamura và cộng sự cho thấy corticoid có tác dụng giảm protein niệu

và bảo tồn chức năng thận tốt hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không sử dụng corticoid [54]. Trong khi đó, tác giả Pozzi và cộng sự cho thấy điều trị phối hợp azathioprine với corticoid ở nhóm BN bệnh thận IgA có suy thận không làm tăng hiệu quả giảm protein niệu và bảo tồn chức năng thận so với điều trị corticoid đơn độc [55].

Như vậy, có các bằng chứng về sử dụng corticoid có thể giảm protein niệu một cách bền vững và làm chậm lại tiến triển của bệnh thận IgA tới BTMT giai đoạn cuối. Những kết quả này chủ yếu dựa trên những BN có chức năng thận bình thường hoặc chỉ giảm nhẹ. Với những BN có suy thận mạn tính, hiệu quả của corticoid chưa được chứng minh rõ ràng, mặc dù có một vài nghiên cứu gợi ý có hiệu quả.

#### **□ Sử dụng ức chế hệ renin angiotensin trong bệnh thận IgA**

Như đã đề cập ở phần trên, giảm protein niệu và giảm HA là hai mục tiêu quan trọng của bệnh thận IgA. Sử dụng ức chế hệ renin angiotensin bằng chất ƯCMC hoặc ƯCTT angiotensin II có chỉ định điều trị đặc hiệu cho bệnh thận IgA, đặc biệt khi có tăng HA và protein niệu. Cả hai thuốc ƯCMC và ƯCTT angiotensin II đều có những tác dụng tích cực và mặt hạn chế và chưa có chứng minh thuốc nào ưu việt hơn trong điều trị bệnh thận IgA. Sự phối hợp hai thuốc này có ưu điểm là vượt qua hạn chế của từng thuốc, tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu chứng minh được lợi điểm của sự phối hợp này.

Có rất nhiều nghiên cứu về tác dụng của thuốc ức chế hệ renin angiotensin trên bệnh thận IgA. Tác giả Dillon tiến hành một nghiên cứu phân tích gộp với 237 BN bệnh thận IgA điều trị với thuốc ƯCMC đã đi đến một kết luận rằng hiệu quả giảm protein niệu của thuốc là rõ ràng trong khi hiệu quả bảo vệ thận chưa được chứng minh [56]. Nghiên cứu của Praga và cộng sự ở BN bệnh thận IgA với thời gian theo dõi 8 năm, cho thấy hiệu quả của ƯCMC hơn hẳn so với nhóm dùng giả dược đối với giảm protein niệu và bảo

tồn chức năng thận [57]. Một nghiên cứu của Coppo và cộng sự ở BN bệnh thận IgA có protein niệu từ 1-3,5g/ngày với thời gian theo dõi trung bình 38 tháng cho thấy UCMC làm chậm lại quá trình tiến triển suy thận và giảm protein niệu so với nhóm chứng [58].

Một nghiên cứu của Park và cộng sự cho thấy UCTT angiotensin II có hiệu quả trong giảm protein niệu tốt hơn hẳn so với nhóm chẹn Calci trong bệnh thận IgA, mặc dù hiệu quả kiểm soát HA tương tự như nhau [59]. Thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng của Li và cộng sự đã chứng minh rằng UCTT angiotensin II giảm có ý nghĩa protein niệu và làm chậm lại quá trình suy thận ở BN bệnh thận IgA sau khi đã điều chỉnh các yếu tố liên quan nhất là tăng HA [60].

Phối hợp hai thuốc UCMC và UCTT angiotensin II trong điều trị bệnh thận IgA được gợi ý là có hiệu quả giảm protein niệu tốt hơn so với điều trị đơn độc, hiệu quả này độc lập với hiệu quả hạ áp [61], [62]. Tuy nhiên chưa có các nghiên cứu đầy đủ đặc biệt là trên đối tượng bệnh thận IgA có suy thận.

Một số yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng với thuốc ức chế thụ thể angiotensin trong bệnh thận IgA. Hạn chế muối giúp kiểm soát HA và hạn chế thoát protein niệu do đó làm tăng tác dụng của thuốc ức chế thụ thể angiotensin. Đáp ứng của mỗi cá thể với ức chế hệ renin - angiotensin là khác nhau, điều này có thể do các yếu tố di truyền quyết định. Mối liên quan giữa tính đa dạng của gen UCMC và tiên lượng của bệnh thận IgA đã được nhiều nghiên cứu nhưng chưa đi đến kết luận, do sự khác nhau trong các quần thể nghiên cứu, phương pháp xác định gen và phân tích số liệu. Không có kết quả nào khẳng định về giá trị tiên lượng của tính đa hình thái của gen UCMC hoặc UCTT angiotensin cho hiệu quả của điều trị ức chế angiotensin. Tuy nhiên, tính đa hình thái của angiotensinogen có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của UCMC hoặc UCTT angiotensin trên tiên lượng thận của BN bệnh thận IgA [63].

### □ **Sử dụng thuốc ức chế MD trong bệnh thận IgA**

Tổng hợp phân tử IgA bất thường, phản ứng sinh các kháng thể nội sinh để đáp ứng với sự có mặt của các phân tử bất thường này, sự tạo thành các phức hợp MD lưu hành trong máu, lắng đọng các phức hợp MD trong cầu thận và khởi phát các quá trình viêm là cơ chế chủ chốt trong bệnh sinh của bệnh thận IgA, là cơ sở khoa học để sử dụng các tác nhân MD trong điều trị bệnh thận IgA.

#### ➤ **Cyclophosphamide kết hợp với corticosteroid**

Bằng chứng về steroid liều lãn sóng tĩnh mạch hoặc cyclophosphamid uống làm chậm lại tốc độ tiến triển của bệnh thận IgA đã được chứng minh bởi một số nhóm nghiên cứu trên thế giới.

Năm 2002, Ballardie và cộng sự đã công bố một nghiên cứu trên 38 BN bệnh thận IgA có tiến triển mất chức năng thận, kết quả cho thấy nhóm được sử dụng prednisone và liều thấp cyclophosphamid sau đó tiếp tục bằng azathioprine có chức năng thận được bảo tồn tốt hơn so với nhóm chỉ điều trị hỗ trợ, protein niệu và HC niệu cũng giảm có ý nghĩa, thời gian theo dõi là 5 năm. Mặc dù còn nhiều hạn chế, nghiên cứu này cũng là một gợi ý về tác dụng tích cực của cyclophosphamide trên bệnh thận IgA có tiến triển mất chức năng thận [64]. Một nghiên cứu khác của Tumlin và cộng sự trên 12 BN bệnh thận IgA có tổn thương tăng sinh hình liềm và tiến triển bệnh trên lâm sàng, được sử dụng corticoid đường tĩnh mạch kết hợp cyclophosphamid tĩnh mạch. Kết quả cho thấy lợi ích của cyclophosphamid trên bệnh thận IgA có tổn thương tăng sinh hình liềm [35]. Một số nghiên cứu khác cũng gợi ý lợi ích của cyclophosphamid trên bệnh thận IgA có tiến triển trên mô bệnh học [65], [66].

Nhìn chung, những nghiên cứu này gợi ý rằng điều trị phối hợp cyclophosphamid và steroid có thể có lợi trong BN bệnh thận IgA có nguy cơ

cao suy thận, với tiến triển suy giảm MLCT và hoặc tổn thương hình liềm. Hiện tại, sử dụng cyclophosphamid thời gian ngắn và corticosteroid cho BN bệnh thận IgA có tổn thương hình liềm hoặc viêm cầu thận tiến triển nhanh là hợp lý. Tuy nhiên, cần các bằng chứng thuyết phục hơn từ những nghiên cứu với số lượng BN đủ hơn để phác đồ này được chấp nhận một cách rộng rãi.

#### ➤ **Cyclosporin**

Cyclosporin thường không sử dụng trong điều trị bệnh thận IgA. Lai và cộng sự [67] thực hiện một nghiên cứu tiên cứu ngẫu nhiên mù đơn trên 19 BN bệnh thận IgA có protein niệu > 1,5g/ngày. BN được điều trị cyclosporine có giảm đáng kể protein niệu, nồng độ IgA máu và tăng albumin máu so với nhóm chứng. Tuy nhiên, chức năng thận có giảm thoáng qua trong thời gian điều trị mặc dù nồng độ thuốc nằm trong giới hạn cho phép. Các tác giả không khuyến cáo sử dụng cyclosporine trong bệnh thận IgA do chưa có nhiều nghiên cứu chứng minh lợi ích của thuốc trong khi thuốc có tác dụng độc trên thận.

#### ➤ **Azathioprin**

Tác dụng của azathioprin trên bệnh thận IgA vẫn còn đang tranh cãi. Nghiên cứu của Harmankaya và cộng sự thực hiện trên 43 BN bệnh thận IgA có chức năng thận còn tốt, với thời gian theo dõi 60 tháng và sinh thiết thận trước và sau điều trị. Kết quả cho thấy nhóm sử dụng prednisolon kết hợp với azathioprin có phòng ngừa tiến triển của tổn thương thận và cải thiện đặc điểm trên mô bệnh học tốt hơn so với nhóm điều trị không đặc hiệu [68]. Tuy nhiên để chứng minh vai trò độc lập của azathioprin trên bệnh thận IgA, tác giả Pozzi và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên có đối chứng trên 207 BN bệnh thận IgA có creatinine  $\leq$  2,0 mg/dl và protein niệu  $\geq$  1,0 g/ngày. Kết quả của nghiên cứu đã cho thấy điều trị corticoid phối hợp với azathioprin không có hiệu quả hơn trên giảm protein niệu và cải thiện chức năng thận so với điều trị corticoid đơn độc. Nói cách khác, việc thêm



azathioprin không có lợi mà còn làm tăng thêm tác dụng phụ ở BN bệnh thận IgA [69]. Một nghiên cứu khác trên 80 trẻ em mới được chẩn đoán bệnh thận IgA đã so sánh hiệu quả của phối hợp prednisolone, azathioprine, warfarin và dipyridamole với điều trị prednisolone đơn độc [70]. Kết quả cho thấy giảm protein niệu có ý nghĩa thống kê đạt được ở cả hai nhóm, tuy nhiên tác dụng phụ nặng nề như hạ bạch cầu, glaucoma, hoại tử vô khuẩn được ghi nhận trong nhóm sử dụng phối hợp. Tóm lại từ những nghiên cứu trên, không khuyến cáo dùng azathioprine phối hợp corticosteroid trong điều trị bệnh thận IgA.

#### ➤ **Mycophenolate Mofetil**

Cho đến nay, có một số thử nghiệm lâm sàng được công bố về sử dụng MMF trên bệnh thận IgA, và chỉ thêm vào các ý kiến tranh cãi hơn là đi đến đồng thuận.

Nghiên cứu ngẫu nhiên đầu tiên, công bố năm 2002 ở Trung Quốc [71], thực hiện ở Bắc Kinh trên 62 BN Trung Quốc có bệnh thận IgA nặng với tổn thương mô bệnh học grade IV và V theo thang điểm Lee và protein niệu > 2g/ngày. So sánh nhóm được sử dụng MMF với nhóm dùng prednisolon uống trong 12 tháng, nhóm sử dụng MMF có protein niệu và lipid máu cải thiện rõ rệt so với nhóm sử dụng prednisolon. Năm 2004 Maes và cộng sự [72] công bố kết quả nghiên cứu trên 34 BN bệnh thận IgA có suy thận, cả hai nhóm này đều được điều trị UCMC angiotensin và hạn chế muối, sau đó được chia thành 2 nhóm hoặc sử dụng 2g MMF hoặc giả dược. Sau 3 năm theo dõi, độ thanh thải inulin và protein niệu không khác nhau giữa hai nhóm. Trong khi đó nghiên cứu của Tang và cộng sự cho thấy MMF có hiệu quả giảm protein niệu và duy trì mức giảm này ở nhóm sử dụng MMF hơn hẳn so với nhóm dùng UCMC [73]. Cũng cho kết quả khả quan là nghiên cứu của Rasche và cộng sự khi ghi nhận MMF bảo tồn chức năng thận và làm giảm protein niệu ở BN bệnh thận IgA tiến triển sau khi đã thất bại với cyclophosphamid hoặc

steroid liều làn sóng [74].

Như vậy các nghiên cứu sử dụng MMF trên BN bệnh thận IgA cho ra các kết quả khác nhau, có thể do chủng tộc khác nhau, mức độ nặng nhẹ của các BN trong các nghiên cứu khác nhau. Còn cần nhiều các nghiên cứu để chứng minh tính hiệu quả của MMF trong bệnh thận IgA.

#### □ Các thuốc không phải ức chế MD

Hiện nay còn thiếu các bằng chứng đủ mạnh thuyết phục cho việc sử dụng các chất không phải ức chế MD cho bệnh thận IgA. Các nghiên cứu phần lớn là quy mô nhỏ, đơn trung tâm, không ngẫu nhiên và thường sử dụng nhóm chứng trong các nghiên cứu trước đó để so sánh.

##### ➤ Chống oxy hóa

Trong bệnh thận IgA, cơ sở để sử dụng chất chống oxy hóa là các phức hợp MD chứa IgA kích thích các TB gian mạch sản xuất các gốc oxy tự do trong thực nghiệm. Tuy nhiên các thực nghiệm lại cho các kết quả rất khác nhau.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trên cả người lớn và trẻ em có bệnh thận IgA cho thấy điều trị vitamin E liên quan đến giảm đáng kể protein niệu, xu hướng ổn định MLCT nhưng không có hiệu quả trên đái máu [75]. Ngược lại, một nghiên cứu nhỏ không đối chứng trên 28 BN bệnh thận IgA người lớn được điều trị 400 đơn vị vitamin E/ngày trong 6 tháng đã thất bại trong việc cải thiện protein niệu hoặc bảo tồn MLCT [76]. Như vậy, vẫn còn thiếu những bằng chứng dựa trên các nghiên cứu lớn đủ mạnh về hiệu quả của vitamin E trên BTMT cũng như trên bệnh thận IgA.

##### ➤ Chống kết tập tiểu cầu, chống đông và tiêu fibrin

Thuốc chống kết tập TC tham gia vào một số các quá trình được cho là tham gia vào cơ chế bệnh sinh của tổn thương cầu thận bao gồm giải phóng các trung gian hóa học và ức chế các TB gian mạch tăng sinh [77]. Đông máu trong cầu thận hoặc là thông qua hoạt hóa tại chỗ các yếu tố đông máu hoặc giảm loại bỏ bởi hệ thống tiêu fibrin, được cho là một trong các yếu tố gây ra

tổn thương cầu thận trong bệnh thận IgA [78], [79].

Một số nghiên cứu cho các kết quả khác nhau. Một nghiên cứu ở nhóm Nghiên Cứu Điều Trị Bệnh thận IgA Trẻ Em Nhật Bản đã thất bại trong việc chứng minh bất cứ một hiệu quả nào (giảm protein niệu, giảm nồng độ IgA máu, lắng đọng IgA gian mạch, và giảm nguy cơ xơ hóa cầu thận) sau 2 năm điều trị với heparin-warfarin và dipyridamole [52]. Sử dụng chống kết tập tiểu cầu đơn độc cũng thất bại trong giảm tiến triển của bệnh thận IgA sau 3 năm điều trị [80]. Trong một nghiên cứu trên người Australia theo dõi 2 năm với điều trị dipyridamole và warfarin, đã đạt được hiệu quả giảm protein niệu nhưng không có hiệu quả trên bảo tồn chức năng thận. Tuy nhiên BN đồng thời cũng được sử dụng đồng thời cyclophosphamid nên khó đánh giá hiệu quả độc lập của các thuốc [81].

Tóm lại, các nghiên cứu về sử dụng dipyridamole, aspirin, trimetazidine và dilazepam trong điều trị bệnh thận IgA gợi ý có hiệu quả trong giảm protein niệu và bảo tồn chức năng thận. Tuy nhiên, các nghiên cứu đều chưa có giá trị cao do lượng BN ít, thời gian theo dõi chưa đủ dài, mỗi nghiên cứu đều sử dụng đồng thời nhiều thuốc nên khó đánh giá hiệu quả của thuốc chống kết tập tiểu cầu và các thuốc chống đông đơn độc trong điều trị bệnh thận IgA.

#### ➤ **Dầu cá**

Sử dụng dầu cá trong điều trị bệnh thận IgA dựa trên các số liệu thực nghiệm gợi ý rằng acid béo không no omega 3 có thể hạn chế tổn thương thận theo cơ chế MD. Hai loại chính acid béo không no omega 3 là eicosapentanoic acid và docosahexanoic acid. Những acid béo omega 3 này cạnh tranh với arachidonic acid để sản xuất trienoic eicosanoids là chất mà có thể làm chậm lại tiến triển của bệnh [82].

Các nghiên cứu sử dụng dầu cá trên BN bệnh thận IgA cho những kết quả khác nhau. Có những nghiên cứu chứng minh được lợi ích của dầu cá

trong bảo vệ thận, làm chậm lại mức độ giảm MLCT [83], [84]. Trong khi đó một số nghiên cứu khác đã thất bại trong việc chứng minh lợi ích của dùng dầu cá trong cải thiện tiên lượng bệnh thận IgA [85], [86].

Mặc dù chưa có nhiều bằng chứng chứng minh lợi ích của sử dụng dầu cá ở BN bệnh thận IgA nhưng dầu cá vẫn được sử dụng tương đối phổ biến do tính an toàn.

### ❑ **Cắt amydal**

Hiệu quả của cắt amydal trong bệnh thận IgA vẫn còn đang tranh cãi. Nhiều nghiên cứu cho thấy hiệu quả của cắt amydal trên thoái lui bệnh trên lâm sàng ở BN bệnh thận IgA. Phần lớn những nghiên cứu này lựa chọn bệnh ở giai đoạn sớm, loại trừ các BN có tiên lượng không thuận lợi, và thời gian theo dõi thường ít hơn 5 năm [87], [88]. Một số nghiên cứu theo dõi thời gian dài cho thấy nhóm cắt amydal có tỉ lệ thận sống sót sau 10 năm cao hơn so với nhóm không cắt amydal [89]. Trong khi đó, một số nghiên cứu cho thấy cắt amydal không có hiệu quả giảm nguy cơ tiến triển về BTMT giai đoạn cuối [90].

Phối hợp cắt amydal và corticoid liều làn sóng cho bệnh thận IgA cũng là một lựa chọn đang còn tranh cãi. Một vài nghiên cứu cho thấy phối hợp cắt amydal và corticoid làn sóng duy trì được lui bệnh lâu hơn, giảm tỉ lệ tái phát bệnh so với corticoid đơn độc [91], [92], thậm chí cả khi BN đã ở giai đoạn tiến triển nhưng creatinine máu còn < 2mg/dl [93].

Do vậy, chỉ định cắt amydal ở BN bệnh thận IgA vẫn còn tranh cãi. Cũng cần quan tâm đến giai đoạn tiến triển trên lâm sàng và điểm mô bệnh học trước khi quyết định cắt amydal, bởi vì khi giai đoạn bệnh tiến triển muộn và các đặc điểm mô bệnh học nặng thì cắt amydal không còn hiệu quả ngay cả khi có phối hợp corticoid [51].

#### **1.1.7. Tiên lượng bệnh thận IgA**

Trước kia bệnh thận IgA được cho là lành tính. Tuy nhiên nhiều nghiên cứu theo dõi dọc trong nhiều năm đã cho thấy bệnh thận IgA không lành tính như các

quan điểm trước kia.

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng thận trong bệnh thận IgA. Giới nam, có tăng HA, mức độ đái máu nhẹ nhưng dai dẳng, tăng protein niệu kéo dài, trụ hyaline tồn tại dai dẳng, MLCT giảm ngay từ khi bắt đầu xuất hiện bệnh là các yếu tố tiên lượng xấu. Các đặc điểm mô bệnh học như xơ hóa ổ và xơ hóa toàn bộ cầu thận, dính bao Bowman, tổn thương hình liềm, các tổn thương ống kẽ thận như tổn thương teo ống thận, tổ chức kẽ có xâm nhập viêm của đại thực bào và tế bào lympho T, xơ hóa tổ chức kẽ là các yếu tố tiên lượng xấu. Lắng đọng IgA và C3 trong gian mạch cầu thận, cũng như sự lan rộng của những lắng đọng này ở thành mao mạch cầu thận có tương quan với tiến triển của bệnh. Lắng đọng IgM ở gian mạch và mao mạch cũng là yếu tố tiên lượng xấu của thận, có thể một phần do sự kết hợp của nó với tổn thương xơ hóa trong cầu thận [94].

Bên cạnh các yếu tố lâm sàng và mô bệnh học, các yếu tố di truyền cũng góp phần vào tiên lượng bệnh thận IgA. Một số nghiên cứu ghi nhận các biến thể gen có liên quan với tiến triển của bệnh thận IgA như các gen qui định hệ thống MD như FCGR3B, CD16b; FcγRIIIb, FCGR2A, CD14; gen mã hóa cytokine như: TNF, IL10, IL4, TGFβ1, CCL2; các phân tử dính như SELE 44, SELL 44; các gen qui định hệ thống renin angiotensin như ACE, AGT; một số gen khác như SCGB1A1, PON1, NPHS1, NPHS2, VEGFA... Điều này gợi ý một số biến thể di truyền có thể có thể gây ra tiến triển bệnh nhanh hơn [11]. Hơn nữa, có một số bằng chứng về biến thể của men chuyển angiotensin 1 và angiotensinogen ảnh hưởng đến đáp ứng với UCMC và/hoặc Ứ thụ thể angiotensin của bệnh thận IgA, qua đó ảnh hưởng tới tiến triển của bệnh [11].

Bệnh thận IgA tiến triển âm thầm do đó đòi hỏi thời gian theo dõi dài để đánh giá tiên lượng của bệnh. Không có nhiều các nghiên cứu theo dõi tiên lượng bệnh thận IgA sau nhiều năm và kết quả đôi khi không thống nhất do bệnh thận IgA là hậu quả của nhiều yếu tố môi trường, di truyền đan xen hỗn hợp. Phần lớn

các nghiên cứu đều cho rằng protein niệu cao, đặc điểm mô bệnh học có xơ hóa cầu thận là những yếu tố tiên lượng nặng. Tuy nhiên, một nghiên cứu ở Nhật Bản cho thấy những BN bệnh thận IgA mặc dù ban đầu có biểu hiện protein niệu < 0,5g/ngày và mô bệnh học không nặng nề, sau 30 năm tỉ lệ sống còn của thận chỉ có 62,5% [28]. Một nghiên cứu trên 1364 BN bệnh thận IgA ở Hàn Quốc cho thấy BN bệnh thận IgA có chức năng thận bảo tồn tốt, HA bình thường và protein niệu < 1g/ngày có tỉ lệ sống sót ngang bằng với quần thể dân số chung [95].

Tiến triển lâu dài của bệnh thận IgA liệu có phụ thuộc vào phương thức điều trị, thời gian bắt đầu điều trị vẫn còn nhiều tranh cãi. Trong nghiên cứu trên 1364 BN bệnh thận IgA ở Hàn Quốc, tỉ lệ sống sót sau 10 và 20 năm lần lượt là 79,8% và 66,9%. Tuy nhiên nghiên cứu này gợi ý điều trị không thay đổi đáng kể tiên lượng sống còn của BN bệnh thận IgA [95]. Trong khi đó, khảo sát các BN được chẩn đoán bệnh thận IgA giai đoạn từ 1974-1991 và giai đoạn từ 1992-2011 thì thấy tỉ lệ sống còn của thận ở giai đoạn sau này tốt hơn hẳn (75,2% so với 59%) khẳng định giá trị của điều trị lên tiên lượng thận [28]. Hơn nữa, một nghiên cứu khác còn chỉ ra hiệu quả rõ rệt của điều trị corticoid kết hợp cắt amygdal ngăn ngừa tiến triển đến BTMT giai đoạn cuối trên 119 BN bệnh thận IgA [51].

Tóm lại tiên lượng bệnh thận IgA phụ thuộc vào nhiều yếu tố đan xen phức tạp và còn cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để làm sáng tỏ vấn đề này..

## **1.2. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU BỆNH THẬN IgA**

### **1.2.1. Tình hình nghiên cứu bệnh thận IgA trên thế giới**

Bệnh thận IgA được phát hiện đầu tiên bởi hai nhà giải phẫu bệnh là Berger và Hinglais vào năm 1868. Từ đó đến nay, đã có rất nhiều nghiên cứu trên thế giới về chẩn đoán và điều trị bệnh thận IgA.

Các nghiên cứu về chẩn đoán bệnh thận IgA đang cố gắng tìm kiếm những biomarker để chẩn đoán sớm bệnh thận IgA. Một số nghiên cứu gợi ý rằng trên bệnh nhân có đồng thời tăng IgA máu, tăng tỉ lệ IgA/C3 máu, protein niệu và HC niệu thì cần nghĩ tới chẩn đoán bệnh thận IgA [96], [97].

Một số nghiên cứu đề cập tới vai trò của xét nghiệm định lượng IgA1 thiếu hụt galactose trong chẩn đoán bệnh thận IgA. Như trình bày ở phần trên, IgA1 thiếu hụt galactose đóng vai trò chủ yếu trong cơ chế bệnh sinh của bệnh thận IgA, do đó nhiều nghiên cứu hi vọng tìm thấy vai trò của xét nghiệm này như một marker sinh học để chẩn đoán bệnh thận IgA. Nghiên cứu của tác giả Zhao và cộng sự đã chỉ ra xét nghiệm định lượng IgA1 thiếu hụt galactose tăng lên ở nhóm bệnh thận IgA so với nhóm chứng, đồng thời tăng nồng độ chất này còn liên quan đến tiến triển xấu của bệnh thận IgA [98]. Nghiên cứu của tác giả Jiang và cộng sự tìm ra nồng độ IgA1 thiếu hụt galactose tăng lên ở 87,5% số trường hợp mắc bệnh thận IgA và tăng hơn so với nhóm chứng, và độ đặc hiệu của xét nghiệm này là 83,3% và giá trị tiên lượng là 92,6% [99]. Cũng tương tự như vậy, tác giả Moldoveanu và cộng sự đã ghi nhận trong số 150 bệnh nhân bệnh thận IgA, có tới 117 bệnh nhân có nồng độ IgA1 thiếu hụt galactose cao hơn so với nhóm chứng, thể hiện vai trò của chất này trong chẩn đoán bệnh thận IgA [100]. Tuy nhiên các nghiên cứu mới chỉ dựa trên một số lượng nhỏ bệnh nhân, còn cần nhiều nghiên cứu tiếp theo để khẳng định giá trị chẩn đoán của xét nghiệm này.

Cho đến nay, mô bệnh học vẫn giữ vai trò quyết định, là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán bệnh thận IgA. Nếu như mô tả mô bệnh học khá đơn giản vào năm 1868 như thấy lắng đọng IgA ở gian mạch, tăng sinh các tế bào gian mạch và tổn thương ở dạng cục bộ thì cho đến nay, các nhà giải phẫu bệnh đã đạt được các bước tiến lớn với rất nhiều các nghiên cứu. Một thay đổi lớn phải kể đến trong các nghiên cứu về giải phẫu bệnh trên bệnh thận IgA là ra đời nhiều phân loại đa dạng với các giá trị về tiên lượng cũng như mối liên quan với các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng. Phân loại Lee ra đời năm 1982, sửa đổi năm 2005, có một số hạn chế như sử dụng thuật ngữ chưa rõ ràng, khó ứng dụng trong thực hành lâm sàng nên ít được sử dụng [26]. Phân

loại Haas ra đời 1997, được áp dụng tương đối rộng rãi trước kia và cho đến nay vẫn được áp dụng. Nhược điểm của phân loại này là không chú ý tới tổn thương ống kẽ thận, đây là tổn thương quan trọng tương đương tổn thương cầu thận và qua nhiều nghiên cứu đã chứng minh có liên quan chặt chẽ đến tiên lượng thận [29]. Phân loại hiện nay được áp dụng rộng rãi và đạt được nhiều đồng thuận của các nhà giải phẫu bệnh và thận học, cũng như dễ áp dụng trong thực hành lâm sàng là phân loại Oxford [37].

Nếu như về chẩn đoán và tiên lượng của bệnh thận IgA đã đạt được nhiều bước tiến lớn thì về mặt điều trị, cho đến nay chưa đưa ra được một điều trị thống nhất trên toàn thế giới.

Các nghiên cứu về vai trò của UCMC/UCTT angiotensin II phần lớn đều đạt được sự thống nhất về tác dụng cải thiện protein niệu và chức năng thận của những thuốc này trong bệnh thận IgA. Cheng Jianghua và cộng sự thực hiện một nghiên cứu phân tích gộp dựa trên 11 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng đã ghi nhận hiệu quả tuyệt vời của UCMC phối hợp UCTT angiotensin II trên giảm protein niệu và bảo vệ chức năng thận [101]. Nghiên cứu của Genyang Cheng và cộng sự cho thấy phối hợp Valsartan với Clopidogrel và/hoặc Leflunomide có hiệu quả hơn so với dùng Valsartan đơn độc trong giảm protein niệu và bảo vệ chức năng thận [102].

Trong khi đó, điều trị corticoid trong bệnh thận IgA luôn đem lại những tranh cãi. Hiện chưa có thống nhất về liều lượng, thời gian và cách dùng corticoid trong bệnh thận IgA. Một nghiên cứu phân tích gộp dựa trên 9 thử nghiệm lâm sàng cho thấy corticoid liều cao thời gian ngắn có hiệu quả tương đối trong bảo vệ chức năng thận và giảm protein niệu, trong khi corticoid liều thấp và thời gian dài thì không có hiệu quả [103]. Một nghiên cứu khác của tác giả Yanhong Yuan và cộng sự cho thấy điều trị corticoid không làm giảm tỉ lệ tái phát cũng như tiến triển của bệnh thận IgA [104]. Trong khi đó, nhiều



ngiên cứu thể hiện lợi ích của sử dụng corticoid trên bảo vệ chức năng thận và giảm protein niệu trong bệnh thận IgA. Nghiên cứu phân tích gộp dựa trên 15 thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy điều trị corticoid trong bệnh thận IgA có tác dụng giảm protein niệu và giảm tiến triển về BTMT giai đoạn cuối, trong đó sử dụng kéo dài có hiệu quả hơn so với thời gian ngắn [105]. Tương tự như vậy, kết quả của tác giả Manno và cộng sự cũng cho thấy hiệu quả của corticoid trong phòng ngừa tiến triển của bệnh thận IgA [106].

Vai trò của ức chế miễn dịch trong bệnh thận IgA đã có nhiều nghiên cứu, tuy nhiên đến nay chưa có nghiên cứu nào cho thấy tác dụng bảo vệ thận của các thuốc này. Do đó, sử dụng ức chế miễn dịch vẫn còn đang gây tranh cãi và chưa có khuyến cáo sử dụng cho bệnh thận IgA [66], [107].

### **1.2.2. Nghiên cứu trong nước**

Ở Việt Nam đã có một số nghiên cứu về bệnh cầu thận. Năm 2013 nghiên cứu của Đinh Thị Kim Dung và cộng sự can thiệp điều trị UCMC trên 450 BN viêm cầu thận mạn tính ở tỉnh Bắc Giang với thời gian theo dõi 2 năm. Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu quả của UCMC trên giảm protein niệu, nhưng MLCT cũng giảm sau 2 năm điều trị ở BN viêm cầu thận mạn. Tuy nhiên trong nghiên cứu này, các BN viêm cầu thận không được sinh thiết thận do đó không cho biết tỉ lệ của từng loại bệnh cầu thận trong nhóm nghiên cứu cũng như đáp ứng của từng loại bệnh cầu thận với điều trị [108].

Nghiên cứu của Lương Thị Tuyết và cộng sự năm 2016 trên 407 BN có bệnh cầu thận tại khoa Thận Tiết Niệu bệnh viện Bạch Mai có chỉ định sinh thiết thận với mục đích phân loại tổn thương mô bệnh học của các bệnh cầu thận và có đối chiếu với lâm sàng. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ viêm thận lupus cao nhất chiếm 33,4%, tỉ lệ bệnh thận IgA là 21,6% [109].

Cho đến nay, số nghiên cứu về bệnh thận IgA trên người Việt Nam chưa có nhiều. Một nghiên cứu của tác giả Huỳnh Thoại Loan trên 276 bệnh

nhi có chỉ định sinh thiết thận tìm thấy 30 bệnh nhi có bệnh thận IgA chiếm 10,86%. Nghiên cứu đã nêu lên đặc điểm của nhóm bệnh nhi bệnh thận IgA với lý do chủ yếu dẫn đến chỉ định sinh thiết thận là đái máu đại thể (chiếm 36,6%), tiếp theo là hội chứng thận hư kém đáp ứng (chiếm 33,3%). Tác giả cũng áp dụng phân loại Haas và phân loại Oxford trong mô tả tổn thương giải phẫu bệnh của nhóm bệnh nhi này. Nghiên cứu đã tiến hành theo dõi điều trị và bước đầu đưa ra những kết quả về đáp ứng với các phác đồ điều trị trên nhóm 30 bệnh nhi có bệnh thận IgA này [110].

Trên đối tượng người Việt Nam trưởng thành, hiện nay chưa có một nghiên cứu nào về bệnh thận IgA được công bố. Liệu các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học ở nhóm bệnh thận IgA được khảo sát ở bệnh viện Bạch Mai có khác với các nghiên cứu của các tác giả trên thế giới ở các đối tượng bệnh nhân có điều kiện địa lý, chủng tộc khác biệt? Tại Việt nam việc theo dõi và quản lý bệnh nhân mắc bệnh thận mạn nói chung là hết sức khó khăn do nhiều yếu tố như, địa lý, điều kiện sinh hoạt và mạng lưới y tế, đặc biệt là theo dõi chuyên khoa còn hạn chế. Bên cạnh đó sự tuân thủ của người bệnh mắc bệnh mạn tính nói chung và mắc bệnh thận mạn tính nói riêng còn rất thấp, dẫn đến những hậu quả về bệnh lý trầm trọng.

Việc lập kế hoạch theo dõi, quản lý nhóm bệnh nhân này để nhằm phát hiện những biến cố bất thường, cũng như làm chậm tiến triển của bệnh góp phần ngăn chặn hoặc làm chậm tiến triển đến BTMT giai đoạn cuối là một việc làm cần thiết mà chúng tôi mong muốn đạt được, với hi vọng theo dõi tiến triển của nhóm bệnh nhân này trong thời gian dài mà thời gian nghiên cứu sẽ là một phần đầu tiên quan trọng. Đồng thời chúng tôi cũng mong muốn áp dụng phác đồ điều trị và theo dõi kết quả đáp ứng ở các bệnh nhân này.

## Chương 2

# ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành bao gồm 504 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh cầu thận trên lâm sàng có chỉ định sinh thiết thận tại khoa Thận Tiết niệu bệnh viện Bạch Mai. Dựa trên kết quả sinh thiết thận, có 186 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh thận IgA nguyên phát, đáp ứng đủ các tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 186 bệnh nhân này.

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

➤ Cho mục tiêu 1:

- BN được chẩn đoán bệnh cầu thận trên lâm sàng: protein niệu  $\geq 0,3\text{g}/24\text{h}$ , HC niệu  $> 10/\mu\text{l}$  hoặc  $> 3\text{ HC}/1$  vi trường [111].
- Đồng ý sinh thiết thận để chẩn đoán.
- Điều trị nội trú tại khoa Thận Tiết niệu bệnh viện Bạch Mai.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

➤ Cho mục tiêu 2:

- BN được chẩn đoán bệnh thận IgA dựa vào các xét nghiệm cận lâm sàng và sinh thiết thận. Cần loại trừ BN bệnh cầu thận thứ phát do lupus, ĐTD, viêm gan B, viêm gan C... Trên bệnh phẩm sinh thiết thận nhuộm dịch huỳnh quang thấy lắng đọng ưu thế IgA ở gian mạch cầu thận (tiêu chuẩn chi tiết mô tả ở phần 2.2.5.1).
- BN đồng ý tham gia nghiên cứu theo dõi dọc trong thời gian 12 tháng.

### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ BN

- Các bệnh nhiễm trùng cấp tính
- Tăng HA không kiểm soát (>160/90)
- BN có một thận duy nhất
- Tắc nghẽn đường tiết niệu
- Rối loạn đông máu
- Thận nhỏ (< 9cm chiều dọc)
- U thận, nhiều nang thận, abscess thận hoặc viêm thận bể thận cấp
- BN không hợp tác (lơ mơ, rối loạn tâm thần)
- Những BN có số lượng cầu thận sinh thiết ít hơn 8 cầu thận [112], [113].

## 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu có can thiệp theo dõi dọc.

### 2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Thận Tiết niệu Bệnh viện Bạch Mai

Thời gian: tháng 10/2013 – 12/2016

### 2.2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

□ Cho mục tiêu 1: chúng tôi áp dụng công thức tính cỡ mẫu của một nghiên cứu mô tả để tìm tần suất bệnh:

$$n = z^2_{1-\alpha/2} p(1-p)/d^2$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu,

p: tỉ lệ bệnh thận IgA trong các bệnh cầu thận (theo một số nghiên cứu trên người châu Á như Nhật, Singapor, Trung quốc, tỉ lệ bệnh thận IgA dao động từ 30 - 45% trong số các bệnh cầu thận). Chúng tôi ước tính tỉ lệ bệnh thận IgA chiếm khoảng 30% trong các bệnh cầu thận ở Việt Nam.

$$z^2_{1-\alpha/2} = 1,96 (\alpha=0,05),$$

d là sai số biên của ước lượng và  $d = 0,05$

→ cỡ mẫu  $n = 323$ .

Trong thực tế chúng tôi sinh thiết 504 BN có bệnh cầu thận.

- Cho mục tiêu 2: chúng tôi lấy tất cả các BN được chẩn đoán bệnh thận IgA tiên phát và tiến hành theo dõi dọc.

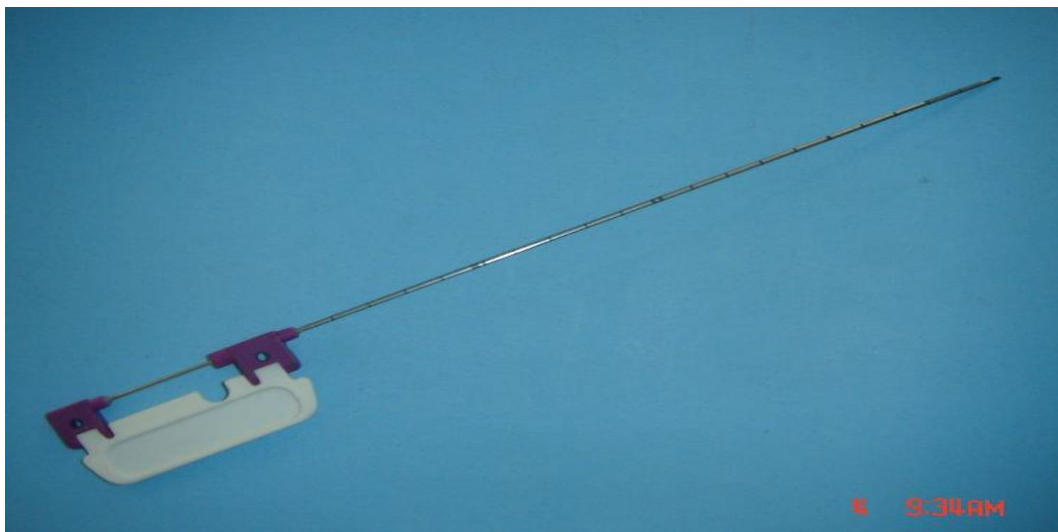
#### 2.2.4. Phương tiện nghiên cứu

- Súng sinh thiết Bard Magnum (hình 2.1)



*Hình 2.1. Súng sinh thiết*

- Kim sinh thiết Magnum MN 1620 (gauze 16 chiều dài 20 cm) (hình 2.2)



*Hình 2.2. Kim sinh thiết*

- Máy siêu âm ALOKA SSD-1100 với đầu dò Convex có tần số dao động từ 2.5 - 7.5 kHz.
- Các dụng cụ vô khuẩn: găng vô trùng, săng vô trùng, bơm kim tiêm, các dung dịch sát khuẩn.
- Hộp cấp cứu.

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

### **2.2.5.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận IgA**

Chẩn đoán bệnh thận IgA chủ yếu dựa vào mô bệnh học. Trên mô bệnh học nhuộm MDHQ thấy bắt màu IgA ở gian mạch cầu thận mức độ ưu thế hoặc đồng ưu thế với các dấu ấn miễn dịch khác (IgG, IgM, C3, C4).

Mức độ bắt màu của các dấu ấn miễn dịch IgA, IgG, IgM, C3, C4, C1q được đọc theo mức độ bộc lộ của các kháng thể bắt màu khi phản ứng. Đây là phương pháp đánh giá bán định lượng, dựa vào kinh nghiệm của nhà Giải Phẫu bệnh, dựa vào chất lượng bệnh phẩm. Mức độ bắt màu thường được chia theo thang từ 0 đến 3+, trong đó âm tính (0) tương ứng với không bắt màu trên MDHQ, vết ( $\pm$ ) tương ứng với mức độ bắt màu nghi ngờ hay rất ít, 1+ tương ứng với mức độ bắt màu nhẹ, 2+ tương ứng với mức độ bắt màu trung bình, 3+ tương ứng với mức độ bắt màu mạnh [114].

Có nhiều thang điểm và phân loại trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh thận IgA, trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng phân loại Oxford vì đạt đồng thuận cao giữa các nhà thận học và mô bệnh học, dễ sử dụng trong lâm sàng.

**Bảng 2.1. Phân loại Oxford [37]**

<b>Tổn thương</b>	<b>Định nghĩa</b>	<b>Điểm</b>
Tăng sinh gian mạch	< 4 TB gian mạch/vùng gian mạch = 0 4-5 TB gian mạch/vùng gian mạch = 1 6-7 TB gian mạch/vùng gian mạch = 2 >8 TB gian mạch/vùng gian mạch = 3 Điểm tăng sinh TB gian mạch là điểm trung bình cho tất cả các cầu thận	$M0 \leq 0.5$ $M1 > 0.5$
Xơ hóa cầu thận cục bộ	Bất kể một phần nào của cuộn mao mạch cầu thận bị xơ hóa nhưng không phải toàn bộ cầu thận xơ hóa hoặc có dính	S0: không có xơ hóa, S1: có xơ hóa
Tăng sinh TB nội mao mạch	Tăng sinh TB do tăng sinh TB trong lòng mao mạch cầu thận gây hẹp lòng mao mạch	E0: không có tăng sinh; E1: có tăng sinh
Teo ống thận/xơ tổ chức kẽ	Phần trăm của vùng vỏ thận có teo ống thận hoặc xơ tổ chức kẽ	T0:0-25%; T1: 26-50; T2 > 50%

**2.2.5.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái máu**

- Tiêu chuẩn đái máu: Có  $\geq 3$  tế bào HC /vi trường, thể hiện trong ít nhất 2 trong 3 mẫu nước tiểu được soi dưới kính hiển vi. Tuy nhiên ở bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi đếm tế bào niệu trên 1 đơn vị thể tích nước tiểu và tiêu chuẩn chẩn đoán đái máu khi HC niệu  $> 10/\mu\text{l}$  [115], [116].
- Để làm xét nghiệm chẩn đoán đái máu, yêu cầu lấy bệnh phẩm nước tiểu phải đúng cách, không nhiễm bẩn, không vi khuẩn, không mủ: BN vệ sinh sạch bộ phận sinh dục bằng nước, không dùng xà phòng, lấy nước tiểu giữa dòng để làm xét nghiệm.

- Tình trạng BN khi được lấy nước tiểu: không ở trong các tình trạng sốt, nhiễm trùng, chấn thương, hoặc không sau hoạt động thể lực mạnh, hoặc không có kinh nguyệt. Nước tiểu tươi được xét nghiệm trong vòng 2 giờ kể từ khi lấy.

#### **2.2.5.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán protein niệu:**

- Protein niệu  $\geq 0,3\text{g}/24\text{h}$  [117], [118].

#### **2.2.5.4. Tiêu chuẩn hội chứng viêm cầu thận**

- Đái máu có kèm theo hoặc không kèm theo trụ hồng cầu
- Protein niệu  $\geq 0,3\text{g}/24\text{h}$

Biểu hiện lâm sàng có thể thay đổi từ đái máu vi thể không triệu chứng cho tới hội chứng viêm thận cấp [119].

#### **2.2.5.5. Tiêu chuẩn về IgA, C3, C4, tỉ lệ IgA/C3 máu**

Nồng độ IgA máu được cho là tăng khi IgA máu  $\geq 315$  mg/dl.

Nồng độ IgA máu bình thường khi IgA máu  $< 315$  mg/dl

Tỉ lệ IgA/C3 máu tăng khi  $> 3,01$

Tỉ lệ IgA/C3 máu bình thường khi  $\leq 3,01$

Nồng độ C3 máu bình thường khi từ 0,9-1,8 g/l; tăng khi  $> 1,8\text{g}/\text{l}$ ; giảm khi  $< 0,9$  g/l.

Nồng độ C4 máu bình thường khi từ 0,1 - 0,4 g/l; tăng khi  $> 0,4$  g/l; giảm khi  $< 0,1\text{g}/\text{l}$  [96], [97].

#### **2.2.5.6. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thận hư**

- Protein niệu  $\geq 3,5\text{g}/24\text{h}$
- Albumin máu  $\leq 30$  g/l
- Protein máu  $\leq 60\text{g}/\text{l}$
- Phù
- Tăng cholesterol máu

Trong đó tiêu chuẩn tăng protein niệu, giảm albumin máu và giảm protein máu là tiêu chuẩn cần thiết, tiêu chuẩn phù và tăng cholesterol máu là không bắt buộc [120].



### 2.2.5.7. Tiêu chuẩn chẩn đoán HCTH dựa trên đáp ứng điều trị

- HCTH đáp ứng hoàn toàn được định nghĩa là không còn protein niệu (< 0,3g/ngày) sau điều trị.
- HCTH đáp ứng một phần mức I được định nghĩa là sau điều trị protein niệu còn lại ở mức  $0,3 \text{ g/ngày} \leq < 1 \text{ g/ngày}$ .
- HCTH đáp ứng một phần mức II được định nghĩa là sau điều trị protein niệu còn lại ở mức  $1 \text{ g/ngày} \leq 3,0 \text{ g/ngày}$  [120].

### 2.2.5.8. Tính mức lọc cầu thận

Mức lọc cầu thận được tính theo công thức MDRD (Modification of Diet in Renal Disease):

$$\text{MLCT (ml/phút/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Creatinine máu}/88,4)^{-1,154} \times (\text{tuổi})^{-0,203} \\ \times (0,742 \text{ nếu là nữ}) \times (1,212 \text{ nếu người Mỹ gốc Phi})$$

Creatinine máu tính theo đơn vị  $\mu\text{mol/l}$  [106].

### 2.2.5.9. Tiêu chuẩn chẩn đoán và phân độ mức độ BTMT

Ở các BN có BTMT, giai đoạn bệnh được tính dựa vào MLCT.

**Bảng 2.2. Phân loại bệnh thận mạn tính [117]**

<b>Giai đoạn</b>	<b>Mô tả</b>	<b>Mức lọc cầu thận (ml/ph/1.73m2)</b>
1	Tổn thương thận có MLCT bình thường hoặc tăng	$\geq 90$
2	Tổn thương thận có giảm nhẹ MLCT	60-89
3	Giảm trung bình MLCT	30-59
4	Giảm nặng MLCT	15-29
5	Giảm rất nặng MLCT	$< 15$

### 2.2.5.10. Tiêu chuẩn chẩn đoán và phân độ tăng huyết áp

**Bảng 2.3. Phân loại tăng HA theo hội Tim Mạch Việt Nam [121]**

Phân loại	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)
HA tối ưu	<120	<80
HA bình thường	<130	<85
HA bình thường cao	130-139	85-89
THA độ 1 (nhẹ)	140-159	90-99
THA độ 2 (trung bình)	160-179	100-109
THA độ 3 (nặng)	≥180	≥110
THA tâm thu đơn độc	≥140	<90
Tiền tăng huyết áp: Kết hợp HA bình thường và bình thường cao, nghĩa là HATT từ 120 - 139 mmHg và HATTr từ 80 - 89 mmHg.		

### 2.2.5.11. Tiêu chuẩn về phân loại chỉ số khối cơ thể (BMI)

**Bảng 2.4. Tiêu chuẩn phân loại chỉ số khối cơ thể áp dụng cho người Châu Á theo tổ chức y tế thế giới (WHO - 2004)[122]**

Phân loại	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Thiếu cân	< 18,5
Bình thường	18,5 – 22,9
Thừa cân	23,0 – 24,9
Béo phì	≥ 25

### 2.2.5.12. Tiêu chuẩn về phân loại thiếu máu

**Bảng 2.5. Phân loại thiếu máu áp dụng cho người lớn theo Tổ chức Y tế thế giới [123]**

		Hemoglobin (g/l)	
		Nam	Nữ
Không thiếu máu		$\geq 130$	$\geq 120$
Thiếu máu	Nhẹ	110 - 129	110 - 119
	Vừa	80 - 109	80 - 109
	Nặng	$< 80$	$< 80$

### 2.2.6. Các bước tiến hành

#### 2.2.6.1. Cho mục tiêu 1:

##### Khám lâm sàng

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được hỏi tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng và ghi chép vào bệnh án nghiên cứu.

**Thăm dò cận lâm sàng:** BN được làm các xét nghiệm cơ bản, xét nghiệm đặc hiệu và sinh thiết thận để chẩn đoán bệnh cầu thận bao gồm:

➤ *Xét nghiệm cơ bản:* được làm ngay khi BN nhập viện (thời điểm trước điều trị)

○ Xét nghiệm về huyết học: Công thức máu, đông máu cơ bản

○ Xét nghiệm sinh hóa máu: ure, creatinine, glucose, acid uric, men gan, điện giải đồ, protid toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, triglyceride, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol.

○ Xét nghiệm nước tiểu: Định lượng protein niệu 24h, tế bào niệu.

○ Xét nghiệm vi sinh: HIV, HBsAg, anti HCV.

○ Thăm dò chẩn đoán hình ảnh: siêu âm ổ bụng, XQ tim phổi, điện tâm đồ

○ Xét nghiệm miễn dịch: kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng DsNA, C3, C4, IgA máu.

Sau khi có các xét nghiệm chẩn đoán bệnh cầu thận và không có chống chỉ định sinh thiết, BN được sinh thiết thận.

➤ *Sinh thiết thận:*

○ Các bệnh nhân được tiến hành sinh thiết thận tại khoa Thận Tiết niệu bệnh viện Bạch Mai. Thủ thuật được thực hiện dưới hướng dẫn siêu âm, bằng súng sinh thiết Bard, kỹ thuật free hand.

○ Kiểm tra toàn trạng bệnh nhân, đo HA, nhịp thở và các chỉ số sống khác. Chỉ sinh thiết khi HA được kiểm soát tốt.

○ Kiểm tra các xét nghiệm huyết học, đông máu. Chỉ thực hiện sinh thiết khi không có rối loạn đông máu và bệnh nhân không dùng các thuốc chống đông như thuốc chống kết tập tiểu cầu và kháng vitamin K.

○ Kiểm tra lại hình ảnh siêu âm thận, chỉ sinh thiết khi thấy hình ảnh hai thận trên siêu âm.

○ Cách thức thực hiện thủ thuật:

+ Giải thích cho bệnh nhân cách tiến hành thủ thuật và đề nghị hợp tác.

+ Bệnh nhân nằm sấp trên giường, có thể để 1 cái gối dưới bụng bệnh nhân nếu bệnh nhân gày.

+ Định vị vị trí sinh thiết bằng siêu âm. Vị trí sinh thiết: ưu tiên sinh thiết cực dưới thận trái hơn so với thận phải để tránh vào nhu mô gan và TM chủ dưới.

+ Gây tê tại chỗ bằng Xylocain 2%, qua da, cơ cho tới tận vỏ thận dưới hướng dẫn siêu âm.

+ Dùng kim qua da tạo 1 đường vào trên da. Đưa kim sinh thiết một cách từ từ, qua da, cơ đi đến vỏ thận dưới hướng dẫn của siêu âm. Khi kim sinh thiết đã chạm đến vỏ thận, cố định kim, dặn bệnh nhân nín thở và bấm súng sinh thiết, rút kim và súng sinh thiết ra khỏi bệnh nhân, dặn bệnh nhân thở bình thường. Lặp lại thủ thuật sinh thiết lần thứ 2 để lấy đủ 2 mảnh nhu mô thận. Siêu âm kiểm tra thận vừa sinh thiết. Kiểm tra mạch, HA, tình trạng đau của bệnh nhân.

+ Sát trùng chỗ vừa sinh thiết và băng bằng gạc vô trùng. Băng chun vòng qua chỗ sinh thiết và qua bụng bệnh nhân.

+ Theo dõi BN sau sinh thiết: BN cần được nằm bất động tư thế nằm ngửa tại giường, theo dõi mạch, HA, nước tiểu trong thời gian 24h. Nếu BN có đái máu đại thể cần được truyền dịch để tránh tạo thành cục máu đông gây tắc nghẽn đường tiểu. Tránh vận động mạnh cũng như tránh sử dụng các thuốc chống đông trong thời gian 7 - 10 ngày [124].

○ Bệnh phẩm sinh thiết thận gồm 2 mảnh: một mảnh được cố định trong lọ thủy tinh có nắp đậy đựng 3ml Formol trung tính 10%, mảnh còn lại bảo quản trong lọ thủy tinh có nắp đậy đựng 3ml nước muối sinh lý.

○ Các mẫu sinh thiết thận được gửi ngay xuống khoa Giải Phẫu Bệnh bệnh viện Bạch Mai sau khi sinh thiết.

○ Tại khoa Giải Phẫu Bệnh:

+ Mảnh cố định Formol trung tính được cố định từ 3 - 4h rồi theo qui trình chuyển, đúc, cắt, nhuộm các phương pháp thường quy gồm H&E, PAS, bạc và Masson. Mảnh này được xử lý theo phương pháp nhuộm thông thường: tất cả các khối nên được cắt mảnh có độ dày 1 - 1,5  $\mu\text{m}$  và được tiến hành nhuộm theo phương pháp H&E, PAS, bạc Jones Methenamine và Masson Trichrome.

+ Mảnh được bảo quản trong nước muối sinh lý được cắt ngay vào ngăn đá tủ lạnh  $< 0$  độ C cho đến khi được lấy ra đã đông để nhuộm MDHQ. Mảnh này được xử lý cho phương pháp nhuộm MDHQ: bệnh phẩm sau khi được đã đông được giữ ở OCT (chất dùng để vùi bệnh phẩm trước khi cắt lạnh). Cắt lạnh 3 - 4  $\mu\text{m}$  theo thứ tự: H&E, IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q. Để khô tiêu bản trong tủ ấm  $37^{\circ}\text{C}$  từ 10 - 15 phút. Rửa PBS 2 lần mỗi lần 5 phút. Cho tiêu bản vào buồng ươm. Nhỏ dung dịch kháng thể đã pha trộn lên bề mặt tiêu bản. Cho cả buồng ươm kèm tiêu bản vào tủ ấm  $37^{\circ}\text{C}$  trong 15 - 20 phút. Rửa 3 lần PBS.

Gắn keo Mountant. Đọc tiêu bản luôn hoặc giữ trong tủ lạnh.

+ Các tiêu bản nhuộm thông thường được đọc trên kính hiển vi quang học có độ phóng đại 40, 100, 200, 400 lần. Các tiêu bản nhuộm MDHQ được đọc trên kính hiển vi huỳnh quang.

+ Kết quả được đọc bởi hai bác sỹ Giải Phẫu Bệnh và có hội chẩn với bác sỹ thận học trong một số trường hợp.

+ Các bệnh phẩm đọc trên kính hiển vi quang học có số cầu thận < 8 được loại khỏi nghiên cứu [37].

□ Các thăm dò cận lâm sàng được thực hiện tại phòng xét nghiệm của khoa Huyết Học, khoa Hóa Sinh, Trung tâm Dị ứng của bệnh viện Bạch Mai.

#### 2.2.6.2. Cho mục tiêu 2:

##### □ Lập kế hoạch quản lý bệnh nhân bệnh thận IgA

➤ Lập hồ sơ điều trị ngoại trú: Bệnh nhân bệnh thận IgA tiên phát sau khi được chẩn đoán và ra viện được lập hồ sơ điều trị ngoại trú tại khoa Thận Tiết niệu bệnh viện Bạch Mai. Hồ sơ bao gồm các phần thủ tục hành chính, tiền sử gia đình, tiền sử bản thân, 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 1 năm. Các xét nghiệm gốc của BN được giữ lại và lưu trong hồ sơ ngoại trú. Bệnh nhân được hẹn lịch khám cụ thể bởi nghiên cứu sinh.

➤ Thời gian khám lại: Do phác đồ điều trị chủ yếu dựa vào protein niệu nên chúng tôi chia BN nghiên cứu thành các nhóm dựa theo protein niệu [7], [6] và quyết định thời gian khám lại như sau:

○ **Nhóm 1:** Các bệnh nhân có protein niệu từ 0,3 - 0,99g/24h:

- Điều trị UCMC.

- Các bệnh nhân được khám và hẹn khám lại sau mỗi 3 tháng (theo KDIGO 2013) [125].

- Đánh giá các chỉ số lâm sàng: tình trạng phù, HA, nước tiểu và các chỉ số sống khác.

- Đánh giá các chỉ số xét nghiệm: ure, creatinine, đường, acid uric, men gan, protid máu toàn phần, albumin máu, protein niệu 24h. Tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng làm thêm các xét nghiệm C3, C4 và IgA máu.

- Nếu sau 6 tháng điều trị UCMC → protein niệu tiếp tục duy trì ở mức  $< 1\text{g}/24\text{h}$  → tiếp tục điều trị UCMC.

- Nếu sau 6 tháng protein niệu tăng lên  $\geq 1\text{g}/24\text{h}$  → sử dụng corticoid 6 tháng kết hợp UCMC rồi dừng corticoid, tiếp tục dùng UCMC.

- HA mục tiêu duy trì ở  $< 130/80$  mmHg với khi protein niệu  $< 1\text{g}/24\text{h}$  và  $< 125/75$  mmHg nếu protein niệu  $\geq 1\text{g}/24\text{h}$ . Có thể phối hợp các thuốc hạ HA khác (nhóm chẹn kênh Calci, chẹn beta giao cảm...) nếu cần thiết để đạt HA mục tiêu.

o**Nhóm 2:** các bệnh nhân có protein niệu  $\geq 1\text{g}/24\text{h}$  nhưng chưa điều trị UCMC (không bao gồm HCTH).

- Điều trị UCMC.

- Các bệnh nhân được khám và hẹn khám lại sau mỗi 3 tháng.

- Đánh giá các chỉ số lâm sàng: tình trạng phù, HA, nước tiểu và các chỉ số sống khác.

- Đánh giá các chỉ số xét nghiệm: ure, creatinine, đường, acid uric, men gan, protid máu toàn phần, albumin máu, protein niệu 24h. Tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng làm thêm các xét nghiệm C3, C4 và IgA máu.

- Nếu sau 6 tháng protein niệu vẫn ở mức  $\geq 1\text{g}/24\text{h}$  → sử dụng corticoid kết hợp UCMC trong 6 tháng, khám định kỳ mỗi 1 tháng → sau đó dừng corticoid, tiếp tục UCMC, khám lại sau mỗi 3 tháng.

- Nếu sau 6 tháng protein niệu xuống  $< 1\text{g}/24\text{h}$  → tiếp tục UCMC, khám lại sau mỗi 3 tháng.

- HA mục tiêu duy trì ở < 130/80 mmHg với khi protein niệu < 1g/24h và < 125/75 mmHg nếu protein niệu  $\geq$  1g/24h. Có thể phối hợp các thuốc hạ HA khác (nhóm chẹn kênh Calci, chẹn beta giao cảm...) nếu cần thiết để đạt HA mục tiêu.

o **Nhóm 3:** các bệnh nhân có protein niệu  $\geq$  1g/24h và đã dùng UCMC 6 tháng, hoặc các BN có HCTH

- Điều trị corticoid trong 6 tháng + UCMC, mỗi tháng khám định kỳ.

- Các bệnh nhân được khám và hẹn khám lại sau mỗi 1 tháng trong 6 tháng đầu tiên, sau đó mỗi 3 tháng tiếp theo.

- Đánh giá các chỉ số lâm sàng: tình trạng phù, HA, nước tiểu và các chỉ số sống khác.

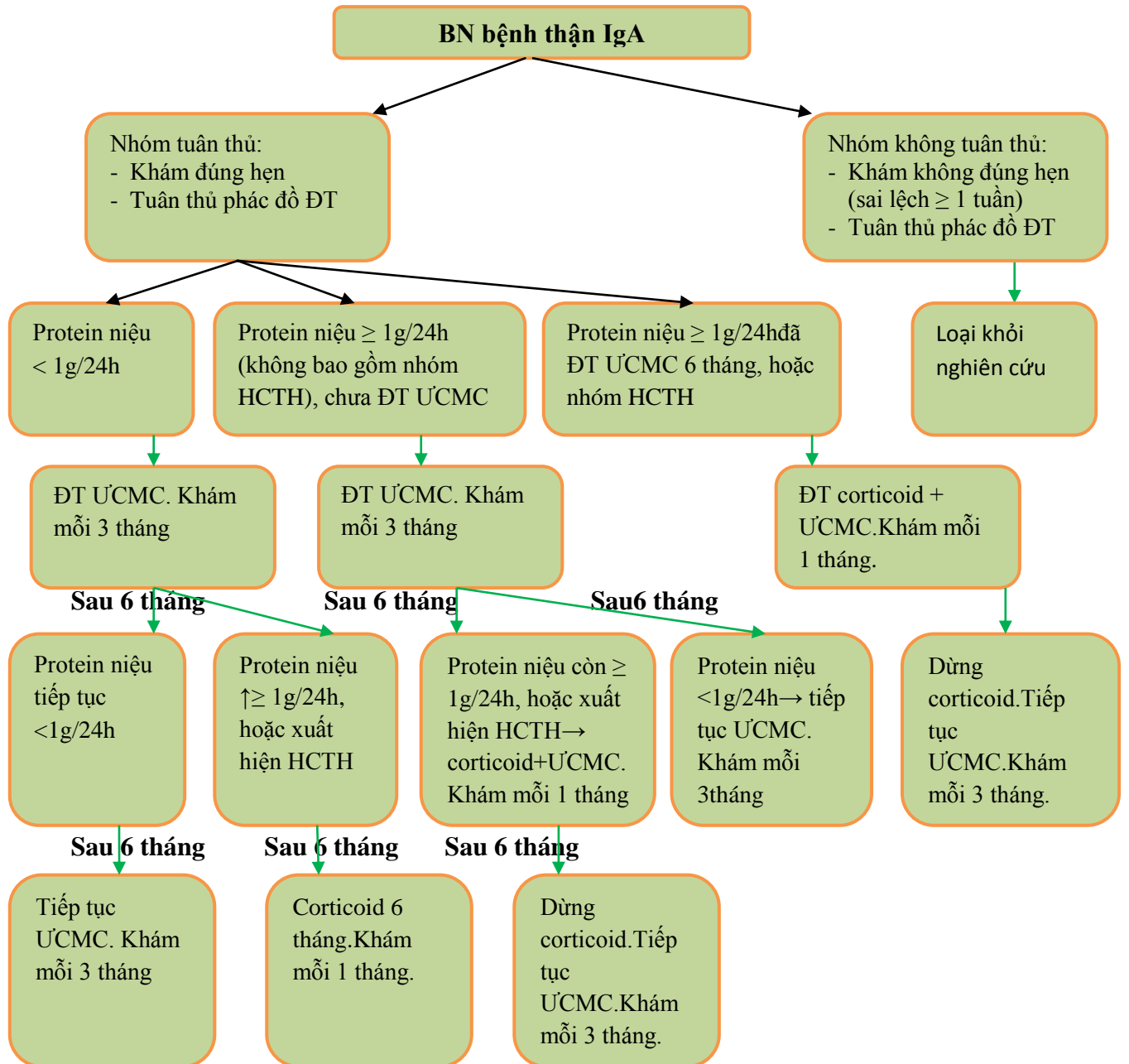
- Đặc biệt tìm kiếm trên lâm sàng các triệu chứng của biến chứng do điều trị corticoid (tình trạng nhiễm trùng cấp và mạn tính như zona, lao .. biến chứng về mắt, đái tháo đường và các biến chứng khác được liệt kê trong phần biến chứng corticoid).

- Đánh giá các chỉ số xét nghiệm: ure, creatinine, đường, acid uric, men gan, protid máu toàn phần, albumin máu, protein niệu 24h, tế bào niệu, công thức máu. Tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng làm thêm các xét nghiệm C3, C4, HbA1c và IgA máu.

- HA mục tiêu duy trì ở < 130/80 mmHg ở BN có protein niệu < 1g/24h và < 125/75 mmHg ở BN có protein niệu  $\geq$  1g/24h. Có thể phối hợp các thuốc hạ HA khác (nhóm chẹn kênh Calci, chẹn beta giao cảm...) nếu cần thiết để đạt HA mục tiêu.



➤ Sơ đồ quản lý bệnh nhân bệnh thận IgA (hình 2.3)



Hình 2.3. Sơ đồ quản lý bệnh thận iga

### □ Phác đồ điều trị:

➤ Nhóm 1: Các bệnh nhân có protein niệu từ 0,3 - 0,99g/24h

- Dùng ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II (nếu có tác dụng phụ của ức chế men chuyển). Duy trì HA ở mức < 130/80 mmHg. Ức chế men chuyển trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng Enalapril Maleate (Renitec) viên 5mg liều 5mg/ngày với tất cả các bệnh nhân bệnh thận IgA có protein niệu > 0,3g/ngày. Nếu bệnh nhân có tụt HA khi sử dụng liều 5mg/ngày, giảm liều xuống còn ½ viên Renitec 5mg/ngày.

- Những bệnh nhân không dung nạp nhóm ƯCMC → được chuyển dùng ức chế thụ thể angiotensin II (Telmisartan, biệt dược viên Micardis), liều dùng 40mg/ngày. Nếu bệnh nhân có tụt HA khi sử dụng liều 40mg/ngày, giảm liều xuống còn ½ viên Micardis 40mg/ngày.

➤ Nhóm 2: các bệnh nhân có protein niệu  $\geq 1\text{g}/24\text{h}$  nhưng chưa điều trị ƯCMC (không bao gồm HCTH)

- Dùng ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II (nếu có tác dụng phụ của ức chế men chuyển) trong thời gian 6 tháng liều lượng như nhóm 1. Duy trì HA ở mức < 130/80 mmHg.

- Nếu sau 6 tháng protein niệu vẫn ở mức  $\geq 1\text{g}/24\text{h}$  → sử dụng corticoid kết hợp ƯCMC trong 6 tháng sau đó dừng corticoid, tiếp tục ƯCMC.

- Nếu sau 6 tháng protein niệu xuống < 1g/24h → tiếp tục ƯCMC.

➤ Nhóm 3: các bệnh nhân có protein niệu  $\geq 1\text{g}/24\text{h}$  và đã dùng ƯCMC 6 tháng, hoặc các BN có HCTH: sử dụng corticoid.

- Liều corticoid chúng tôi sử dụng trong nghiên cứu tương tự trong nghiên cứu của tác giả Manno và cộng sự: Liều prednisolone 1mg/kg/ngày trong 2 tháng, sau đó giảm mỗi tháng 0,2mg/kg/ngày trong 4 tháng tiếp theo rồi ngừng [6], [106].

**□ Qui trình theo dõi: Các BN được quản lý và hẹn khám dựa theo hướng dẫn đánh giá bệnh thận mạn tính của KDOQI 2013**

- Các BN bệnh thận IgA trong nghiên cứu phần lớn có MLCT > 15ml/phút, chỉ có 1 BN có MLCT < 15ml/phút, do đó chúng tôi để tần suất khám bệnh là 3 tháng/lần [41]. Riêng các BN được sử dụng corticoid, mặc dù không có khuyến cáo cụ thể cho đối tượng BN này nhưng do khả năng nhiễm trùng cao nhất là trong điều kiện khí hậu Việt Nam nóng ẩm, chúng tôi để tần suất khám bệnh mỗi tháng một lần.

- BN được coi là tuân thủ điều trị khi đến khám đúng hẹn (thời gian khám lại không xê dịch quá 1 tuần so với lịch hẹn khám) và tuân thủ phác đồ điều trị.

### **2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU VÀ ĐẠO ĐỨC Y HỌC TRONG NGHIÊN CỨU**

#### **2.3.1. Phân tích và xử lý số liệu**

- ✓ Quản lý các số liệu bằng phần mềm Microsoft Office Excel 2007.
- ✓ Số liệu được xử lý theo thuật toán thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 16.0.
- ✓ Các đồ thị được vẽ tự động bằng phần mềm SPSS 16.0 và Microsoft Office Excel 2007
- ✓ Các thuật toán thống kê sử dụng trong nghiên cứu:

- Kiểm định phân phối chuẩn bằng kiểm định Kolmogorov - Smirnov (mẫu > 50).

- Biến liên tục: xác định giá trị trung bình ( $\bar{x}$ ), độ lệch chuẩn ( $SD$ ) với độ tin cậy 95%.

- So sánh 2 hay nhiều tỉ lệ bằng test  $\chi^2$ .

- So sánh giá trị trung bình của 2 nhóm phân phối chuẩn bằng test t không ghép cặp.

- So sánh giá trị trung bình nhiều hơn 2 nhóm phân phối chuẩn bằng test ANOVA.

- So sánh giá trị trung bình nhiều hơn 2 nhóm phân phối không chuẩn bằng test Kruskal-Wallis.

+ Tính hệ số tương quan

- .  $|r| \geq 0,7$  tương quan rất chặt chẽ.
- .  $0,5 > |r| \geq 0,3$  tương quan chặt chẽ.
- .  $0,3 > |r| \geq 0,1$  tương quan vừa
- .  $|r| < 0,1$  ít tương quan.
- .  $r (-)$  tương quan nghịch.
- .  $r (+)$  tương quan thuận.
- .  $p < 0,05$ : tương quan có ý nghĩa
- .  $p \geq 0,05$ : tương quan không ý nghĩa

+ Xác định đường thẳng hồi quy bằng phép tính hồi quy tuyến tính.

$$y = ax + b$$

Trong đó y là biến số phụ thuộc, x là biến độc lập, a và b là số tính toán theo công thức:

$$a = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum (x_i - \bar{x})^2} ; \quad b = \bar{y} - a\bar{x}$$

+ Viết phương trình logistic đa biến dựa vào thuật toán tính xác suất xuất hiện của biến nhị phân. Biểu thức:

$$\log(p/1-p) = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \varepsilon$$

p: xác suất xuất hiện của biến phụ thuộc kiểu nhị phân

$x_1, x_2, x_3$ : biến độc lập

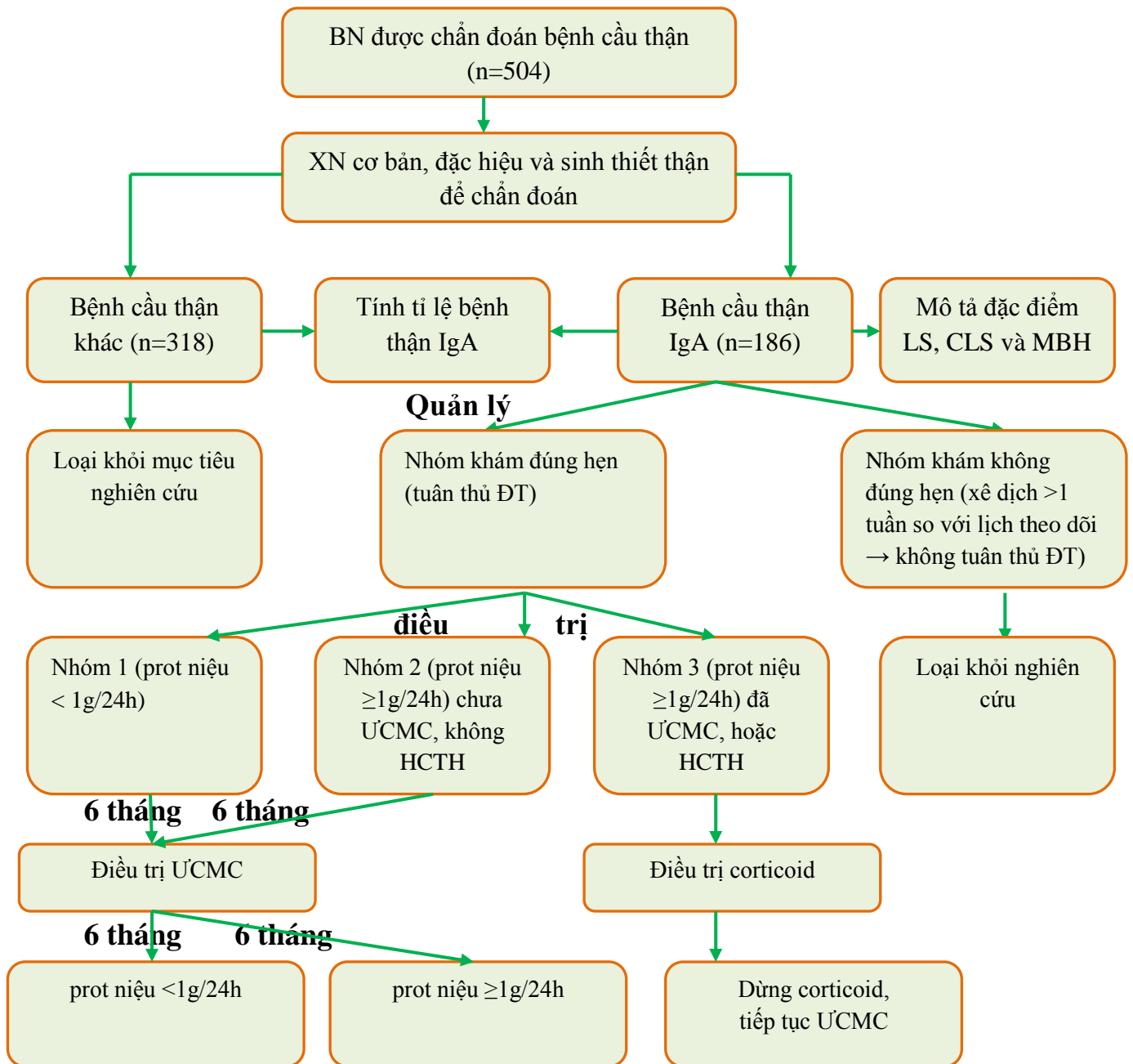
$\alpha, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \varepsilon$ : là các hằng số

### 2.3.2. Đạo đức y học trong nghiên cứu

- ✓ Nghiên cứu hoàn toàn không gây hại, không nguy hiểm cho người bệnh.
- ✓ Các đối tượng tham gia nghiên cứu đều được tư vấn đầy đủ về sự cần thiết làm các xét nghiệm thường quy, đánh giá thể lâm sàng, giai đoạn bệnh, khảo sát các biến chứng.

- ✓ Trong quá trình nghiên cứu, bệnh nhân không bị gián đoạn điều trị.
- ✓ Các kết quả thu được chỉ nhằm phục vụ cho bệnh nhân và cho nghiên cứu chứ không nhằm mục đích gì khác.

#### 2.4. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Hình 2.4. Sơ đồ nghiên cứu

## Chương 3

### KẾT QUẢ

Chúng tôi tiến hành sinh thiết 504 BN được chẩn đoán bệnh lý cầu thận trên lâm sàng, có chỉ định sinh thiết thận tại khoa Thận Tiết Niệu bệnh viện Bạch Mai từ 9/2014-12/2016, trong đó có 186 BN được chẩn đoán bệnh thận IgA. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên nhóm BN bệnh thận IgA này.

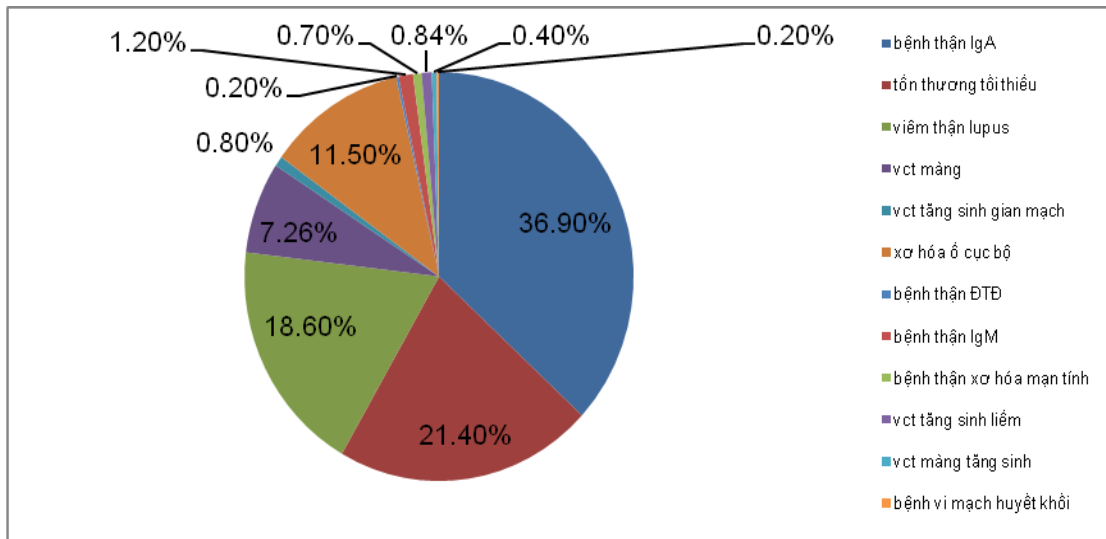
#### 3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG NHÓM NGHIÊN CỨU

*Bảng 3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu*

	Nhóm bệnh cầu thận chung (n=504)	Nhóm bệnh cầu thận không IgA (n = 318)	Nhóm bệnh thận IgA (n = 186)	p
Tuổi TB	30,37 ± 9,54 (min 16,max 59)	31,33 ± 10,35 (min 16, max 59)	28,73 ± 7,75 (min 16, max 56)	> 0,05
Nam	218 (43,25%)	129 (40,6%)	89 (47,85%)	> 0,05
Nữ	286 (56,75%)	189 (59,4%)	97 (52,15 %)	> 0,05
BMI	21,05 ± 2,68	21,09 ± 2,73	20,97 ± 2,62	> 0,05
Ure (mmol/l)	7,96 ± 5,64	8,97 ± 6,43	6,26 ± 3,45	< 0,05
Creatinine (μmol/l)	112,92 ± 82,99	115,01 ± 88,73	104,28 ± 47,57	> 0,05
MLCT (ml/ph)	77,19 ± 26,50	77,78 ± 31,72	78,30 ± 26,13	> 0,05
Protein toàn phần máu (g/l)	58,49 ± 12,31	53,89 ± 11,64	65,85 ± 9,38	< 0,05
Albumin máu (g/l)	29,44 ± 9,13	25,80 ± 8,42	46,90 ± 35,30	< 0,05
Protein niệu (g/24h)	5,56 ± 8,13	7,15 ± 9,40	2,86 ± 4,13	< 0,05
HC niệu/VT	13,43 ± 25,60	12,00 ± 26,73	132,60 ± 29,31	< 0,05
HC niệu/μl	250,53 ± 628,07	236,40 ± 714,98	3189,00 ± 256,68	< 0,05

**Nhận xét:** nhóm bệnh thận IgA có protein máu và albumin máu cao hơn, protein niệu 24h thấp hơn, HC niệu cao hơn so với nhóm bệnh cầu thận không IgA, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.2. TỈ LỆ BỆNH NHÂN BỆNH THẬN IgA



**Biểu đồ 3.1. Phân bố BN theo kết quả mô bệnh học sinh thiết thận**

**Nhận xét:** tại thời điểm sinh thiết, nhóm bệnh thận IgA chiếm tỉ lệ cao nhất (36,90%), tiếp theo là bệnh tổn thương tối thiểu (21,40%) và viêm thận lupus (18,60%). Thấp nhất là bệnh thận ĐTD và bệnh vi mạch huyết khối (0,20%).

### 3.3. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM BỆNH THẬN IGA: TUỔI, GIỚI, BMI

**Bảng 3.2. Đặc điểm tuổi, giới nhóm bệnh thận IgA**

Giới	Nam	Nữ	Chung	p
Số ca (tỉ lệ)	89 (47,85%)	97 (52,15 %)	186 (100%)	> 0,05
Tuổi TB	27,29± 7,22	30,05±8,02	28,73 ± 7,75 (min 16, max 56)	> 0,05

**Nhận xét:** Nhóm bệnh thận IgA có tuổi trẻ. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ giữa nam và nữ cũng như tuổi nhóm nam và nhóm nữ.

**Bảng 3.3. Đặc điểm chỉ số khối cơ thể (BMI)**

	Số ca	Tỉ lệ
Gày (< 18,5)	32	17,20%
Bình thường (18,5 tới < 25)	139	74,73%
Thừa cân ( $\geq 25$ )	15	8,07%
Tổng	186	100%
Trung bình	$20,97 \pm 2,62$	

**Nhận xét:** Đa số nhóm bệnh thận IgA có BMI ở mức bình thường

### 3.4. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG – CẬN LÂM SÀNG

#### 3.4.1. Đặc điểm lâm sàng

**Bảng 3.4. Đặc điểm về tiền sử gia đình mắc bệnh cầu thận.**

Tiền sử gia đình mắc bệnh thận	Số ca	Tỉ lệ
Có	16	8,60 %
Không	170	91,40 %
Tổng	186	100%

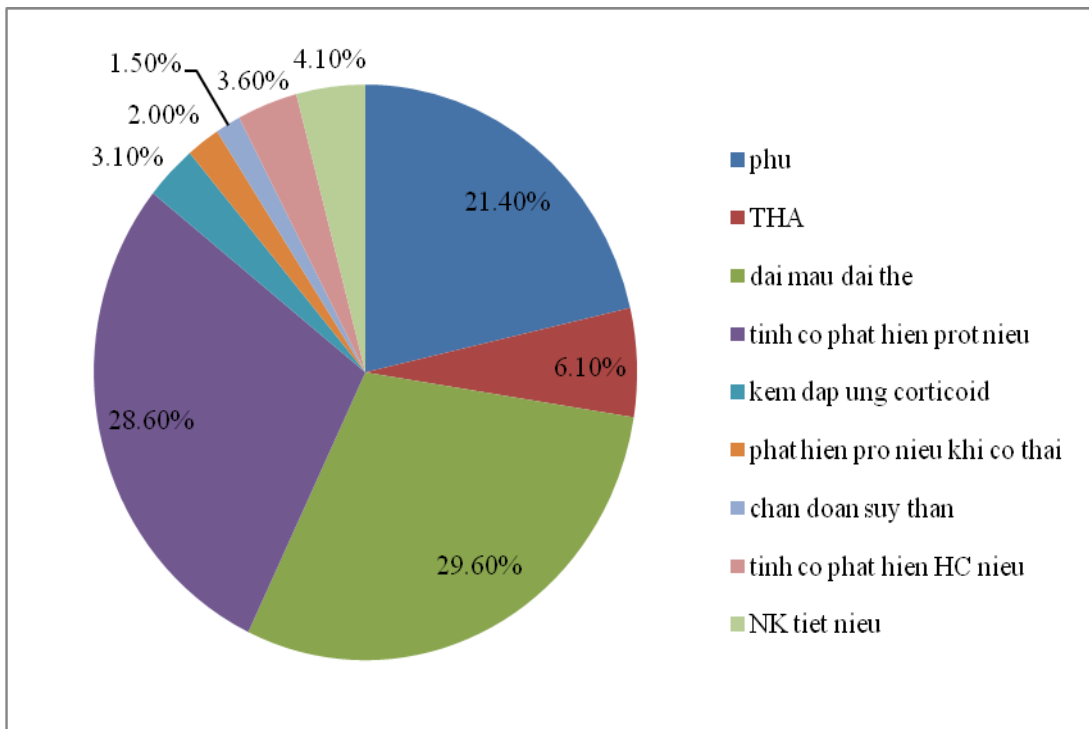
**Nhận xét:** Có 8,60 % số BN bệnh thận IgA có gia đình mắc bệnh cầu thận.

**Bảng 3.5. Đặc điểm về tiền sử viêm họng, amydal**

Tiền sử viêm họng	Số ca	Tỉ lệ
Có	117	62,90%
Không	69	37,10%
Tổng	186	100%

**Nhận xét:** Đa số BN bệnh thận IgA có tiền sử viêm họng (62,90%).





**Biểu đồ 3.2. Lý do khám bệnh của nhóm bệnh thận IgA.**

**Nhận xét:** đái máu đại thể là lý do hay gặp nhất khiến BN bệnh thận IgA đến khám bệnh, tiếp theo là lý do tình cờ phát hiện protein niệu.

**Bảng 3.6. Hoàn cảnh xuất hiện đái máu**

	Số ca	Tỷ lệ
Sau NT hô hấp trên	22	28,57%
Sau NT tiết niệu	6	7,79%
Xuất hiện tự nhiên	49	63,64%
Tổng	77	100%

**Nhận xét:** Đái máu đại thể xuất hiện tự nhiên hay gặp nhất, sau NT hô hấp đứng thứ 2, tỷ lệ nhỏ sau NT tiết niệu.

**Bảng 3.7. Triệu chứng LS nhóm bệnh thận IgA thời điểm sinh thiết thận**

	Có	Không	Tổng
Phù	36 (19,35%)	150 (80,65%)	186 (100%)
Đái máu đại thể	53 (28,49%)	9 (4,84%)	186 (100%)
Đái máu vi thể	124 (66,67%)		
Tăng HA	28 (15,05%)	158 (84,95%)	186 (100%)

**Nhận xét:** triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là đái máu trong đó đái máu vi thể chiếm đa số.

**Bảng 3.8. Sự khác biệt đặc điểm LS giữa nam và nữ**

		Nam	Nữ	Tổng	p
Phù	Có	21 (23,59%)	15 (15,46%)	36 (19,35%)	p > 0,05
	không	68 (76,41%)	82 (84,54%)	150 (80,65%)	
Đái máu	đại thể	19 (21,35%)	34 (35,05%)	53 (28,49%)	p < 0,05
	vi thể	62 (69,66%)	62 (63,92%)	124 (66,67%)	
	Không	8 (8,99%)	1 (1,03%)	9 (4,84%)	
Tăng HA	Có	17 (19,10%)	11 (11,34%)	28 (15,05%)	p > 0,05
	không	72 (80,90%)	86 (88,66%)	158 (84,95%)	
Tổng		89 (100%)	97 (100%)	186 (100%)	

**Nhận xét:** giữa nam và nữ không có sự khác biệt về các triệu chứng phù và tăng HA. Triệu chứng đái máu có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nam và nữ trong đó đái máu đại thể ở nữ nhiều hơn (p < 0,05).

### 3.4.2. Đặc điểm cận lâm sàng

**Bảng 3.9. Đặc điểm thiếu máu của nhóm bệnh thận IgA**

	Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Tổng
Số ca	141	33	12	0	186
Tỉ lệ	75,27 %	17,74 %	6,99%%	0%	100%

**Nhận xét:** phần lớn BN bệnh thận IgA không thiếu máu hoặc thiếu máu nhẹ. Tỉ lệ thiếu máu vừa chiếm 6,99%, không có thiếu máu nặng.

**Bảng 3.10. Đặc điểm protein niệu tại thời điểm sinh thiết của bệnh nhân bệnh thận IgA**

Protein niệu (g/24h)	< 0,3	0,3 – 0,99	1 – 2,99	≥ 3	Tổng
Số ca	0	61	77	48	186
Tỉ lệ	0%	32,80 %	41,40%	25,80%	100%
TB	$2,78 \pm 4,17$				

**Nhận xét:** tỉ lệ BN có protein niệu mức 1 - 2,99 g/24h chiếm đa số, thứ 2 là nhóm protein niệu 0,3 - 0,99 g/24h. Không có protein niệu mức < 0,3 g/24h.

**Bảng 3.11. Đặc điểm về chức năng thận các bệnh nhân bệnh thận IgA**

Biến số	Giá trị
Ure (mmol/l) (n=186)	$6,26 \pm 3,45$
Creatinine ( $\mu$ mol/l) (n=186)	$104,28 \pm 47,57$
MLCT (ml/ph/1,73m <sup>2</sup> ) (n=186)	
TB	$78,30 \pm 26,13$
Giai đoạn I ( $\geq 90$ )	60 (32,26%)
Giai đoạn II (60 - 89)	86 (46,24%)
Giai đoạn III (30 - 59)	29 (15,59%)
Giai đoạn IV (15 - 29)	10 (5,38%)
Giai đoạn V (< 15)	1 (0,53%)

**Nhận xét:** Phần lớn nhóm bệnh thận IgA ở BTMT giai đoạn I và II, suy thận với MLCT < 60ml/ph chỉ chiếm 21,50%.

**Bảng 3.12. Tỷ lệ hội chứng thận hư trong nhóm bệnh thận IgA**

	Số ca	Tỷ lệ
Nhóm HCTH	20	10,75 %
Nhóm không HCTH	166	89,25 %
Tổng	186	100%

**Nhận xét:** HCTH chiếm tỷ lệ thấp

**Bảng 3.13a. Tần suất đặc điểm miễn dịch nhóm bệnh thận IgA**

	C3 (g/l)	Nồng độ IgA (mg/dl)	C4 (g/l)	Tỷ lệ IgA/C3
Tăng (n, tỷ lệ)	2 (1,08 %)	95 (51,08 %)	8 (4,30%)	92 (49,46%)
Bình thường (n, tỷ lệ)	160 (86,02%)	91 (48,92%)	176 (94,62%)	94 (50,54%)
Giảm (n, tỷ lệ)	24 (12,90%)	0 (0%)	2 (1,08%)	0 (0%)
Tổng	186 (100%)	186 (100%)	186 (100%)	186 (100%)

**Nhận xét:** có 51,08% số BN bệnh thận IgA tăng nồng độ IgA máu, 49,46% có tăng tỷ lệ IgA/C3 máu.

**Bảng 3.13b. Đặc điểm miễn dịch nhóm bệnh thận IgA**

	C3 (g/l) (n=186)	Nồng độ IgA (mg/dl) (n=186)	C4 (g/l) (n=186)	Tỷ lệ IgA/C3 (n=186)
Trung bình ở nam	1,08 ± 0,27	342,01 ± 129,50	0,27 ± 0,08	3,44 ± 2,09
Trung bình ở nữ	1,09 ± 0,19	322,31 ± 99,13	0,26 ± 0,07	3,02 ± 1,05
TB	1,09 ± 0,23	331,74 ± 114,78	0,26 ± 0,08	3,23 ± 1,64
P	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

**Nhận xét:** Sự khác biệt nồng độ IgA và tỷ lệ IgA/C3 giữa nam và nữ không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

### 3.4.3. Môi liên quan đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

**Bảng 3.14. Sự khác biệt ở nhóm có và không tiền sử đái máu tại thời điểm sinh thiết**

	Có tiền sử đái máu (n = 67)	Không có tiền sử đái máu (n = 119)	p
Ure (mmol/l)	5,24 ± 3,56	6,82 ± 3,26	< 0,05
Creatinine (μmol/l)	95,57 ± 39,46	115,34 ± 57,93	< 0,05
MLCT (ml/ph)	81,97 ± 22,77	73,47 ± 28,33	< 0,05
Acid Uric (μmol/l)	326,59 ± 94,82	386,91 ± 112,64	< 0,05
Protid máu (g/l)	69,54 ± 7,33	63,85 ± 9,78	< 0,05
Albumin máu (g/l)	38,20 ± 4,77	33,71 ± 7,43	< 0,05
Nồng độ IgA máu (mg/dl)	338,13 ± 111,08	328,14 ± 117,12	> 0,05
C3 (g/l)	1,09 ± 0,17	1,09 ± 0,26	> 0,05
Ti lệ IgA/C3	3,15 ± 1,08	3,27 ± 1,89	> 0,05
Prot niệu (g/24h)	1,61 ± 1,47	3,44 ± 4,98	< 0,05

**Nhận xét:** nhóm không có tiền sử đái máu có chức năng thận tốt hơn, protein máu và albumin máu thấp hơn, protein niệu cao hơn so với nhóm có tiền sử đái máu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

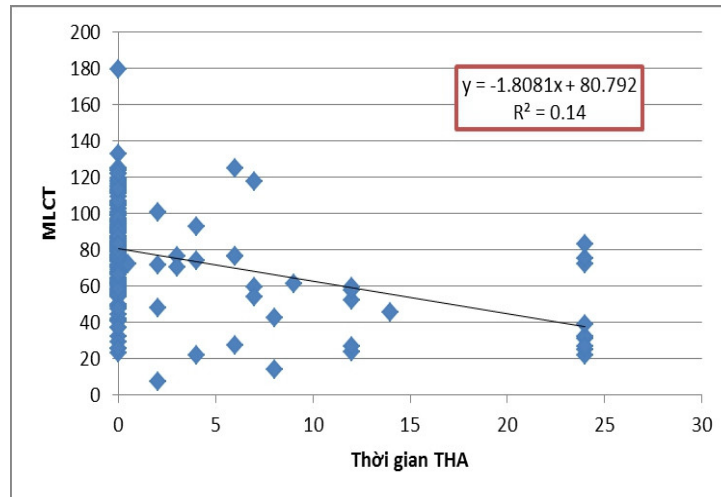
**Bảng 3.15. Thời gian xuất hiện triệu chứng liên quan MLCT**

Thời gian	TB (tháng)	MLCT ≥ 60 ml/ph (n=142)	MLCT < 60 ml/ph (n=44)	p
Thời gian từ lúc phát hiện prot niệu	14,15 ± 32,10	8,98 ± 11,63	23,50 ± 47,16	< 0,05
Thời gian từ lúc phát hiện đái máu	8,84 ± 35,11	9,55 ± 38,32	6,55 ± 16,85	> 0,05
Thời gian từ lúc phát hiện THA	1,94 ± 5,59	0,69 ± 3,09	6,05 ± 8,94	< 0,05

**Nhận xét:** thời gian phát hiện protein niệu và phát hiện tăng HA cho đến khi chẩn đoán bệnh càng dài thì MLCT càng thấp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

□ **Mối liên quan giữa MLCT với thời gian phát hiện triệu chứng bệnh**

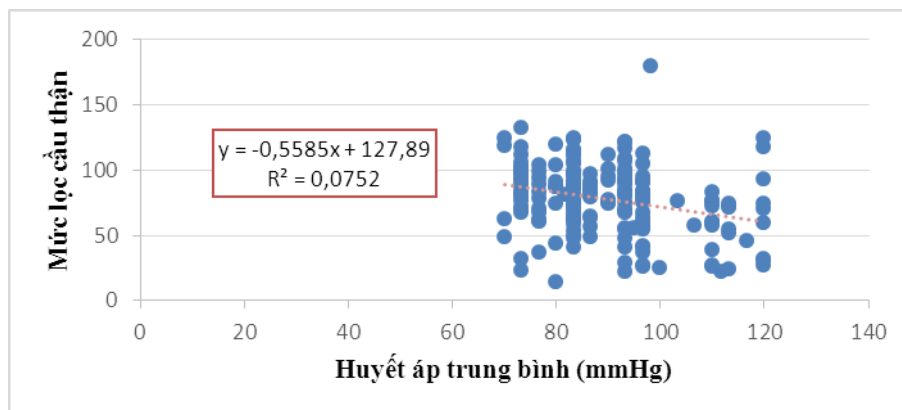
❖ **Mối liên quan giữa MLCT thời điểm sinh thiết và thời gian tăng HA.**



**Biểu đồ 3.3. Mối tương quan giữa MLCT và thời gian tăng HA**

**Nhận xét:** có mối tương quan nghịch, mức độ vừa giữa MLCT tại thời điểm sinh thiết và thời gian từ lúc phát hiện tăng HA ( $r = -0,374$ ,  $p < 0,05$ ).

□ **Liên quan MLCT và HA trung bình:**



**Biểu đồ 3.4. Mối tương quan giữa MLCT và HATB tại thời điểm sinh thiết**

**Nhận xét:** có mối tương quan nghịch, mức độ yếu giữa MLCT tại thời điểm sinh thiết và HATB ( $r = -0,274$ ,  $p < 0,05$ )

❖ Mức lọc cầu thận tại thời điểm sinh thiết thậm không có tương quan với thời gian đái máu ( $r = 0,031$ ,  $p > 0,05$ ), không có tương quan với thời gian phát hiện protein niệu ( $r = 0,121$ ,  $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.16. Mối liên quan giữa đặc điểm LS với HC niệu, MLCT và protein niệu**

Đặc điểm	Protein niệu (g/24h)	p	HC niệu/VT	p	MLCT (ml/ph)	p
Tăng HA (n=28)	2,13 ± 1,82	> 0,05	9,36 ± 5,81	< 0,05	56,29 ± 25,30	< 0,001
Không tăng HA (n=158)	2,89 ± 4,45		26,13 ± 31,05		80,12 ± 25,39	
Đái máu đại thể (n=53)	1,63 ± 2,11	< 0,05	48,22 ± 41,87	< 0,05	85,87 ± 20,67	< 0,05
Không đái máu đại thể (n=133)	3,24 ± 4,68		13,79 ± 13,15		72,81 ± 27,98	
Phù (n=36)	6,89 ± 7,25	< 0,05	14,00 ± 18,09	< 0,05	76,66 ± 33,91	> 0,05
Không phù (n=150)	1,79 ± 2,04		25,90 ± 31,02		76,50 ± 24,81	

**Nhận xét:** nhóm phù và nhóm không đái máu có protein niệu cao hơn so nhóm không phù và đái máu, MLCT nhóm đái máu và nhóm không tăng HA cao hơn so nhóm không đái máu và nhóm tăng HA, HC niệu ở nhóm không tăng HA và nhóm không phù cao hơn so với nhóm có tăng HA và phù, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

#### 3.4.4. Mối liên quan giữa các yếu tố cận lâm sàng

**Bảng 3.17. Đặc điểm một số chỉ số CLS theo chức năng thận**

	MLCT < 60 ml/ph (n = 44)	MLCT ≥ 60 ml/ph (n = 142)	p
Acid Uric (μmol/l)	444,64 ± 130,64	340,56 ± 90,27	< 0,001
Protein máu tp (g/l)	63,27 ± 8,98	66,71 ± 9,36	< 0,05
Albumin máu (g/l)	32,77 ± 5,91	36,11 ± 7,05	< 0,05
Protein niệu (g/24h)	3,74 ± 4,84	2,49 ± 3,91	< 0,05
HC niệu (HC/μl)	124,22 ± 140,99	297,72 ± 502,81	< 0,05

**Nhận xét:** nhóm có MLCT < 60 ml/ph có acid uric cao hơn, protein máu thấp hơn, albumin máu thấp hơn, protein niệu 24h cao hơn và HC niệu/μl thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm MLCT ≥ 60 ml/ph ( $p < 0,05$ ).

### 3.5. MÔ TẢ ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC

#### 3.5.1. Đặc điểm chung của các mảnh sinh thiết

- Số mảnh sinh thiết: 2
- Kính hiển vi quang học: số cầu thận trung bình  $11,61 \pm 4,28$  (min 8; max 29)
- Miễn dịch huỳnh quang: số cầu thận trung bình  $9,6 \pm 2,79$  (min 8; max 20)
- Số cầu thận xơ hóa toàn bộ trung bình là  $1,60 \pm 2,81$  (min 0, max 19), phần trăm cầu thận xơ hóa toàn bộ là  $14,16 \pm 20,87$ .

- Số cầu thận xơ hóa cục bộ trung bình  $1,52 \pm 1,64$  (min 0, max 9), phần trăm cầu thận xơ hóa cục bộ là  $13,58 \pm 14,64$ .

#### 3.5.2. Đặc điểm mô bệnh học theo các tổn thương

**Bảng 3.18. Hình thái tổn thương trên KHVQH theo phân loại Oxford**

Đặc điểm MBH	Chung Số ca (tỉ lệ)	Nam Số ca (tỉ lệ)	Nữ Số ca (tỉ lệ)	P	Tổng
Không tăng sinh gian mạch (M0)	113 (60,75%)	53 (59,55%)	60 (61,86%)	> 0,05	186 (100%)
Có tăng sinh gian mạch (M1)	73 (39,25%)	36 (40,45%)	37 (38,14%)		
Không tăng sinh nội mao mạch (E0)	175 (94,09 %)	85 (95,51%)	90 (92,78%)	> 0,05	186 (100%)
Có tăng sinh nội mao mạch (E1)	11 (5,91 %)	4 (4,49%)	7 (7,22%)		
Không xơ hóa cầu thận cục bộ (S0)	68 (36,56%)	36 (40,45%)	32 (32,99%)	> 0,05	186 (100%)
Có xơ hóa cầu thận cục bộ (S1)	118 (63,44%)	53 (59,55%)	65 (67,01%)		
Không teo ống thận (T0)	135 (72,58 %)	64 (71,91%)	71 (73,19%)	> 0,05	186 (100%)
Teo ống thận mức độ T1	39 (20,97%)	19 (21,35%)	20 (20,62%)		
Teo ống thận mức độ T2	12 (6,45%)	6 (6,74%)	6 (6,19 %)		
Tổng	186 (100%)	89 (100%)	97 (100%)		

**Nhận xét:** đặc điểm MBH hay gặp nhất là xơ hóa cầu thận cục bộ (S1, chiếm 63,44%), tiếp theo là đặc điểm tăng sinh gian mạch (M1, chiếm 39,25%). Teo ống thận T1 gặp trong 20,97%, T2 6,45%. Sự khác biệt các đặc điểm MEST giữa nam và nữ không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).



**Đặc điểm theo dấu ấn miễn dịch****Bảng 3.19. Lắng đọng các marker miễn dịch ở gian mạch cầu thận**

Dấu ấn	Mức độ lắng đọng				Tổng
	Âm tính (số ca, tỉ lệ)	1+ (số ca, tỉ lệ)	2+ (số ca, tỉ lệ)	3+ (số ca, tỉ lệ)	
IgA	0 (0%)	53 (28,49%)	75 (40,32%)	58 (31,19%)	186 (100%)
IgG	163 (87,63%)	21 (11,29%)	2 (1,08%)	0 (0%)	186 (100%)
IgM	157 (84,41%)	26 (13,98%)	3 (1,61%)	0 (0%)	186 (100%)
C3	67 (36,02%)	43 (23,12%)	57 (30,65%)	19 (10,21%)	186 (100%)
C4	186 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	186 (100%)
C1q	186 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	186 (100%)

**Nhận xét:** lắng đọng miễn dịch hay gặp nhất là lắng đọng IgA gian mạch (100%), tiếp theo là lắng đọng C3 gian mạch chiếm 63,98%.

**Bảng 3.20. Lắng đọng các marker miễn dịch ở mao mạch cầu thận**

Dấu ấn	Mức độ lắng đọng				Tổng
	Âm tính (số ca, tỉ lệ)	1+ (số ca, tỉ lệ)	2+ (số ca, tỉ lệ)	3+ (số ca, tỉ lệ)	
IgA	185 (99,46%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,54%)	186 (100%)
IgG	186 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	186 (100%)
IgM	185 (99,46%)	1 (0,54%)	0 (0%)	0 (0%)	186 (100%)
C3	185 (99,46%)	1 (0,54%)	0 (0%)	0 (0%)	186 (100%)
C4	186 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	186 (100%)
C1q	186 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	186 (100%)

**Nhận xét:** ít lắng đọng IgM, C3, IgA ở mao mạch.

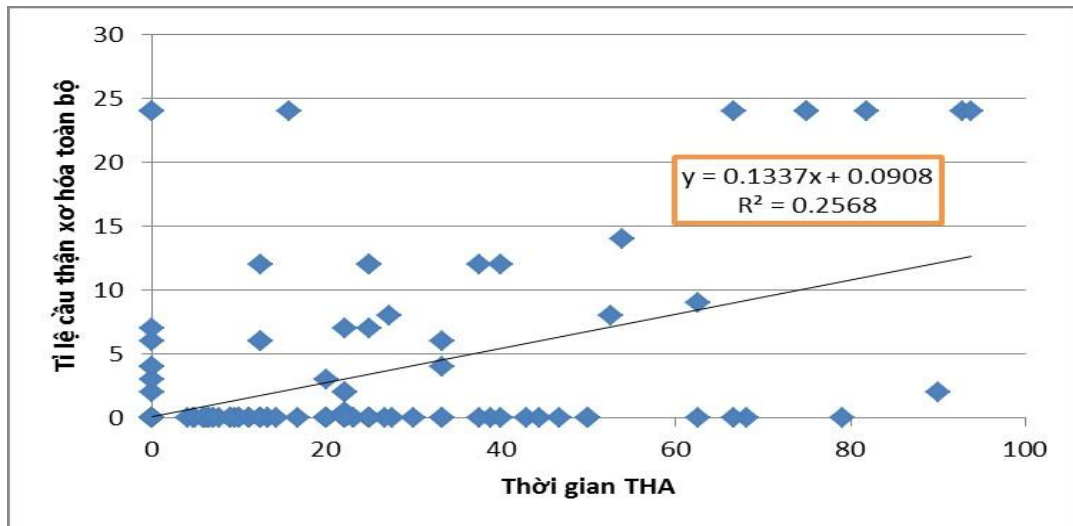
### 3.5.3. Đối chiếu đặc điểm mô bệnh học và các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng

**Bảng 3.21. Đặc điểm MBH và tiền sử đái máu**

	Có tiền sử đái máu (n = 67)	Không có tiền sử đái máu (n = 119)	Tổng	p
Số cầu thận xơ hóa toàn bộ	1,29 ± 2,42	1,82 ± 3,10		> 0,05
Số cầu thận xơ hóa cục bộ	1,84 ± 1,76	1,35 ± 1,58		> 0,05
Teo ống thận mức T0	53 (79,10%)	82 (68,91%)	135 (72,58%)	> 0,05
Teo ống thận mức T1	10 (14,93%)	29 (24,37%)	39 (20,97%)	
Teo ống thận mức T2	4 (5,97%)	8 (6,72%)	12 (6,45%)	
Tổng	67 (100%)	119 (100%)	186	

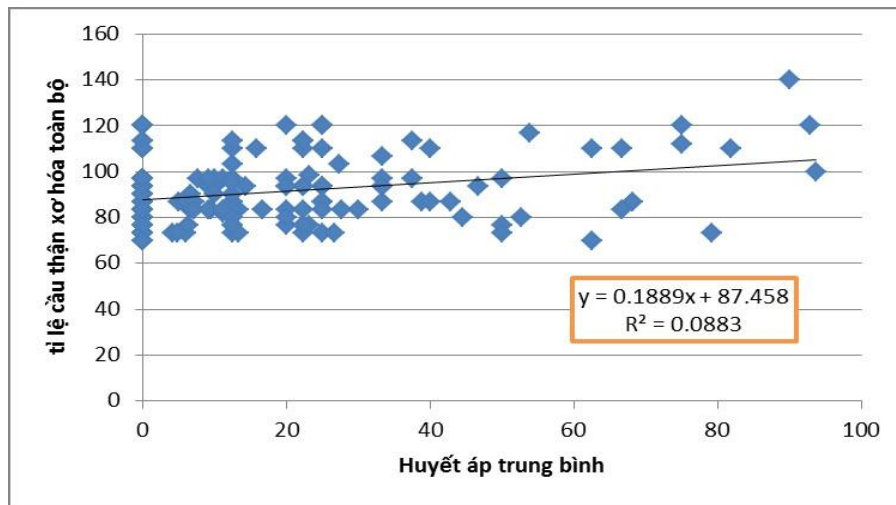
**Nhận xét:** không có sự khác biệt giữa các đặc điểm MBH ở nhóm có tiền sử đái máu và không có tiền sử đái máu.

#### 3.5.3.1. Mối liên quan số cầu thận xơ hóa toàn bộ với các yếu tố LS và CLS



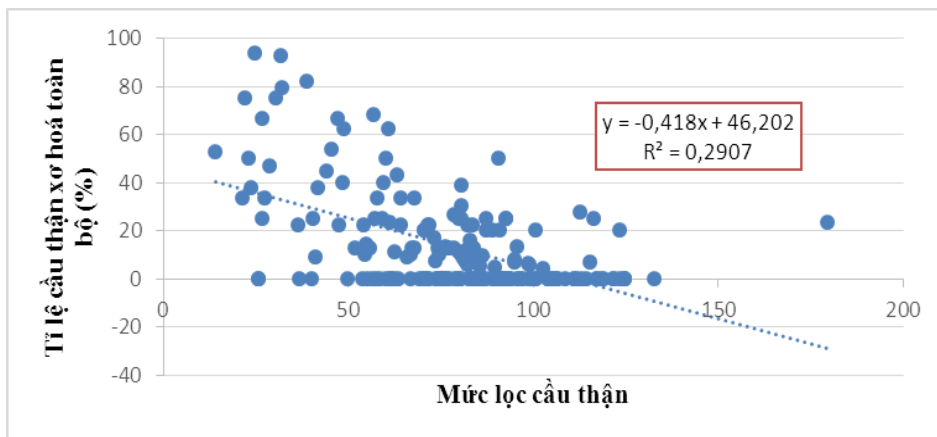
**Biểu đồ 3.5. Mối tương quan giữa tỷ lệ % cầu thận xơ hóa toàn bộ và thời gian THA.**

**Nhận xét:** có mối tương quan thuận khá chặt chẽ giữa số cầu thận xơ hóa toàn bộ và thời gian phát hiện tăng HA ( $r = 0,507$ ,  $p < 0,01$ ).



**Biểu đồ 3.6. Mối tương quan giữa tỉ lệ % cầu thận xơ hóa toàn bộ và HA trung bình**

**Nhận xét:** Có mối tương quan thuận nhưng yếu giữa tỉ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ và HA trung bình ( $r = 0,299$ ,  $p < 0,001$ ).



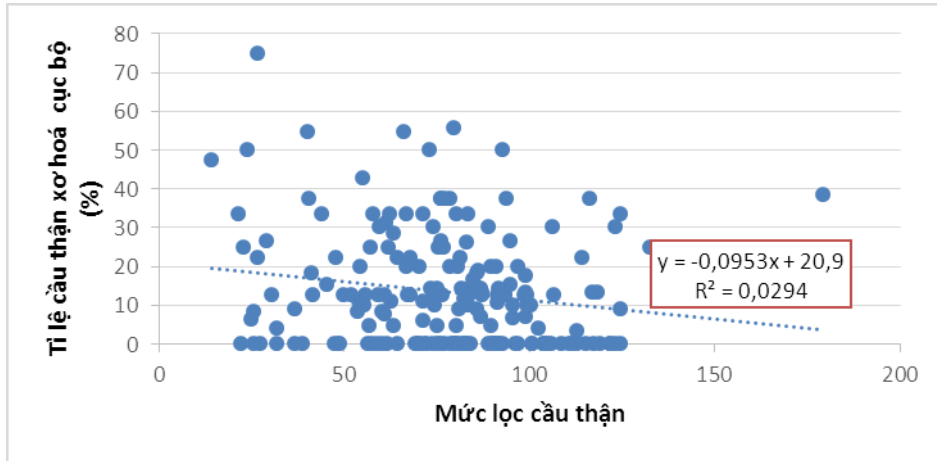
**Biểu đồ 3.7. Mối tương quan giữa tỉ lệ % cầu thận xơ hóa toàn bộ và MLCT**

**Nhận xét:** Có mối tương quan nghịch khá chặt chẽ giữa số cầu thận xơ hóa toàn bộ và MLCT ( $r = - 0,539$ ,  $p < 0,001$ ).

❖ Không có mối liên quan giữa số cầu thận xơ hóa toàn bộ với thời gian phát hiện protein niệu ( $r = 0,057$ ,  $p < 0,05$ ), với thời gian phát hiện đái máu ( $r = 0,017$ ,  $p > 0,05$ ), với protein niệu 24h ( $r = 0,01$ ,  $p > 0,05$ ), với HC niệu ( $r = 0,016$ ,  $p > 0,05$ )

### 3.5.3.2. Mối liên quan giữa số cầu thận xơ hóa cục bộ và các yếu tố LS và CLS

#### ❖ Mối liên quan giữa số cầu thận xơ hóa cục bộ và MLCT



**Biểu đồ 3.8. Mối tương quan giữa tỉ lệ % cầu thận xơ hóa cục bộ và MLCT**

**Nhận xét:** có mối tương quan nghịch, yếu giữa số cầu thận xơ hóa cục bộ và MLCT ( $r = -0,167$ ;  $p < 0,05$ ).

❖ Không có mối liên quan giữa số cầu thận xơ hóa cục bộ với thời gian phát hiện protein niệu ( $r = 0,015$ ,  $p > 0,05$ ), với thời gian phát hiện tăng HA ( $r = 0,043$ ,  $p > 0,05$ ), với thời gian phát hiện đái máu ( $r = 0,083$ ,  $p > 0,05$ ), với protein niệu 24h ( $r = 0,093$ ,  $p > 0,05$ ), với HC niệu ( $r = 0,014$ ,  $p > 0,05$ ), với HA trung bình ( $r = 0,012$ ,  $p > 0,05$ ).

### 3.5.3.3. Mối liên quan giữa cầu thận xơ hoá với hồng cầu niệu

**Bảng 3.22. Mối liên quan cầu thận xơ hoá và hồng cầu niệu**

	HC niệu < 20/VT (n = 112)	HC niệu ≥ 20/VT (n = 74)	p
Tỉ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ	17,30 ± 21,84	8,37 ± 17,09	< 0,05
Tỉ lệ cầu thận xơ hóa cục bộ	15,34 ± 15,56	10,83 ± 12,75	< 0,05

**Nhận xét:** ở nhóm có HC niệu cao, tỉ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ và xơ hóa cục bộ thấp hơn so với nhóm có HC niệu thấp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**3.5.3.4. Mối liên quan giữa đặc điểm MEST với huyết áp trung bình, mức lọc cầu thận và protein niệu**

**Bảng 3.23. Mối liên quan giữa đặc điểm MEST với mức lọc cầu thận, HATB và protein niệu 24h**

	MLCT (ml/ph) (n = 186)	p	HATB (mmHg) (n = 186)	p	Protein niệu (g/24h) (n=186)	p
Không tăng sinh gian mạch (M0 =113)	77,39 ± 26,17	> 0,05	89,47 ± 13,09	> 0,05	2,96 ± 4,62	> 0,05
Có tăng sinh gian mạch (M1 =73)	75,20 ± 27,65		90,27 ± 12,64		2,50 ± 3,34	
Không tăng sinh nội mao mạch (E0=175)	76,72±27,30	> 0,05	89,96 ± 12,85	> 0,05	2,77 ± 4,26	> 0,05
Có tăng sinh nội mao mạch (E1=11)	73,42±14,86		86,97 ± 13,78		2,90 ± 2,32	
Không xơ hóa cầu thận cục bộ (S0=68)	82,32±26,23	< 0,05	89,53 ± 12,18	> 0,05	3,59 ± 5,42	> 0,05
Có xơ hóa cầu thận cục bộ (S1=118)	73,20±26,52		89,92 ± 13,33		2,32 ± 3,17	
Không teo ống thận (T0=135)	83,45±23,69	< 0,05	88,02 ± 11,16	< 0,05	2,99 ± 4,68	> 0,05
Teo ống thận mức độ (T1=39)	66,98±22,38		92,27 ± 14,96		1,88 ± 1,66	
Teo ống thận mức độ (T2=12)	29,75±11,60		101,53 ± 17,11		3,39 ± 3,44	

**Nhận xét:** không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về MLCT giữa nhóm M1, E1, so với nhóm M0,E0 ( $p > 0,05$ ). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về MLCT giữa nhóm S1 so với S0, T1T2 so với T0 ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.24. Liên quan đặc điểm MEST với nồng độ IgA, tỉ lệ IgA/C3 máu**

Đặc điểm MBH	Nồng độ IgA (mg/dl) (n=186)	p	Tỉ lệ IgA/C3 (n=186)	p
Không tăng sinh gian mạch (M0=113) Có tăng sinh gian mạch (M1=73)	343,15 ± 122,54 314,07 ± 99,86	> 0,05	3,40 ± 1,93 2,95 ± 1,00	> 0,05
Không tăng sinh nội mao mạch (E0=175) Có tăng sinh nội mao mạch (E1=11)	330,42 ± 115,48 352,73 ± 105,60	> 0,05	3,23 ± 1,67 3,09 ± 0,89	> 0,05
Không xơ hóa cầu thận cục bộ (S0=68) Có xơ hóa cầu thận cục bộ (S1=118)	338,86 ± 116,26 327,63 ± 114,21	> 0,05	3,31 ± 1,27 3,17 ± 1,82	> 0,05
Không teo ống thận (T0=135) Teo ống thận mức độ (T1=39) Teo ống thận mức độ (T2=12)	319,21 ± 114,61 366,65 ± 98,07 359,22 ± 145,77	< 0,05	3,14 ± 1,79 3,37 ± 1,07 3,65 ± 1,42	> 0,05

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ IgA máu giữa nhóm M1, E1, S1 so với nhóm M0, E0, S0 ( $p > 0,05$ ). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ IgA máu giữa nhóm T1, T2 và T0 ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.25. Liên quan đặc điểm MEST và nồng độ C3 máu**

	C3 < 0,9 (g/l) (n= 24)	C3 ≥ 0,9 (g/l) (n=162)	Tổng	p
Không tăng sinh gian mạch (M0) Có tăng sinh gian mạch (M1)	17 (15,04%) 7 (9,59%)	96 (84,96%) 66 (90,41%)	113 (100 %) 73 (100%)	> 0,05
Không tăng sinh nội mao mạch (E0) Có tăng sinh nội mao mạch (E1)	23 (13,14%) 1 (9,09%)	152 (86,86%) 10 (90,91%)	175 (100%) 11 (100%)	> 0,05
Không xơ hóa cầu thận cục bộ (S0) Có xơ hóa cầu thận cục bộ (S1)	12 (17,65%) 12 (10,17%)	56 (82,35%) 106 (89,83%)	68 (100%) 118 (100%)	> 0,05
Không teo ống thận (T0) Teo ống thận mức độ T1 Teo ống thận mức độ T2	19 (14,07%) 2 (5,13%) 3 (25,00%)	116 (85,93%) 37 (94,87%) 9 (75,00%)	135 (100%) 39 (100%) 12 (100%)	> 0,05

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ C3 ở nhóm có và không có tăng sinh gian mạch, tăng sinh nội mao mạch, xơ hóa cầu thận cục bộ, teo ống thận/xơ tổ chức kẽ.

**Bảng 3.26. Mối liên quan lắng đọng các dấu ấn MD với một số yếu tố CLS**

	Lắng đọng IgA gian mạch	Giá trị	p	Lắng đọng IgG gian mạch	Giá trị	p
MLCT (ml/ph)	1+ (n= 53)	79,65 ± 29,53	> 0,05	Âm tính (n=163)	76,31 ± 27,04	> 0,05
	2+ (n= 75)	73,51 ± 26,95		1+ (n= 21)	80,85 ± 22,39	
	3+ (n= 58)	77,58 ± 23,56		2+ (n= 2)	48,92 ± 40,17	
	N=186	76,53 ± 26,71		N=186	76,53 ± 26,71	
Protein niệu (g/24h)	1+(n= 53)	3,56 ± 4,98	> 0,05	Âm tính (n=163)	2,75 ± 4,25	> 0,05
	2+(n= 75)	2,43 ± 3,99		1+ (n= 21)	3,06 ± 3,68	
	3+(n= 58)	2,51 ± 3,49		2+ (n= 2)	1,80 ± 0,41	
	N=186	2,78 ± 4,16		N=186	2,78 ± 4,16	
HC niệu (HC/VT)	1+(n= 53)	25,30 ± 29,89	> 0,05	Âm tính (n=163)	23,98 ± 30,23	> 0,05
	2+(n= 75)	19,02 ± 22,87		1+ (n= 21)	22,38 ± 22,57	
	3+(n= 58)	27,96 ± 35,28		2+ (n= 2)	5,5 ± 0,71	
	N=186	23,60 ± 29,31		N=186	23,60 ± 29,31	
IgA máu (mg/dl)	1+(n= 53)	316,31 ± 120,84	> 0,05	Âm tính (n=163)	331,87 ± 115,87	> 0,05
	2+(n= 75)	351,72 ± 112,24		1+ (n= 21)	336,52 ± 112,62	
	3+(n= 58)	325,46 ± 109,93		2+ (n= 2)	270,45 ± 13,36	
	N=186	331,73 ± 114,77		N=186	331,73 ± 114,77	

**Nhận xét:** mức độ lắng đọng IgA gian mạch và IgG gian mạch không ảnh hưởng tới MLCT, protein niệu 24h, HC niệu, và nồng độ IgA máu.

**Bảng 3.27. Mối liên quan lắng đọng C3 gian mạch với MLCT, protein niệu 24h và nồng độ C3 máu**

C3 gian mạch	Âm tính	Dương tính 1+	Dương tính 2+	Dương tính 3+	p
MLCT (ml/ph) (n=186)	80,31 ± 27,09	81,57 ± 23,24	71,76 ± 24,16	66,09 ± 35,52	P1 < 0,05 P2 > 0,05
MLCT TB (ml/ph)	76,53 ± 26,71				
Prot niệu (g/24h) (n=186)	4,39 ± 6,20	1,73 ± 1,25	1,77 ± 1,91	2,51 ± 2,63	< 0,05
Protein niệu TB (g/24h)	2,78 ± 4,16				
Nồng độ C3 máu (g/l) (n=182)	1,11 ± 0,27	1,13 ± 0,20	1,05 ± 0,18	0,99 ± 0,17	P1 < 0,05 P2 > 0,05
C3 máu TB (g/l)	1,08 ± 0,23				

**Nhận xét:** Lắng đọng C3 gian mạch ở nhóm âm tính và dương tính 1 (+) có MLCT và C3 máu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm dương tính 2+ và 3+, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p_1 < 0,05$ ), trong khi khác biệt giữa nhóm 2+ và nhóm 3+ không có ý nghĩa thống kê ( $p_2 > 0,05$ ). Lắng đọng C3 gian mạch càng nhiều ở nhóm có protein niệu càng thấp ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.28. Liên quan lắng đọng C3 gian mạch và các đặc điểm MEST**

Lắng đọng C3 gian mạch	Âm tính (n = 67)	1+ (n = 43)	2+ (n = 57)	3+ (n = 19)	Tổng	p
Không tăng sinh gian mạch (M0)	40 (35,39%)	28 (24,78%)	32 (28,32%)	13 (11,51%)	113 (100%)	> 0,05
Có tăng sinh gian mạch (M1)	27 (36,99%)	15 (20,55%)	25 (34,25%)	6 (8,21%)	73 (100%)	
Không tăng sinh nội mao mạch (E0)	64 (36,57%)	40 (22,86%)	52 (29,71%)	19 (10,86%)	175 (100%)	> 0,05
Có tăng sinh nội mao mạch (E1)	3 (27,27%)	3 (27,17%)	5 (45,46%)	0 (0 %)	11 (100%)	
Không xơ hóa cầu thận cục bộ (S0)	31 (45,59%)	13 (19,12%)	16 (23,53%)	8 (11,76%)	68 (100%)	> 0,05
Có xơ hóa cầu thận cục bộ (S1)	36 (30,51%)	30 (25,42%)	41 (34,75%)	11 (9,32%)	118 (100%)	
Không teo ống thận (T0)	53 (39,26%)	32 (23,70%)	40 (29,63%)	10 (7,41%)	135 (100%)	< 0,05
Teo ống thận mức độ T1	11 (28,21%)	11 (28,21%)	13 (33,3%)	4 (10,15%)	39 (100%)	
Teo ống thận mức độ T2	3 (25,00%)	0 (0%)	4 (33,33%)	5 (41,67%)	12 (100%)	

**Nhận xét:** càng lắng đọng C3 gian mạch nhiều thì tổn thương teo ống thận (T1T2) càng nặng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).



### 3.6. LẬP KẾ HOẠCH QUẢN LÝ, THEO DÕI VÀ ĐIỀU TRỊ NHÓM BỆNH THẬN IGA

#### 3.6.1. Phân loại bệnh nhân nghiên cứu

Như trên đã trình bày, trong nghiên cứu này các BN nghiên cứu được chia thành 3 nhóm:

**Nhóm 1:** Các bệnh nhân có protein niệu từ 0,3 - 0,99g/24h

**Nhóm 2:** Các bệnh nhân có protein niệu  $\geq 1$ g/24h nhưng chưa điều trị UCMC

**Nhóm 3:** Các bệnh nhân có protein niệu  $\geq 1$ g/24h và đã dùng UCMC 6 tháng

Trong tổng số 186 BN bệnh thận IgA của nghiên cứu, nhóm 1 có 61 BN, nhóm 2 có 30 BN, nhóm 3 có 95 BN. Số BN tiếp tục theo dõi điều trị và bỏ điều trị thể hiện ở bảng 3.29.

**Bảng 3.29. Số lượng BN theo dõi điều trị trong nghiên cứu.**

	Ban đầu	Sau 3 tháng		Sau 6 tháng		Sau 12 tháng		Tổng bỏ ĐT
		Bỏ ĐT	Tiếp tục ĐT	Bỏ ĐT	Tiếp tục ĐT	Bỏ ĐT	Tiếp tục ĐT	
Nhóm 1	61	20	41	9	32	12	20	41
Nhóm 2	30	30	0	0	0	0	0	30
Nhóm 3	95	18	77	7	70	6	64	31
Tổng	186	68 (36,55%)	118	16 (8,60%)	102	18 (9,67%)	84	102 (54,82%)

**Nhận xét:** Sau 3 tháng, có 68 BN (chiếm 36,55%) số BN bỏ điều trị, trong đó nhóm 2 chiếm tỉ lệ cao nhất. Sau 6 tháng có thêm 18 BN bỏ điều trị, sau 12 tháng có thêm 18 BN bỏ điều trị. Như vậy sau 12 tháng có 102 BN (chiếm 54,82%) số BN bỏ điều trị.

Do đó, chúng tôi theo dõi điều trị của nhóm 1 và nhóm 3 theo các kết quả dưới đây.

### 3.6.2. Diễn biến sau điều trị

#### 3.6.2.1. Diễn biến lâm sàng

**Bảng 3.30. Thay đổi các triệu chứng lâm sàng nhóm 1**

	Trước ĐT (n=61)	Sau ĐT 3 tháng (n=41)	Sau ĐT 6 tháng (n=32)	Sau ĐT 12 tháng (n=20)
Phù	2 (3,28%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Không phù	59 (96,72%)	100%	100%	100%
Tăng HA	7 (11,48%)	3 (7,32%)	0 (0%)	0 (0%)
Không THA	54 (88,52%)	38 (92,68%)	32 (100%)	20 (100%)
Đái máu đại thể	25 (40,98%)	3 (7,32%)	5(15,63%)	0 (0%)
Đái máu vi thể	34 (55,74%)	26 (63,41%)	19 (59,37%)	14 (70,00%)
Không đái máu	2(3,28%)	12 (29,27%)	8 (25,00%)	6 (30,00%)

**Nhận xét:** sau điều trị, tỉ lệ đái máu vi thể không thay đổi. Tỉ lệ tăng HA và phù giảm nhiều (BN có sử dụng thuốc hạ áp).

**Bảng 3.31. Thay đổi các triệu chứng lâm sàng nhóm 3**

	Trước điều trị (n = 95)	Sau 3 tháng (n = 77)	Sau 6 tháng (n = 70)	Sau 12 tháng (n = 64)
Phù	32 (33,68%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Không phù	63 (66,32%)	100%	100%	100%
Tăng HA	19 (20%)	9 (11,69%)	2 (2,86%)	1 (1,56%)
Không THA	76 (80%)	68 (88,31%)	68 (97,14%)	63 (98,44%)
Đái máu đại thể	17 (17,89%)	0 (0%)	3 (4,29%)	0 (0%)
Đái máu vi thể	72 (75,79%)	46 (59,74%)	48 (68,57%)	28 (43,75%)
Không đái máu	6 (6,32%)	31 (40,26%)	19 (27,14%)	36 (56,25%)

**Nhận xét:** các triệu chứng phù và tăng HA cải thiện tốt sau điều trị, đái máu vi thể không thay đổi sau điều trị.

### 3.6.2.2. Thay đổi sinh hóa máu

❖ **Nhóm 1:** nhóm điều trị ức chế men chuyển/ức chế thụ thể

**Bảng 3.32. Bảng thay đổi SHM sau 3 tháng điều trị U'CMC/U'CTT angiotensin II**

	Trước ĐT (n = 41)	Sau ĐT 3 tháng (n = 41)	p
Ure (mmol/l)	5,26 ± 2,33	5,30 ± 2,94	> 0,05
Creatinine (μmol/l)	99,63 ± 35,41	94,34 ± 34,87	< 0,05
MLCT(ml/ph)	81,40 ± 25,17	86,34 ± 25,77	< 0,05
a.uric (μmol/l)	343,95 ± 94,11	353,48 ± 101,01	> 0,05
Protein toàn phần (g/l)	70,54 ± 4,93	73,84 ± 4,75	< 0,05
Albumin (g/l)	39,69 ± 3,79	42,35 ± 3,98	< 0,05
Cholesterol (mmol/l)	4,39 ± 0,79	4,59 ± 1,20	> 0,05
Triglycerid (mmol/l)	1,41 ± 1,12	1,25 ± 0,66	> 0,05
HDL-C (mmol/l)	1,22 ± 0,35	1,28 ± 0,29	> 0,05
LDL-C (mmol/l)	2,56 ± 0,61	2,67 ± 0,96	> 0,05
Prot niệu (g/24h)	0,86 ± 0,58	0,45 ± 0,52	< 0,05
HC niệu (HC/μl)	181,29 ± 250,41	151,68 ± 369,48	> 0,05

**Nhận xét:** Chỉ có 41 BN trong số 61 BN nhóm 1 tiếp tục điều trị sau 3 tháng. Sau điều trị U'CMC/U'CTT angiotensin II 3 tháng, MLCT tăng, protein máu và albumin máu tăng, protein niệu 24h giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.33. Bảng thay đổi SHM sau 6 tháng điều trị UCMC/ UCTT angiotensin II**

	Trước ĐT (n = 32)	Sau ĐT 6 tháng (n = 32)	p
Ure (mmol/l)	5,07 ± 1,34	5,02 ± 1,71	> 0,05
Creatinine (µmol/l)	96,90 ± 29,56	94,25 ± 39,39	< 0,05
MLCT (ml/ph)	83,42 ± 23,43	89,96 ± 23,93	< 0,05
a.uric (µmol/l)	353,13 ± 84,21	378,19 ± 77,54	> 0,05
Protein toàn phần (g/l)	70,65 ± 5,16	73,00 ± 5,15	< 0,05
Albumin (g/l)	39,83 ± 3,64	41,80 ± 3,53	< 0,05
Cholesterol (mmol/l)	4,38 ± 0,78	4,72 ± 1,03	> 0,05
Triglycerid (mmol/l)	1,41 ± 1,18	1,28 ± 0,63	> 0,05
HDL-C (mmol/l)	1,22 ± 0,39	1,28 ± 0,21	> 0,05
LDL-C (mmol/l)	2,55 ± 0,56	2,79 ± 0,83	> 0,05
Prot niệu (g/24h)	0,90 ± 0,63	0,73 ± 0,91	> 0,05
HC niệu/µl	199,81 ± 264,43	111,53 ± 173,42	> 0,05

**Nhận xét:** Chỉ có 32 BN trong số 61 BN nhóm 1 tiếp tục điều trị sau 6 tháng. Sau 6 tháng điều trị UCMC/UCTT angiotensin II, MLCT tăng, protid toàn phần và albumin máu tăng có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.34. Thay đổi sinh hóa máu sau 12 tháng điều trị  
ỨCMC/ỨCTT angiotensin II**

	Trước ĐT (n = 20)	Sau ĐT 12 tháng (n = 20)	p
Ure (mmol/l)	4,90 ± 1,41	5,10 ± 1,37	> 0,05
Creatinine (µmol/l)	98,10 ± 30,33	89,83 ± 25,82	< 0,05
MLCT(ml/ph)	81,24 ± 22,13	90,08 ± 29,84	< 0,05
a.uric (µmol/l)	362,45 ± 90,20	426,85 ± 40,60	< 0,05
Protein toàn phần (g/l)	70,06 ± 4,13	72,05 ± 5,85	> 0,05
Albumin (g/l)	39,43 ± 2,77	42,51 ± 2,78	< 0,05
Cholesterol (mmol/l)	4,53 ± 0,66	4,59 ± 0,81	> 0,05
Triglycerid-C (mmol/l)	1,61 ± 1,45	1,61 ± 1,23	> 0,05
HDL-C (mmol/l)	1,22 ± 0,44	1,18 ± 0,33	> 0,05
LDL-C (mmol/l)	2,63 ± 0,55	2,68 ± 0,68	> 0,05
Prot niệu (g/24h)	0,91 ± 0,56	0,65 ± 0,69	> 0,05
HC niệu (HC/µl)	220,55 ± 274,81	121,15 ± 231,71	> 0,05

**Nhận xét:** Chỉ có 20 BN trong số 61 BN nhóm 1 tiếp tục điều trị sau 12 tháng. Sau 12 tháng điều trị ỨCMC/ỨCTT angiotensin II, MLCT tăng và albumin máu tăng có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.35. Thay đổi miễn dịch sau 6, 12 tháng điều trị UCMC/UCTT angiotensin II**

	Trước ĐT (n=32)	Sau ĐT 6 tháng (n=32)	p		Trước ĐT (n=20)	Sau ĐT 12 tháng (n=20)	p
IgA (mg/dl)	360,88 ± 114,95	342,03 ± 113,70	> 0,05	IgA (mg/dl)	369,46 ± 111,55	347,70 ± 131,05	> 0,05
C3 (g/l)	1,05 ± 0,15	1,04 ± 0,22	> 0,05	C3(g/l)	1,07 ± 0,14	0,96 ± 0,24	< 0,05
C4 (g/l)	0,23 ± 0,06	0,21 ± 0,05	> 0,05	C4 (g/l)	0,24 ± 0,07	0,19 ± 0,04	< 0,05
Tỉ lệ IgA/C3	3,49 ± 1,18	3,38 ± 1,21	> 0,05	Tỉ lệ IgA/C3	3,47 ± 1,06	3,86 ± 1,89	> 0,05

**Nhận xét:** sau 6 tháng điều trị UCMC/UCTT angiotensin II, thay đổi MD không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p > 0,05$ ). Sau 12 tháng điều trị UCMC/UCTT angiotensin II, giảm C3 máu có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ).

❖ **Nhóm 3: nhóm điều trị corticoid + UCMC/ UCTT angiotensin II**

**Bảng 3.36. Thay đổi sinh hóa máu sau 3 tháng điều trị corticoid + UCMC/UCTT angiotensin II**

	Trước ĐT (n = 77)	Sau ĐT 3 tháng (n = 77)	p
Ure (mmol/l)	7,27 ± 3,67	7,50 ± 3,64	> 0,05
Creatinine (μmol/l)	123,90 ± 64,63	109,19 ± 56,19	< 0,05
MLCT (ml/ph)	69,12 ± 29,65	79,61 ± 33,00	< 0,05
a.uric (μmol/l)	383,87 ± 111,99	378,05 ± 117,97	> 0,05
Protein toàn phần (g/l)	62,14 ± 10,32	66,48 ± 6,55	< 0,05
Albumin máu (g/l)	32,19 ± 7,34	36,80 ± 5,64	< 0,05
Cholesterol (mmol/l)	7,26 ± 6,72	6,59 ± 2,24	> 0,05
Triglycerid-C (mmol/l)	2,59 ± 1,81	3,05 ± 1,81	< 0,05
HDL-C (mmol/l)	1,33 ± 0,36	1,51 ± 0,33	< 0,05
LDL-C (mmol/l)	4,00 ± 2,39	3,83 ± 1,62	> 0,05
Prot niệu (g/24h)	4,82 ± 5,44	1,84 ± 3,93	< 0,05
HC niệu (HC/μl)	260,58 ± 489,92	66,90 ± 95,60	< 0,05

**Nhận xét:** Sau 3 tháng điều trị, trong số 95 BN nhóm 3, chỉ có 77 BN tiếp tục điều trị. Sau 3 tháng điều trị corticoid phối hợp UCMC/UCTT angiotensin II, nhóm bệnh thận IgA có MLCT tăng và creatinine máu giảm có ý nghĩa thống kê, protein niệu 24h giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.37. Thay đổi sinh hóa máu sau 6 tháng điều trị corticoid +  
ỨCMC/ỨCTT angiotensin II**

	Trước ĐT (n = 70)	Sau ĐT 6 tháng (n = 70)	p
Ure (mmol/l)	7,36 ± 3,74	6,93 ± 3,16	> 0,05
Creatinine (μmol/l)	123,55 ± 64,32	104,02 ± 55,42	< 0,05
MLCT(ml/ph)	69,37 ± 30,48	84,17 ± 37,10	< 0,05
a.uric(μmol/l)	386,44 ± 110,72	383,25 ± 106,90	> 0,05
Protein toàn phần (g/l)	61,78 ± 10,44	68,83 ± 5,94	< 0,05
Albumin máu (g/l)	31,84 ± 7,39	38,46 ± 5,18	< 0,05
Cholesterol (mmol/l)	7,39 ± 7,03	6,03 ± 1,91	> 0,05
Triglycerid-C (mmol/l)	2,53 ± 1,61	2,46 ± 1,53	> 0,05
HDL-C(mmol/l)	1,34 ± 0,36	1,44 ± 0,40	< 0,05
LDL-C (mmol/l)	4,02 ± 2,49	3,60 ± 1,67	> 0,05
Prot niệu (g/24h)	5,03 ± 5,63	1,63 ± 4,15	< 0,05
HC niệu (HC/μl)	280,97 ± 509,45	69,22 ± 96,76	< 0,05

**Nhận xét:** Trong số 95 BN nhóm 3, chỉ có 70 BN tiếp tục điều trị sau 6 tháng. Sau 6 tháng điều trị corticoid phối hợp ỨCMC/ỨCTT angiotensin II, MLCT tăng, protein máu tăng, albumin máu tăng, protein niệu 24h giảm, HC niệu giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ).



**Bảng 3.38. Biến đổi sinh hóa máu sau 12 tháng điều trị corticoid +  
ỨCMC/ỨCTT angiotensin II**

	Trước ĐT (n = 64)	Sau ĐT 12 tháng (n = 64)	p
Ure (mmol/l)	7,30 ± 3,76	7,04 ± 3,52	> 0,05
Creatinine (μmol/l)	125,95 ± 65,37	102,26 ± 59,77	< 0,05
MLCT (ml/ph)	66,64 ± 27,16	83,58 ± 30,88	< 0,05
a.uric (μmol/l)	386,11 ± 112,49	377,50 ± 88,08	> 0,05
Protein toàn phần (g/l)	62,81 ± 9,86	70,74 ± 5,40	< 0,05
Albumin máu (g/l)	32,60 ± 6,97	39,71 ± 3,61	< 0,05
Cholesterol (mmol/l)	7,13 ± 7,23	5,36 ± 1,58	> 0,05
Triglycerid-C (mmol/l)	2,33 ± 1,31	1,79 ± 1,19	< 0,05
HDL-C (mmol/l)	1,32 ± 0,36	1,26 ± 0,31	> 0,05
LDL-C (mmol/l)	3,84 ± 2,48	3,08 ± 1,40	< 0,05
Prot niệu (g/24h)	4,83 ± 5,65	1,12 ± 4,23	< 0,05
HC niệu (HC/μl)	293,51 ± 528,92	184,81 ± 295,28	> 0,05

**Nhận xét:** Trong số 95 BN nhóm 3, chỉ có 64 BN tiếp tục điều trị sau 12 tháng. Sau 12 tháng điều trị corticoid phối hợp ỨCMC/ỨCTT angiotensin II, nhóm bệnh thận IgA có MLCT tăng, protein máu tăng, albumin máu tăng, protein niệu 24h giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị (p < 0,05).

**Bảng 3.39. Thay đổi miễn dịch sau 6,12 tháng điều trị corticoid phối hợp  
ỨCMC/ỨCTT angiotensin II**

	Trước ĐT (n=70)	Sau ĐT 6 tháng (n=70)	p		Trước ĐT (n=64)	Sau ĐT 12 tháng (n=64)	p
IgA (mg/dl)	292,74 ± 96,78	229,24 ± 70,54	< 0,05	IgA (mg/dl)	292,75 ± 90,48	233,01 ± 66,16	< 0,05
C3 (g/l)	1,12 ± 0,23	1,04 ± 0,21	< 0,05	C3 (g/l)	1,12 ± 0,23	1,02 ± 0,21	< 0,05
C4 (g/l)	0,27 ± 0,06	0,25 ± 0,06	< 0,05	C4 (g/l)	0,27 ± 0,07	0,21 ± 0,07	< 0,05
Tỉ lệ IgA/C3	2,68 ± 0,91	2,26 ± 0,77	< 0,05	Tỉ lệ IgA/C3	2,69 ± 0,88	2,43 ± 0,68	< 0,05

**Nhận xét:** sau 6 và 12 tháng điều trị corticoid phối hợp ỨCMC/ỨCTT angiotensin II, các chỉ số MD (IgA, C3, C4, tỉ lệ IgA/C3) đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị (p < 0,05).

□ Nhóm bệnh thận IgA có HCTH sử dụng corticoid + ƯCMC/ƯCTT

**Bảng 3.40. Kết quả sau 3, 6, 12 tháng ĐT corticoid + ƯCMC/ƯCTT  
angiotensin II**

Chỉ số	Trước ĐT (n=20)	Sau ĐT 3 tháng (n=20)	p	Trước ĐT (n=20)	Sau ĐT 6 tháng (n=20)	p	Trước ĐT (n=16)	Sau ĐT 12 tháng (n=16)	p
Ure (mmol/l)	8,97 ± 4,42	9,00 ± 4,55	> 0,05	8,97 ± 4,42	8,03 ± 3,51	> 0,05	8,87 ± 4,63	8,15 ± 3,76	> 0,05
Creatinine máu (μmol/l)	113,80 ± 62,60	103,45± 59,23	> 0,05	113,80 ± 62,60	99,00 ± 63,91	> 0,05	115,81± 64,81	98,81 ± 71,57	> 0,05
MLCT (ml/ph)	79,83 ± 38,00	89,82± 39,93	> 0,05	79,83± 38,00	90,44 ± 35,83	> 0,05	74,57± 29,92	83,71 ± 34,13	> 0,05
Acid uric (μmol/l)	418,81± 129,56	421,65± 116,09	> 0,05	418,81± 129,56	417,00 ± 130,63	> 0,05	424,88± 133,72	400,37 ± 83,32	> 0,05
Protein máu (g/l)	49,44 ± 6,78	63,10 ± 7,78	< 0,05	49,44 ± 6,78	66,11 ± 4,95	< 0,05	50,68± 6,45	70,18 ± 2,70	< 0,05
Albumin máu (g/l)	22,62 ± 5,10	31,95 ± 6,31	< 0,05	22,62 ± 5,10	33,73 ± 4,43	< 0,05	23,25 ± 4,87	36,68 ± 3,54	< 0,05
Protein niệu (g/24h)	10,85 ± 7,24	3,90 ± 6,93	< 0,05	10,85 ± 7,24	2,67 ± 6,63	< 0,05	11,16 ± 7,78	2,67 ± 8,37	< 0,05
HC niệu (HC/μl)	272,35 ± 654,08	71,60 ± 85,86	> 0,05	272,35 ± 654,08	73,20 ± 76,52	> 0,05	304,62 ± 726,44	167,87 ± 300,44	> 0,05
IgA (mg/dl)				240,89 ± 92,21	189,30 ± 48,48	< 0,05	250,57 ± 90,30	229,62 ± 70,29	> 0,05
Tỉ lệ IgA/C3				2,43 ± 1,06	1,94 ± 0,50	< 0,05	2,53 ± 1,04	2,30 ± 0,74	> 0,05
C3 (g/l)				1,07 ± 0,29	1,02 ± 0,24	> 0,05	1,08 ± 0,31	1,06 ± 0,30	> 0,05

**Nhận xét:** Trong số 20 BN có HCTH, chỉ có 16 BN còn điều trị sau 12 tháng. Sau 3, 6, 12 tháng sử dụng corticoid kết hợp ƯCMC/ƯCTT angiotensin II, nhóm bệnh thận IgA có HCTH có protein máu và albumin máu tăng lên và protein niệu 24h giảm xuống có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Nồng độ IgA máu sau điều trị 6 tháng giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Chức năng thận không thay đổi có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.41. Đặc điểm về đáp ứng của nhóm hội chứng thận hư**

	Sau 6 tháng (n = 20)	Sau 12 tháng (n = 16)
Đáp ứng hoàn toàn (protein < 0,3g/24h)	5 (25,00%)	5 (31,25%)
Đáp ứng một phần mức I (pro 0,3- 0,99 g/24h)	7 (35,00%)	6 (37,50%)
Đáp ứng một phần mức II (pro niệu 1-3,5 g/24h)	6 (30,00%)	4 (25,00%)
Không đáp ứng (pro niệu ≥ 3,5g/24h)	2 (10,00%)	1 (6,25%)
Tổng	20 (100%)	16 (100%)

**Nhận xét:** sau 6 tháng và 12 tháng điều trị corticoid, nhóm HCTH đáp ứng chủ yếu ở mức hoàn toàn và đáp ứng một phần, tỉ lệ không đáp ứng thấp.

**□ Biến chứng nhóm điều trị corticoid**

**Bảng 3.42. Biến chứng nhóm điều trị corticoid**

Biến chứng	Số ca (n = 64)	Tỉ lệ
Đái tháo đường	3	4,68%
Tăng HA	0	0%
Lao	1	1,56%
Zona	2	3,12%
Đục thủy tinh thể	2	3,12%
Glaucoma	0	0%
Suy thượng thận	0	0%
Rối loạn giấc ngủ	4	6,25%
Rối loạn tâm thần	0	0%
Xuất huyết tiêu hóa	0	0%
Tăng cân	44	68,75%
Nổi mụn	32	50,00%
Rạn da	20	31,25%

**Nhận xét:** các tác dụng không mong muốn như tăng cân, nổi mụn, rạn da hay gặp. Các biến chứng nặng như ĐTD, đục thủy tinh thể, zona chiếm tỉ lệ ít.

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

Chúng tôi sinh thiết 504 BN có bệnh cầu thận chẩn đoán trên lâm sàng, kết quả cho thấy 186 BN có bệnh thận IgA, 318 BN bệnh cầu thận không phải IgA. Nhìn chung nhóm BN bệnh cầu thận có lứa tuổi khá trẻ ( $30,38 \pm 9,57$ ), tỉ lệ nam chiếm 43,25%, nữ chiếm 56,75% (bảng 3.1). Nhìn chung nhóm bệnh thận IgA có protein niệu thấp hơn, protein máu và albumin máu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh cầu thận thận khác (bảng 3.1). Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 186 BN bệnh thận IgA này.

#### **4.1. TỈ LỆ BỆNH THẬN IgA**

Nghiên cứu được tiến hành dựa trên sinh thiết 504 ca bệnh cầu thận trong thời gian từ tháng 10/2014 tới tháng 12/2016 tại khoa Thận Tiết niệu bệnh viện Bạch Mai. Tỉ lệ BN bệnh thận IgA chiếm 36,90%, cao nhất trong số các loại bệnh cầu thận trong nghiên cứu của chúng tôi. Đứng thứ 2 là viêm cầu thận tổn thương tối thiểu chiếm 21,40% và đứng thứ 3 là viêm thận lupus chiếm 18,60% (biểu đồ 3.1). Trước kia, chỉ định sinh thiết thận tại bệnh viện Bạch Mai phần lớn tập trung vào đối tượng HCTH, viêm thận lupus, viêm cầu thận tiến triển nhanh. Do đó trong thực hành lâm sàng tỉ lệ bệnh thận IgA không được phát hiện nhiều.

Tỉ lệ bệnh thận IgA rất khác nhau ở các nghiên cứu trên thế giới, do bệnh thận IgA là hậu quả của nhiều yếu tố đan xen phức tạp như di truyền, môi trường, thức ăn, các bệnh nhiễm trùng. Một nghiên cứu ở Việt Nam trên 404 BN bệnh cầu thận nhận thấy tỉ lệ bệnh thận IgA chiếm 36,22%, đứng đầu trong số các bệnh cầu thận [109]. Ở Trung Quốc, tỉ lệ bệnh thận IgA đứng đầu trong các bệnh cầu thận, chiếm từ 30-58% tùy nghiên cứu [126], [9]. Ở Nhật, nơi chương trình tầm soát bệnh thận học đường thực hiện rất tốt, tỉ lệ bệnh

thận IgA được phát hiện chiếm 47,4%. Một quốc gia châu Á khác như Ấn độ, tỉ lệ bệnh thận IgA chiếm 14,26% đứng thứ 2 trong các bệnh cầu thận. Một số nước châu Âu như Tây Ban Nha, tỉ lệ bệnh thận IgA cũng cao nhất trong các bệnh cầu thận, chiếm 17,2%, còn ở Italy tỉ lệ này là 21,5% xếp thứ 1 trong các bệnh cầu thận [5]. Ở Mỹ, khảo sát trong quần thể người Mỹ gốc Ấn thấy tỉ lệ bệnh thận IgA chiếm 33,33% cao nhất trong các bệnh cầu thận [127]. Một nghiên cứu khác ở Mỹ cho thấy tỉ lệ bệnh thận IgA đứng thứ 2 trong lứa tuổi từ 20 - 30 và đứng thứ 1 trong lứa tuổi 30 - 40 trong số các bệnh cầu thận tiên phát. Cũng theo nghiên cứu này, tỉ lệ bệnh thận IgA có xu hướng tăng lên ở Mỹ [128]. Như vậy có thể nói bệnh thận IgA là một bệnh cầu thận rất phổ biến ở nhiều quốc gia, đặc biệt ở châu Á.

## 4.2. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

### 4.2.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Nhóm BN bệnh thận IgA có độ tuổi trung bình  $28,73 \pm 7,75$ ; cao nhất là 56 tuổi, thấp nhất là 16 tuổi (bảng 3.2). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự các kết quả nghiên cứu trên thế giới, với tuổi phát hiện bệnh thận IgA thường ở thập niên thứ 2 - 3 trong cuộc đời (bảng 4.1). Điều này càng cho thấy sự cần thiết phải sàng lọc và phát hiện sớm bệnh thận IgA ở độ tuổi trẻ để có can thiệp điều trị kịp thời, tránh tiến triển về BTMT giai đoạn cuối.

**Bảng 4.1. Phân bố tuổi của các bệnh nhân trong một số nghiên cứu [129], [130], [28].**

Tác giả	Đối tượng	Số lượng	Tuổi TB
Chúng tôi (Việt nam)	Bệnh thận IgA	186	$28,73 \pm 7,75$
Jicheng LV et al (Trung Quốc)	Bệnh thận IgA	204	$31,00 \pm 10,70$
Bitencourt-Dias et al (Brasil)	Bệnh thận IgA	144	$30,3 \pm 9,4$
Takahito Moriyama et al (Nhật Bản)	Bệnh thận IgA	1012	$33 \pm 12$

Tỉ lệ giữa nam và nữ ở bệnh thận IgA rất khác nhau giữa các nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ nam so với nữ. Trong một nghiên cứu của Trung Quốc, tỉ lệ nam có bệnh thận IgA chỉ chiếm 40,5 % [28]. Trong một nghiên cứu khác, tỉ lệ BN nam so với nữ mắc bệnh thận IgA bằng 1:1,5 [40]. Trong khi đó, nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy tỉ lệ nam cao hơn nữ có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Berthoux và cộng sự trên 356 BN bệnh thận IgA thấy tỉ lệ BN nam chiếm 72% [7]. Tương tự, nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy tỉ lệ nam mắc bệnh thận IgA cao hơn 2 tới 3 lần so với nữ [131], [8]. Nhiều nghiên cứu cho rằng giới nam là yếu tố nguy cơ đối với bệnh thận IgA [130], nhưng cũng có nghiên cứu lại không thấy đây là yếu tố nguy cơ [40].

#### **4.2.2. Đặc điểm về chỉ số khối cơ thể**

BN bệnh thận IgA trong nhóm nghiên cứu đa số có BMI ở mức bình thường. Đa số BN có BMI ở mức trung bình ( $20,97 \pm 2,62$ ), chiếm 74,73%. Nhóm gầy chiếm 17,20% còn nhóm thừa cân chiếm 8,07% (bảng 3.3). Trong bệnh thận IgA, béo phì cũng là một yếu tố nguy cơ độc lập với tiên triển của bệnh về phía bệnh thận mạn tính giai đoạn cuối. BN có BMI cao có nguy cơ tăng tiên triển suy thận so với BN có BMI bình thường [132], [133], [134]. Tình trạng suy dinh dưỡng cũng luôn là một yếu tố tiên lượng xấu cho nhiều bệnh thận trong đó có bệnh thận IgA. Những BN bệnh thận IgA có BMI thấp hơn bình thường cũng là yếu tố tiên lượng xấu dẫn đến BTMT giai đoạn cuối [135].

### **4.3. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG**

#### **4.3.1. Tiền sử gia đình và bản thân**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 16 BN chiếm tỉ lệ 8,60% số BN bệnh thận IgA có tiền sử gia đình mắc bệnh cầu thận, và tất cả gia đình các BN này chỉ phát hiện tối đa 2 người mắc bệnh thận. Trong nghiên cứu này cũng không xác định được nguyên nhân gây BTMT của các thành viên trong gia đình vì nhiều người đã ở giai đoạn cuối của bệnh thận.

Hiện nay trên thế giới có nhiều nghiên cứu cho rằng bệnh thận IgA có tính chất gia đình. Một số locus được cho là có liên quan tới khả năng nhạy cảm với bệnh thận IgA như locus 2q36, locus 6q22-q23, 3p24-p23, locus 4q26-q31 và 17q12-q22 [1], [25]. Một số nghiên cứu phả hệ ghi nhận gia đình có nhiều người mắc bệnh thận IgA cũng ủng hộ quan điểm này [10]. Trong khi đó, nhiều nghiên cứu phát hiện các ca bệnh lẻ tẻ ủng hộ quan điểm bệnh thận IgA là hậu quả của các rối loạn về di truyền, môi trường [18]. Một nghiên cứu trên người Trung Quốc cho thấy có 12,6% BN bệnh thận IgA có gia đình mắc BTMT [136].

Một điều thú vị là trong số BN của chúng tôi, có đến 117 BN, chiếm tỉ lệ 62,90% BN bệnh thận IgA có tiền sử viêm họng (bảng 3.5). Điều này có thể liên quan tới cơ chế bệnh sinh phức tạp của bệnh thận IgA. Khi có nhiễm trùng niêm mạc với vi khuẩn hoặc với kháng nguyên trong thức ăn, cơ thể có đáp ứng tăng sản xuất kháng thể IgA1 và có thể diễn ra tổng hợp IgA1 thiếu hụt galactose [20]. Cơ chế này dẫn tới nhiều nghiên cứu về hiệu quả của cắt amygdal phối hợp để điều trị bệnh thận IgA [137].

#### **4.3.2. Lý do đến khám bệnh và biểu hiện lâm sàng**

Lý do khám bệnh hay gặp nhất trong nhóm BN bệnh thận IgA trong nghiên cứu của chúng tôi là đái máu đại thể, chiếm 29,60% (biểu đồ 3.2). Tỷ lệ đái máu đại thể trong nhiều nghiên cứu có thể lên đến 30 - 40% [31], [138] và là một triệu chứng điển hình, hay gặp nhất khiến BN bệnh thận IgA đi khám bệnh. Lý do cũng hay gặp đứng thứ 2 là tình cờ phát hiện protein niệu trong quá trình BN đi khám sức khỏe định kỳ hoặc khám các bệnh khác đặc biệt là bệnh về tai mũi họng. Trước kia ở nhiều bệnh viện trong đó có bệnh viện của chúng tôi, chỉ định sinh thiết thận thường tập trung vào các BN có các triệu chứng lâm sàng rầm rộ như phù, hoặc các biểu hiện nghi ngờ của bệnh thận tiến triển nhanh, hoặc các biểu hiện của viêm thận lupus đợt cấp.

Tuy nhiên hiện nay, chỉ định sinh thiết thận được chỉ định rộng rãi hơn cho các BN có protein niệu, nhờ đó phát hiện sớm bệnh thận IgA.

Có một tỉ lệ BN bệnh thận IgA được phát hiện khi có protein niệu trong thời gian có thai (2,00%) và được chẩn đoán tiền sản giật trong nhiều năm trước khi được phát hiện bệnh thận IgA. Điều này gợi ý cần phải tìm kiếm nguyên nhân bệnh cầu thận nếu 6 tháng sau sinh mà protein niệu vẫn tồn tại dai dẳng. Có đến 4,10 % BN bệnh thận IgA trong nghiên cứu được chẩn đoán nhiễm khuẩn tiết niệu trong một thời gian dài nhưng cuối cùng được chẩn đoán bệnh thận IgA.

Trong nhiều nghiên cứu, có đến 15-20% số BN được phát hiện HC niệu một cách tình cờ dẫn đến chẩn đoán bệnh thận IgA [139]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ này chỉ chiếm 3,60 % (biểu đồ 3.2). Điều này có thể do các bác sỹ chưa thật quan tâm đối với BN có HC niệu đơn độc, và việc sinh thiết thận ở BN chỉ có HC niệu cũng còn hạn chế ở Việt Nam.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hoàn cảnh đái máu phần lớn xuất hiện tự nhiên (chiếm 63,64%), ngoài ra có thể xuất hiện sau nhiễm trùng hô hấp (chiếm 28,57%) hoặc sau nhiễm trùng tiết niệu (chiếm 7,79%) (bảng 3.6). Trong khi đó, nhiều nghiên cứu trên thế giới ghi nhận đái máu đại thể xuất hiện phổ biến sau nhiễm trùng hô hấp hoặc nhiễm trùng tiêu hóa [140], [139]. Đái máu sau các nhiễm trùng liên quan đến cơ chế bệnh sinh của bệnh thận IgA đã được đề cập ở trên, trong đó đái máu liên quan tới phản ứng sinh kháng thể khi có vi khuẩn xâm nhập niêm mạc.

#### **4.3.3. Triệu chứng lâm sàng**

Triệu chứng lâm sàng của bệnh thận IgA rất đa dạng, có thể từ bất thường nước tiểu không triệu chứng cho tới hội chứng thận hư, tăng HA ác tính hoặc viêm cầu thận tiến triển nhanh. Triệu chứng hay gặp nhất là đái máu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đái máu đại thể chiếm 28,49% còn đái



máu vi thể chiếm 66,67%, số BN không có đái máu chiếm 4,84% (bảng 3.7). Nghiên cứu của tác giả Berthoux và cộng sự chỉ thấy đái máu đại thể xuất hiện ở 19,9 % số BN còn đái máu vi thể đơn độc xuất hiện trong 71,3% [7]. Trong khi đó, nghiên cứu của tác giả Ghani và cộng sự cho thấy tỉ lệ đái máu đại thể chỉ chiếm 17,4% và đái máu vi thể chiếm tới 82,6% [141]. Các nghiên cứu này phù hợp với ghi nhận trong y văn về tỉ lệ đái máu vi thể cao đồng thời cho thấy triệu chứng của bệnh thận IgA thường âm thầm dễ bị bỏ qua.

Tỉ lệ phù rất khác nhau ở các nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phù chỉ biểu hiện ở 19,35% số BN bệnh thận IgA. Trong khi đó, phù xuất hiện ở 43,5% số BN trong nghiên cứu của Ghani và cộng sự [141]. Trong nghiên cứu của tác giả Lee và cộng sự, tỉ lệ phù chiếm 24,1% [95]. Tỉ lệ tăng HA cũng rất khác nhau ở các nghiên cứu, nhất là khi lựa chọn BN ở các nghiên cứu là khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ tăng HA chỉ chiếm 15,05% (bảng 3.7). Trong khi đó, tỉ lệ tăng HA trong nghiên cứu của tác giả Ghani và cộng sự là 50,70% [141], còn trong nghiên cứu của tác giả Kim và cộng sự thì tỉ lệ tăng HA chiếm 33% [142], và của tác giả Herlitz và cộng sự thì tỉ lệ tăng HA chiếm 29,4% [143].

Các triệu chứng lâm sàng ở nhóm nam và nhóm nữ không có sự khác biệt, ngoại trừ triệu chứng đái máu đại thể xảy ra nhiều hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm nữ so với nhóm nam (bảng 3.8). Nghiên cứu của tác giả Berthoux và cộng sự cũng không thấy sự khác biệt về các triệu chứng tăng HA, đái máu đại thể và đái máu vi thể ở nhóm nam và nữ [7].

Thời gian từ lúc phát hiện các triệu chứng đến khi BN đi khám rất khác nhau ở các BN trong nghiên cứu của chúng tôi. Thời gian từ lúc phát hiện protein niệu cho đến khi được chẩn đoán bệnh trung bình là  $14,15 \pm 32,10$  tháng, trong đó có BN khi phát hiện protein niệu được sinh thiết ngay và cũng có những BN được sinh thiết thận sau tới hơn 30 năm (bảng 3.15). Thời gian

từ lúc phát hiện đái máu tới khi được sinh thiết thận để chẩn đoán cũng đa dạng, dao động từ 0 tới 400 tháng, trung bình  $8,84 \pm 35,11$  tháng. Thời gian từ lúc phát hiện tăng HA tới khi sinh thiết thận trung bình  $1,94 \pm 5,59$  tháng, ngắn hơn so với thời gian đái máu và thời gian phát hiện protein niệu. Điều này có thể là do BN trong nghiên cứu này thường chú trọng đi khám hơn khi có triệu chứng tăng HA trong khi có thể bỏ qua triệu chứng đái máu hoặc protein niệu.

Thời gian từ lúc xuất hiện các triệu chứng này tới khi được chẩn đoán bệnh ở các nghiên cứu cũng rất khác nhau. Trong nghiên cứu của tác giả Berthoux và cộng sự, thời gian từ lúc phát hiện triệu chứng đầu tiên đến khi sinh thiết là  $66 \pm 98,4$  tháng [7]. Theo một nghiên cứu hồi cứu trong 30 năm gần đây ở Nhật Bản, thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi phát hiện bệnh trung bình là  $94,8 \pm 85,2$  tháng [28]. Điều này càng cho thấy tính chất âm thầm của bệnh thận IgA.

#### **4.4. ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG BỆNH THẬN IgA**

##### **□ Đặc điểm thiếu máu**

Thiếu máu là một đặc điểm liên quan đến tiên lượng sống của BN bệnh thận IgA, độc lập với tăng HA, protein niệu và chức năng thận. Thiếu máu còn làm tăng tiến triển về BTMT giai đoạn cuối [95], [136]. BN bệnh thận IgA trong nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm bắt đầu phát hiện bệnh phần lớn không thiếu máu (chiếm 75,27%). Không có BN thiếu máu nặng, thiếu máu nhẹ chiếm 17,74 %, thiếu máu vừa chiếm 6,99% (bảng 3.9). Trong nghiên cứu của Xie và cộng sự, tỉ lệ thiếu máu trong nhóm bệnh thận IgA là 42,2%. Tình trạng thiếu máu được giải thích một phần là hậu quả trực tiếp của suy thận, một phần khác là do ảnh hưởng của các tình trạng viêm mạn tính toàn thân, hoặc có thể là tình trạng tổn thương thận mà không thể hiện ở giảm chức năng thận [136].

### □ Đặc điểm về protein niệu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các BN bệnh thận IgA có protein niệu tập trung ở mức từ 0,3 - 0,99 g/24h (chiếm 32,80%) và mức 1 - 2,99 g/24h (chiếm 41,40%). Tỷ lệ BN có protein niệu  $\geq 3$  g/24h chỉ chiếm 25,80%. Không có BN nào có protein niệu  $< 0,3$  g/24h do tiêu chuẩn lựa chọn BN nghiên cứu của chúng tôi là protein niệu  $\geq 0,3$  g/24h (bảng 3.10). Trong khi ở nhiều nghiên cứu khác, có một tỷ lệ khá lớn BN đái máu đơn độc với protein niệu  $< 0,3$  g/24h. Nghiên cứu của tác giả Berthoux và cộng sự, tỷ lệ BN có đái máu đơn độc là cao nhất trong nhóm nghiên cứu, chiếm 42,7%. Nhóm BN có protein niệu từ 0,3 - 0,99 g/24h có tỷ lệ thấp hơn chiếm 28,4%, từ 1 - 2,99 g/24h chiếm 19,9% và thấp hơn nữa là nhóm protein niệu  $\geq 3$  g/24h chỉ chiếm 9,6% [144]. Nghiên cứu của tác giả Ki Heon Nam và cộng sự cho thấy tỷ lệ BN có protein niệu ở mức  $< 0,3$  g/24h là 26%, ở mức 0,3 - 0,99 g/24h là 45,2%, ở mức 1 - 3 g/24h là 26% và protein niệu  $\geq 3$  g/24h là 2,8% [145]. Như vậy có thể thấy trong phần lớn các nghiên cứu, BN bệnh thận IgA đa số có protein niệu nằm trong khoảng  $< 3$  g/24h, lượng BN có protein niệu  $\geq 3$  g/24h chiếm số ít. Và có thể có một lượng BN bệnh thận IgA chỉ biểu hiện bằng đái máu đơn độc đã bị bỏ sót chẩn đoán trong nhiều năm tại bệnh viện của chúng tôi cũng như ở nhiều nước trên thế giới, nơi mà chỉ định sinh thiết thận chỉ dành cho những BN có protein niệu.

### □ Đặc điểm về chức năng thận

Các BN bệnh thận IgA trong nhóm nghiên cứu có chức năng thận phần lớn ở mức bình thường với 78,50% không có suy thận (MLCT  $\geq 60$ ml/ph). Số BN có BTMT giai đoạn III chiếm 15,59%, giai đoạn IV chiếm 5,38% và giai đoạn V chiếm 0,53%. Mức lọc cầu thận trung bình của nhóm BN bệnh thận IgA nghiên cứu là  $78,30 \pm 26,13$  ml/phút (bảng 3.11). Tại thời điểm sinh thiết thận, nhóm BN của chúng tôi có MLCT thấp hơn so với MLCT trong

nghiên cứu Oxford ( $83 \pm 36$  ml/ph) [37]. Trong nghiên cứu Oxford, các BN có MLCT  $< 30$  ml/phút được loại ra khỏi nghiên cứu nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi có cả những BN đến ở giai đoạn IV-V của BTMT. Kết quả MLCT trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương trong nghiên cứu của tác giả Kawamura và cộng sự với MLCT  $78 \pm 25$  (ml/ph) [146].

Ảnh hưởng của đái máu lên chức năng thận luôn là một vấn đề tranh cãi. Một điều đến nay chưa lý giải được là những BN có tiền sử đái máu có chức năng thận tốt hơn so với những BN không có tiền sử đái máu [139]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy BN có tiền sử đái máu có ure và creatinine thấp hơn, MLCT cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có tiền sử đái máu (bảng 3.14). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả của các tác giả Le và cộng sự trên BN bệnh thận IgA Trung Quốc cho thấy những BN có tiền sử đái máu đại thể có MLCT tốt hơn nhiều so với nhóm không có tiền sử đái máu [147].

Chúng tôi không thấy có ảnh hưởng của thời gian phát hiện đái máu lên chức năng thận (bảng 3.15). Điều này phù hợp với nhiều nghiên cứu cho rằng đái máu đại thể là một biểu hiện khá lành tính của bệnh thận IgA. Phần lớn những tổn thương thận cấp cũng hồi phục sau 1 - 2 tháng sau những đợt đái máu đại thể [138]. Đái máu vi thể tồn tại một thời gian dài vẫn có thể có tiên lượng tốt cho thận nếu như protein niệu ở mức tối thiểu và HA kiểm soát tốt [148]. Tuy nhiên có một số nghiên cứu lại cho rằng đái máu vi thể kéo dài là một yếu tố nguy cơ tồi với thận, ngay cả ở những BN có HA bình thường và protein niệu rất thấp. Trong nghiên cứu của tác giả Shen và cộng sự trên 177 BN bệnh thận IgA ở Trung Quốc có protein niệu  $< 0,4$  g/24h và chức năng thận bình thường, có đến 24% số BN này tiến triển thành BTMT giai đoạn cuối sau 9 năm theo dõi [149].

Tăng HA từ lâu được biết đến là một yếu tố tiên lượng xấu đối với bệnh thận nói chung và bệnh thận IgA nói riêng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên quan nghịch giữa thời gian phát hiện tăng HA và MLCT, thời gian phát hiện tăng HA càng lâu thì MLCT càng thấp (biểu đồ 3.3). Có mối tương quan nghịch giữa MLCT và HA trung bình, HA trung bình càng cao thì MLCT càng thấp (biểu đồ 3.4). So sánh giữa 2 nhóm, chúng tôi thấy MLCT ở nhóm tăng HA thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm HA bình thường (bảng 3.16). Tác giả Xie và cộng sự trong nghiên cứu trên 619 BN bệnh thận IgA người Trung Quốc đã kết luận tăng HA là một yếu tố tiên lượng độc lập, mạnh mẽ làm giảm MLCT ở BN bệnh thận IgA [136]. Nghiên cứu của tác giả Berthoux và cộng sự thấy HA bình thường là yếu tố bảo vệ cho BN bệnh thận IgA khỏi lọc máu [144].

Protein niệu từ lâu được biết đến là yếu tố thúc đẩy tiến triển đến BTMT giai đoạn cuối của các bệnh cầu thận trong đó có bệnh thận IgA. Đặc biệt khi protein niệu  $\geq 1$  g/24h kéo dài đã được nhiều nghiên cứu chứng minh là yếu tố độc lập và là nguy cơ tuyệt đối gây giảm MLCT cùng với các yếu tố tiên lượng khác như tuổi, tăng HA [144], [136]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm có protein niệu cao có MLCT thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có protein niệu thấp (bảng 3.17). Như vậy protein niệu cao là một yếu tố tiên lượng xấu cho chức năng thận.

#### □ Đặc điểm miễn dịch

IgA máu đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh và sự phát triển của bệnh thận IgA. Nhiều nghiên cứu cố gắng tìm hiểu giá trị của nồng độ IgA máu và tỉ lệ IgA/C3 máu với mong muốn dùng những marker này thay thế cho sinh thiết thận trong chẩn đoán bệnh thận IgA. Một số nghiên cứu đã ghi nhận tăng nồng độ IgA máu ở khoảng một nửa số BN bệnh thận IgA [96].

Tác giả Maeda và cộng sự đã so sánh giữa nhóm bệnh thận IgA và nhóm bệnh cầu thận không phải IgA và nhận thấy nồng độ IgA máu và tỉ lệ IgA/C3 ở nhóm bệnh thận IgA cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh cầu thận không phải IgA [97]. Các tác giả còn nhận thấy nếu phối hợp 4 tiêu chuẩn: đái máu vi thể, protein niệu > 0,3 g/24h, tăng nồng độ IgA máu hơn 315 mg/dl và tỉ lệ IgA/C3 máu tăng hơn 3,01 thì khả năng bệnh thận IgA sẽ cao hơn so với các bệnh cầu thận khác.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong số BN bệnh thận IgA, có đến 51,08% có tăng nồng độ IgA  $\geq$  315 mg/dl, và có 49,46% có tăng tỉ lệ IgA/C3 > 3,01 (bảng 3.13a). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở về nồng độ IgA máu và tỉ lệ IgA/C3 giữa nam và nữ (bảng 3.13b).

#### **□ Một số đặc điểm cận lâm sàng khác**

Một số đặc điểm liên quan đến tiên lượng của bệnh thận IgA được nhắc đến trong nhiều nghiên cứu là tăng cholesterol, giảm protid máu, giảm albumin máu và tăng acid uric. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm BN có acid uric cao có MLCT thấp hơn so với nhóm có acid uric máu thấp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (bảng 3.16). Nhóm có protein máu thấp và albumin máu thấp cũng có MLCT thấp hơn so với nhóm có protein máu cao và albumin máu cao, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nhóm có HC niệu cao có MLCT cao hơn so với nhóm có MLCT thấp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (bảng 3.17). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả của tác giả Lee và cộng sự nghiên cứu trên 1100 BN bệnh thận IgA người Trung Quốc. Các tác giả nhận thấy tăng acid uric máu, giảm protein máu và giảm albumin máu là những yếu tố nguy cơ độc lập đối với giảm chức năng thận [150].

#### 4.5. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ ĐỐI CHIẾU VỚI LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

Phân tích kết quả từ bệnh phẩm sinh thiết của 186 BN bệnh thận IgA, số cầu thận trung bình cho mẫu KHVQH là  $11,63 \pm 4,29$  cầu thận, số cầu thận trung bình cho mẫu MDHQ là  $9,6 \pm 2,79$  cầu thận. Những mẫu bệnh phẩm có số cầu thận ít hơn 8 được loại khỏi nghiên cứu. Số cầu thận xơ hóa toàn bộ là  $1,60 \pm 2,81$  (min 0, max 19), phần trăm cầu thận xơ hóa toàn bộ là  $14,16 \pm 20,87$ . Số cầu thận xơ hóa cục bộ là  $1,52 \pm 1,64$  (min 0, max 9), phần trăm cầu thận xơ hóa cục bộ là  $13,58 \pm 14,64$ .

Tỉ lệ BN có **tăng sinh gian mạch** chiếm 39,25% trong nghiên cứu (bảng 3.18). Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm tăng sinh gian mạch và không tăng sinh gian mạch về HA trung bình, MLCT và protein niệu (bảng 3.23). Kết quả trong nghiên cứu Oxford trên 256 BN bệnh thận IgA, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về MLCT và HA trung bình ở nhóm tăng sinh gian mạch và nhóm không tăng sinh gian mạch, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về protein niệu ở 2 nhóm này [37]. Nghiên cứu của tác giả Alamartine và cộng sự cho thấy nhóm có tăng sinh gian mạch chiếm 21%, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về HA, MLCT và protein niệu giữa nhóm có và không có tăng sinh gian mạch [151].

Một nghiên cứu rất lớn là nghiên cứu VALIGA trên 1147 BN bệnh thận IgA đến từ 13 nước châu Âu cho thấy có 28% có tăng sinh gian mạch. Nhóm tăng sinh gian mạch có HA trung bình cao hơn, MLCT tại thời điểm sinh thiết thấp hơn và protein niệu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không tăng sinh gian mạch [8]. Như vậy tăng sinh gian mạch có phải là một yếu tố mô bệnh học tiên lượng nặng của bệnh thận IgA vẫn đang là vấn đề tranh cãi.

**Tăng sinh nội mao mạch** là một đặc điểm mô bệnh học hoạt động. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ tăng sinh nội mao mạch chỉ chiếm

5,91% (bảng 3.18). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về HA trung bình, MLCT và protein niệu giữa nhóm có và không có tăng sinh nội mao mạch (bảng 3.23). Trong nghiên cứu Oxford, nhóm có tăng sinh nội mao mạch có HA trung bình thấp hơn, MLCT cao hơn và protein niệu cao hơn so với nhóm không có tăng sinh nội mao mạch, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [37]. Nghiên cứu của tác giả Alamartine và cộng sự thấy tỉ lệ tăng sinh nội mao mạch là 14%, cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Nhóm có tăng sinh nội mao mạch có protein niệu cao hơn và MLCT thấp hơn so với nhóm không có tăng sinh nội mao mạch, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, trong khi đó không có sự khác biệt về HA trung bình giữa 2 nhóm [151]. Nghiên cứu VALIGA không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm có và không tăng sinh nội mao mạch về HA trung bình và MLCT, nhưng protein niệu của nhóm có tăng sinh nội mao mạch cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không tăng sinh nội mao mạch [8].

**Xơ hóa ổ cục bộ** là đặc điểm mô bệnh học gặp nhiều nhất trong nghiên cứu của chúng tôi, chiếm 63,44% (bảng 3.18). Mặc dù có đến 78,50% số BN nghiên cứu không có suy thận với MLCT  $\geq$  60ml/ph nhưng tỉ lệ xơ hóa ổ cục bộ cao cho thấy bệnh thận IgA đã tiến triển mạn tính từ lâu nhưng chưa ảnh hưởng tới chức năng thận. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm có xơ hóa ổ cục bộ S1 có MLCT thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có xơ hóa ổ cục bộ S0 (bảng 3.23). Điều này phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới như nghiên cứu của tác giả Alamartine và cộng sự, nghiên cứu VALIGA và nghiên cứu Oxford cũng cho thấy đặc điểm xơ hóa ổ cục bộ là đặc điểm tiên lượng xấu cho MLCT [37], [151], [8]. Tuy nhiên các nghiên cứu trên còn tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm xơ hóa ổ cục bộ và không xơ hóa ổ cục bộ về HA trung bình và protein niệu, trong khi nghiên cứu của chúng tôi không thấy sự khác biệt này.



**Teo ống thận, xơ tổ chức kẽ** là một biểu hiện mạn tính trên mô bệnh học, chiếm tỉ lệ khá cao trong nghiên cứu của chúng tôi (xơ hóa mức độ T1 chiếm 20,97%, xơ hóa mức độ T2 chiếm 6,45%) (bảng 3.18). Kết quả nghiên cứu cho thấy có nhóm có xơ hóa mức độ càng nặng thì HA trung bình càng cao và MLCT càng thấp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên sự khác biệt về protein niệu giữa các nhóm có xơ hóa mức độ nhẹ (T0), vừa (T1) và nặng (T2) không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.23). Các kết quả nghiên cứu Oxford, nghiên cứu VALIGA cũng như nhiều nghiên cứu khác cũng đều có chung kết quả là HA trung bình cao hơn, MLCT thấp hơn và protein niệu cao hơn ở nhóm có mức độ teo ống thận vừa và nặng (T1, T2) so với nhóm có mức độ teo ống thận nhẹ (T0), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [151], [37], [8].

**Giá trị của nồng độ IgA máu và tỉ lệ IgA/C3 máu** trong chẩn đoán bệnh cũng như mối liên quan với các đặc điểm mô bệnh học luôn là một vấn đề còn gây tranh cãi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IgA máu không khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm có tăng sinh gian mạch, nhóm tăng sinh nội mao mạch và nhóm xơ hóa cục bộ so với nhóm không có tăng sinh gian mạch, nhóm không tăng sinh nội mao mạch và nhóm không xơ hóa cục bộ. Nhóm teo ống thận nặng và vừa có nồng độ IgA cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm teo ống thận mức độ nhẹ (bảng 3.24). Tỉ lệ IgA/C3 máu không khác biệt ở các nhóm có đặc điểm mô bệnh học khác nhau (bảng 3.24). Trong khi đó, nghiên cứu trên bệnh nhi có bệnh thận IgA, tác giả Mizerska - Wasiak và cộng sự đã tìm thấy chỉ số IgA/C3 tăng lên có ý nghĩa thống kê ở nhóm có tăng sinh gian mạch, có tăng sinh nội mao mạch, có xơ hóa cục bộ và có teo ống thận [152]. Điều này gợi ý có thể tăng chỉ số IgA/C3 là một yếu tố dự đoán đối với các đặc điểm mô bệnh học.

Nhiều nghiên cứu trên bệnh thận IgA cho rằng bệnh có xu hướng nặng hơn ở giới nam cả về đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học. Nghiên cứu của tác

giả Ghani và cộng sự nhận thấy ở nam tỉ lệ thể bệnh nặng (class III, IV, V theo phân loại Haas) cao hơn ở nữ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [141]. Tuy nhiên nhiều nghiên cứu không đề cập tới sự khác biệt về đặc điểm mô bệnh học giữa nam và nữ [8], [37]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng không thấy sự khác biệt giữa nam và nữ về các đặc điểm tăng sinh gian mạch, tăng sinh nội mao mạch, xơ hóa cục bộ và teo ống thận (bảng 3.18).

**Đặc điểm xơ hóa cầu thận toàn bộ** tuy không xếp trong các đặc điểm của phân loại Oxford nhưng là một đặc điểm mô bệnh học hay gặp. Xơ hóa cầu thận toàn bộ là đặc điểm mạn tính thường gặp ở giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số xơ hóa cầu thận toàn bộ trung bình là  $1,60 \pm 2,81$  cầu thận, tỉ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ là  $14,16 \pm 20,87$ . Chúng tôi không thấy mối liên quan giữa tỉ lệ xơ hóa cầu thận toàn bộ với thời gian phát hiện protein niệu ( $r = 0,057$ ,  $p > 0,05$ ), với thời gian phát hiện đái máu ( $r = 0,017$ ,  $p > 0,05$ ), với protein niệu 24h ( $r = 0,01$ ,  $p > 0,05$ ) và với HC niệu ( $r = 0,016$ ,  $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, có mối tương quan thuận khá chặt chẽ giữa tỉ lệ xơ hóa cầu thận toàn bộ và thời gian phát hiện tăng HA ( $r = 0,507$ ,  $p < 0,01$ ) (biểu đồ 3.5). Có mối tương quan thuận nhưng yếu giữa tỉ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ và HA trung bình ( $r = 0,299$ ,  $p < 0,001$ ) (biểu đồ 3.6). Có mối tương quan nghịch khá chặt chẽ giữa số cầu thận xơ hóa toàn bộ và MLCT ( $r = -0,539$ ,  $p < 0,001$ ) (biểu đồ 3.7). So sánh nhóm có HC niệu thấp  $< 20$  HC/vi trường và nhóm có HC niệu cao  $\geq 20$  HC/vi trường, nhóm có HC niệu cao có tỉ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ và tỉ lệ cầu thận xơ hóa cục bộ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có HC niệu cao (bảng 3.22). Kết quả của tác giả Iwasaki và cộng sự lại cho thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ giữa nhóm có HC niệu cao và nhóm có HC niệu thấp. Tuy nhiên lại có sự khác biệt ở nhóm xơ hóa cầu thận cục bộ trong đó nhóm HC niệu thấp có tỉ lệ xơ hóa cầu thận cục bộ cao hơn, tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi [153].

Nghiên cứu của tác giả Nasri và cộng sự cũng cho thấy có mối liên quan nghịch có ý nghĩa giữa tỉ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ và MLCT và mối liên quan thuận có ý nghĩa giữa tỉ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ với protein niệu [154]. Tuy nhiên trong nghiên cứu tác giả không đề cập đến mối liên quan giữa tỉ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ và tăng HA. Như vậy cầu thận xơ hóa toàn bộ là một đặc điểm tiên lượng xấu đối với tiến triển của bệnh thận IgA.

Mức độ lắng đọng IgA ở gian mạch cầu thận trong nghiên cứu của chúng tôi là lắng đọng 1+ chiếm 28,49%, lắng đọng 2+ chiếm 40,32% và lắng đọng 3+ chiếm 31,19% (bảng 3.19). Chúng tôi nhận thấy mức độ lắng đọng IgA gian mạch không có liên quan tới MLCT, protein niệu và HC niệu (bảng 3.26). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả của các tác giả khác thấy không có mối liên quan giữa mức độ lắng đọng IgA gian mạch tới các yếu tố tiên lượng như MLCT và protein niệu [155], [156].

Lắng đọng IgG gian mạch là một biểu hiện hay gặp đi kèm với lắng đọng gian mạch IgA. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ lắng đọng IgG dương tính chiếm 12,37% (23 ca). Chúng tôi không thấy mối liên quan giữa lắng đọng IgG gian mạch với MLCT và protein niệu tại thời điểm chẩn đoán bệnh (bảng 3.26). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả của tác giả Nasri và cộng sự không thấy có sự liên quan giữa mức độ lắng đọng IgG gian mạch và MLCT và protein niệu [157]. Trong khi đó, nghiên cứu của tác giả Wada và cộng sự lại cho thấy nhóm có lắng đọng IgG gian mạch có protein niệu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có lắng đọng IgG gian mạch, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu này cũng không thấy có sự khác biệt về MLCT và HC niệu giữa nhóm có và không có lắng đọng IgG gian mạch [158]. Tương tự kết quả của tác giả Bellur và cộng sự trên 211 BN bệnh thận IgA cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm có và không có lắng đọng IgG gian mạch về MLCT và protein niệu cũng như tỉ lệ tăng HA [156].

Nghiên cứu theo dõi dọc của tác giả Shin và cộng sự còn cho thấy lắng đọng IgG gian mạch là một yếu tố tiên lượng xấu, độc lập đối với suy giảm MLCT trong bệnh thận IgA [159].

Lắng đọng C3 gian mạch hay gặp đi kèm với lắng đọng IgA gian mạch. Nghiên cứu của tác giả Nasri và cộng sự cho thấy mức độ lắng đọng C3 gian mạch là một yếu tố tiên lượng nặng, có liên quan thuận với nồng độ creatinine máu cũng như các đặc điểm mô bệnh học khác như tăng sinh gian mạch, tăng sinh nội mao mạch và xơ hóa cầu thận cục bộ [160]. Trong nghiên cứu này, có tới 63,98% số BN có lắng đọng C3 gian mạch (bảng 3.19). Mức độ lắng đọng C3 gian mạch là một yếu tố tiên lượng xấu thể hiện ở lắng đọng C3 gian mạch càng nhiều thì MLCT tại thời điểm sinh thiết càng thấp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (bảng 3.28). Không thấy mối liên quan giữa mức độ lắng đọng C3 gian mạch với các yếu tố giải phẫu bệnh khác như tăng sinh gian mạch, tăng sinh nội mao mạch, xơ hóa ổ cục bộ, nhưng có mối liên hệ với đặc điểm teo ống thận. Mức độ lắng đọng C3 gian mạch càng nặng thì teo ống thận càng nhiều, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (bảng 3.28). Mức độ lắng đọng C3 gian mạch còn liên quan tới nồng độ C3 máu, trong đó nồng độ C3 máu càng thấp mức độ lắng đọng C3 tại gian mạch càng nhiều (bảng 3.27). Nồng độ C3 máu không ảnh hưởng tới các đặc điểm mô bệnh học như tăng sinh gian mạch, tăng sinh nội mao mạch, xơ hóa cầu thận cục bộ hay teo ống thận (bảng 3.25). Trong khi đó, kết quả nghiên cứu của tác giả Kim và cộng sự cho thấy ở nhóm bệnh thận IgA có nồng độ C3 thấp có mức độ teo ống thận nặng hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có nồng độ C3 bình thường, và mức độ lắng đọng gian mạch C3 tỉ lệ nghịch với nồng độ C3 máu [161].

## **4.6. LẬP KẾ HOẠCH QUẢN LÝ, THEO DÕI VÀ ĐIỀU TRỊ NHÓM BỆNH NHÂN BỆNH THẬN IGA**

### **4.6.1. Lập kế hoạch quản lý và theo dõi bệnh nhân bệnh thận IgA**

Những BN được chẩn đoán bệnh thận IgA sau khi ra viện được lập hồ sơ theo dõi ngoại trú tại khoa Thận Tiết niệu bệnh viện Bạch Mai. Các BN được hẹn khám định kỳ tùy thuộc vào mức độ của bệnh và thuốc được chỉ định (đã được trình bày ở chương 2 và 3). Các lần khám BN được khám và ghi chép các triệu chứng lâm sàng vào bệnh án ngoại trú, làm các xét nghiệm cần thiết và lưu lại các xét nghiệm trong bệnh án và kê đơn cho BN. Các BN nhóm 1 được điều trị UCMC hoặc ức chế thụ thể angiotensin II được hẹn khám 3 tháng 1 lần theo khuyến cáo của KDOQI 2013 về đánh giá và quản lý bệnh thận mạn tính [41].

Trong số 186 BN bệnh thận IgA, số BN thuộc nhóm 1 (nhóm protein niệu < 1g/24h) có 61 BN, thuộc nhóm 2 (protein niệu  $\geq$  1g/24h và chưa điều trị UCMC hoặc ức chế thụ thể angiotensin II) có 30 BN, thuộc nhóm 3 (protein niệu  $\geq$  1g/24h và đã điều trị 6 tháng UCMC hoặc UCTT angiotensin II) có 95 BN (bảng 3.29). Số BN tiếp tục theo dõi sau 3 tháng thuộc nhóm 1 là 41, thuộc nhóm 3 là 77, thuộc nhóm 2 không có BN nào. Sau 6 tháng, chỉ còn 32 BN thuộc nhóm 1 và 70 BN thuộc nhóm 3 tiếp tục theo dõi điều trị. Sau 12 tháng, chỉ còn 20 BN thuộc nhóm 1 và 64 BN thuộc nhóm 3 tiếp tục theo dõi điều trị.

Như vậy số lượng BN bỏ điều trị sau 3 tháng là 68, sau 6 tháng có thêm 16 BN bỏ điều trị và sau 12 tháng có thêm 18 BN bỏ điều trị, tổng số BN bỏ điều trị sau 12 tháng là 102 BN chiếm 54,83% (bảng 3.29). Mặc dù các BN đã được giải thích kỹ về tình trạng bệnh cũng như tiên lượng của BN bệnh thận IgA sẽ tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối nếu không được điều trị, vẫn có một số lượng lớn BN bỏ điều trị. Đây là một khó khăn trong quá trình thực

hiện đề tài nghiên cứu của chúng tôi. Lý do chính dẫn đến việc BN bỏ điều trị và bỏ tham gia nghiên cứu là do triệu chứng lâm sàng của bệnh thận IgA thường âm thầm, không khiến BN khó chịu và không làm cho BN lo lắng, khiến BN không ý thức được tình trạng bệnh. Việc tuyên truyền của cán bộ y tế cho BN hiểu về mức độ nguy hiểm của bệnh, lợi ích của tuân thủ điều trị cũng chưa được quan tâm đúng mức. Một số BN có hoàn cảnh kinh tế khó khăn, việc chi trả cho khám chữa bệnh như xét nghiệm, thuốc... cũng là một lý do khiến BN bỏ điều trị. Việc lo ngại sử dụng thuốc có thể gây ra các tác dụng phụ khiến BN thường tìm đến thuốc thảo dược không rõ nguồn gốc. Ngoài ra lý do địa lý cũng là một trở ngại khiến các BN ở xa bỏ khám và điều trị.

Tình trạng bỏ điều trị không chỉ xảy ra ở Việt Nam mà còn xảy ra ở nhiều nơi trên thế giới. Trong một nghiên cứu của tác giả Hajeong Lee và cộng sự trên đối tượng BN bệnh thận IgA ở Hàn Quốc, có đến 248 BN trong tổng số 1613 BN bỏ theo dõi sau 12 tháng điều trị (chiếm 15%) [162]. Một nghiên cứu của tác giả Smita Sontakke và cộng sự trên BN có BTMT ở Ấn Độ cho thấy có đến 34% số BN không tuân thủ điều trị [163]. Nguyên nhân hay gặp theo các tác giả là do giá thành điều trị cao, liệu trình phức tạp, lo sợ tác dụng phụ của thuốc và không hiểu biết về mức độ quan trọng của việc sử dụng thuốc. Ngay cả ở đối tượng BN ghép thận, khi mà việc tuân thủ sử dụng thuốc liên quan trực tiếp đến sống còn của thận ghép nhưng cũng có đến 19,3% BN ở Mỹ không sử dụng đủ thuốc chống thải ghép, và tỉ lệ này là 13,2% ở châu Âu [164]. Nghiên cứu của tác giả Đinh Thị Kim Dung và cộng sự trên 450 BN viêm cầu thận mạn tính ở tỉnh Bắc Giang với thời gian theo dõi 2 năm, tuy nhiên chỉ có 252 BN tiếp tục nghiên cứu. Như vậy tỉ lệ bỏ theo dõi khám và điều trị lên tới 44% [108].

Trong tương lai, để khắc phục tình trạng BN bệnh thận mạn tính nói chung và bệnh thận IgA nói riêng bỏ khám và điều trị, đội ngũ nhân viên y tế

cần giáo dục, thông tin đến BN tốt hơn để giúp họ hiểu được mức độ quan trọng của bệnh thận mạn tính từ đó tuân thủ tốt chế độ khám chữa bệnh.

#### **4.6.2. Đánh giá kết quả sau điều trị**

Các BN nghiên cứu được chia thành 3 nhóm để điều trị, tuy nhiên do các BN nhóm 2 bỏ điều trị nên còn lại nhóm 1 và nhóm 3 được tiếp tục theo dõi điều trị. Như trên đã nói, nhóm 1 là nhóm bệnh thận IgA có protein niệu từ 0,3 - 0,99 g/24h, nhóm 2 là nhóm bệnh thận IgA có protein niệu  $\geq 1$ g/24h nhưng chưa điều trị UCMC, nhóm 3 là nhóm bệnh thận IgA có protein niệu  $\geq 1$  g/24h và đã điều trị UCMC 6 tháng trước đó.

##### **□ Diễn biến lâm sàng**

Nhóm 1 sau thời gian theo dõi điều trị chúng tôi nhận thấy các triệu chứng lâm sàng cải thiện tốt. Toàn bộ BN hết phù, tỉ lệ tăng HA giảm từ 7 BN trước điều trị xuống còn 3 BN sau 3 tháng, sau 6 tháng và 12 tháng các BN có HA không chế ở mức bình thường dưới tác dụng của thuốc hạ áp (bảng 3.30). Tỉ lệ đái máu đại thể giảm từ 41% trước điều trị xuống còn 7,32% ở tháng thứ 3 và 15,62% ở tháng thứ 6, và không còn BN đái máu đại thể ở tháng thứ 12 (bảng 3.30). Riêng triệu chứng đái máu vi thể không có xu hướng giảm. Đây cũng là đặc điểm điển hình của bệnh thận IgA đã được mô tả trong nhiều nghiên cứu, trong đó triệu chứng đái máu vi thể có xu hướng tồn tại dai dẳng. Trong nghiên cứu của tác giả Szeto và cộng sự, chỉ có 14% số BN bệnh thận IgA không còn triệu chứng đái máu vi thể [165].

Nhóm 3 sau thời gian theo dõi điều trị chúng tôi nhận thấy các BN này có triệu chứng phù giảm hoàn toàn sau điều trị, tăng HA cũng giảm có ý nghĩa thống kê sau điều trị. Tuy nhiên triệu chứng đái máu thay đổi không có ý nghĩa thống kê sau điều trị (bảng 3.30).

##### **□ Diễn biến các xét nghiệm sinh hóa và miễn dịch**

Ức chế men chuyển và UCTT angiotensin II từ lâu được biết đến là biện pháp điều trị hiệu quả trong bệnh thận IgA nói riêng và các bệnh cầu thận nói

chung. Trong bệnh thận IgA, hệ renin - angiotensin có một vai trò đặc biệt do hiệu quả của nó được tăng lên bởi tăng hoạt động của hệ renin - angiotensin tại chỗ, và bởi vì lắng đọng IgA gây tăng truyền tín hiệu của hệ renin - angiotensin trong TB gian mạch [166]. Có rất nhiều nghiên cứu cho thấy lợi ích của điều trị nhóm ƯCMC hoặc nhóm ƯCTT angiotensin II hoặc phối hợp cả 2 nhóm đối với bệnh thận IgA. Nghiên cứu của tác giả Coppo và cộng sự theo dõi trên 66 bệnh nhân bệnh thận IgA trong thời gian trung bình 38 tháng cũng cho thấy điều trị ƯCMC hoặc ức chế thụ thể angiotensin II trên bệnh nhân bệnh thận IgA có protein niệu > 1g/ngày làm giảm protein niệu cũng như làm chậm lại quá trình suy giảm chức năng thận so với nhóm giả dược, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [58]. Tác giả Moriyama và cộng sự cho thấy hiệu quả vượt trội có ý nghĩa thống kê của ƯCMC và ƯCTT angiotensin II so với nhóm chứng đối với giảm protein niệu, bảo vệ chức năng thận ở bệnh nhân bệnh thận IgA, ngay cả khi nhóm bệnh nhân này đã có suy thận với MLCT < 60ml/phút [167]. Một nghiên cứu phân tích gộp dựa trên 6 nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng cho thấy khi kết hợp ƯCMC và ƯCTT angiotensin II có hiệu quả làm giảm protein niệu tốt hơn so với dùng ƯCMC hoặc ƯCTT angiotensin II đơn độc [101].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm 1 được điều trị bằng ƯCMC hoặc ƯCTT angiotensin II, sau 3 tháng có cải thiện chức năng thận thể hiện ở giảm creatinine máu và tăng MLCT so với thời điểm trước điều trị, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê. Protein máu và albumin máu cũng tăng lên và protein niệu 24h giảm so với thời điểm trước điều trị, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê (bảng 3.32). Sau 6 tháng điều trị ƯCMC/ƯCTT angiotensin II, protid máu toàn phần và albumin máu tăng có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị (bảng 3.33). Sau 12 tháng điều trị, MLCT tiếp tục cải thiện tăng lên và albumin máu cũng tăng lên so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống



kê (bảng 3.34). Như vậy điều trị UCMC/UCTT angiotensin II có hiệu quả cải thiện chức năng thận đôi với nhóm bệnh thận IgA có protein niệu < 1 g/24h, cải thiện protein niệu 24h và cải thiện protein và albumin máu trong nghiên cứu của chúng tôi. Không có sự biến đổi có ý nghĩa thống kê về nồng độ IgA và tỉ lệ IgA/C3 ở nhóm 1 (bảng 3.35).

Mặc dù hiệu quả của UCMC và UCTT angiotensin II đã được chứng minh, vẫn có một lượng lớn bệnh nhân bệnh thận IgA còn tồn tại dai dẳng protein niệu  $\geq 1$ g/ngày sau khi đã được điều trị bởi UCMC và angiotensin II. Đối với những bệnh nhân này, ngày càng có nhiều nghiên cứu chứng minh hiệu quả của corticoid đối với bảo tồn chức năng thận và giảm protein niệu. Tác dụng của corticoid trên bệnh thận IgA được cho là giảm tăng sinh gian mạch, giảm tăng sinh tế bào, ức chế các TB biểu mô cầu thận sản xuất protein -1 hấp dẫn các TB đơn nhân, do đó giảm xâm nhập các tế bào đơn nhân và đa nhân và giảm chết theo chương trình của podocyte [168]. Tác giả Kim và cộng sự cho thấy liệu trình điều trị corticoid 6 tháng ở bệnh nhân bệnh thận IgA làm giảm tốc độ giảm MLCT hàng năm so với trước điều trị, tuy nhiên không làm giảm protein niệu [169]. Nghiên cứu phân tích gộp dựa trên 9 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng của tác giả Lv J. và cộng sự cho thấy corticoid có hiệu quả trong việc giảm protein niệu và bảo tồn chức năng thận ở bệnh nhân bệnh thận IgA [103]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự khi sử dụng corticoid cho nhóm bệnh thận IgA có protein niệu  $\geq 1$ g/ngày mặc dù đã được sử dụng UCMC hoặc UCTT angiotensin II (nhóm 3). Sau 3 tháng điều trị corticoid, nhóm này có MLCT tăng và creatinine máu giảm có ý nghĩa thống kê, protein niệu 24h giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị. Hồng cầu niệu cũng giảm có ý nghĩa thống kê sau 3 tháng điều trị (bảng 3.36). Sau 6 tháng điều trị corticoid, creatinin máu giảm và MLCT tăng có ý nghĩa thống kê. Protein máu và albumin máu tăng, protein niệu 24h giảm, HC niệu giảm có ý nghĩa thống kê (bảng 3.37). Sau 12 tháng điều trị, mặc dù corticoid được

dừng lại bắt đầu từ tháng thứ 7, nhóm 3 tiếp tục được cải thiện chức năng thận với MLCT tăng có ý nghĩa thống kê. Protein niệu 24h tiếp tục giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị mặc dù đã dùng corticoid (bảng 3.38). Về mặt miễn dịch, nồng độ IgA và tỉ lệ IgA/C3 giảm có ý nghĩa thống kê sau 6 tháng điều trị corticoid (bảng 3.39). Sau 12 tháng điều trị, mặc dù đã dùng corticoid ở tháng thứ 7 và tiếp tục với UCMC/UCTT angiotensin II, nồng độ IgA và tỉ lệ IgA/C3 tiếp tục giảm so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (bảng 3.39).

#### □ Nhóm bệnh thận IgA có hội chứng thận hư

Thể hội chứng thận hư là một thể hiếm gặp trong bệnh thận IgA, thường chiếm từ 5 - 10% trong các nghiên cứu. Trong y văn chưa có nhiều nghiên cứu trên thể bệnh này. Đáp ứng của thể hội chứng thận hư với điều trị rất khác biệt giữa các nghiên cứu, có thể thay đổi từ lui bệnh tự phát cho tới không đáp ứng với điều trị [170], [171].

Nhóm bệnh thận IgA có HCTH trong nghiên cứu của chúng tôi có 20 BN, chiếm 10,75% (bảng 3.11). Sau 3 tháng điều trị corticoid, nhóm HCTH có giảm protein niệu 24h và tăng protein máu, tăng albumin máu, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê (bảng 3.40). Tuy nhiên sự thay đổi về chức năng thận cũng như hồng cầu niệu sau 3 tháng điều trị corticoid của nhóm này không có ý nghĩa thống kê. Sau 6 tháng điều trị corticoid, nhóm HCTH có protein máu và albumin máu tăng lên có ý nghĩa thống kê, protein niệu 24h giảm có ý nghĩa thống kê, chức năng thận không thay đổi. Về mặt miễn dịch, nồng độ IgA máu giảm có ý nghĩa thống kê nhưng tỉ lệ IgA/C3 máu thay đổi không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.41). Sau 12 tháng điều trị, mặc dù corticoid được dùng điều trị từ tháng thứ 7, nhóm bệnh thận IgA có HCTH vẫn có protein máu và albumin máu tăng lên và protein niệu 24h giảm xuống có ý nghĩa thống kê, chức năng thận không thay đổi có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị.

### □ **Biến chứng điều trị**

Ở nhóm điều trị UCMC/UCTT angiotensin II, chúng tôi không nhận thấy có tác dụng phụ nào khiến cho BN khó chịu hoặc phải bỏ điều trị. Trong khi đó, nhóm điều trị corticoid có 3 BN mắc đái tháo đường thứ phát (chiếm 4,68%) và 1 BN được chẩn đoán lao (chiếm 1,56%) trong thời gian điều trị corticoid. Biến chứng đục thủy tinh thể do corticoid có 2 BN (chiếm 3,12%) và nhiễm zona có 2 BN (chiếm 3,12%) (bảng 3.42). Các tác dụng phụ khác như tăng cân hay gặp nhất chiếm 68,75%, nổi mụn chiếm 50,00%, rạn da chiếm 31,25%, rối loạn giấc ngủ chiếm 6,25%. Nhìn chung các BN chịu đựng tốt với liệu trình điều trị corticoid 6 tháng, chỉ có 2 BN phải bỏ điều trị corticoid vì biến chứng đái tháo đường và tăng cân quá nhiều khiến BN cảm thấy rất khó chịu. Như vậy điều trị corticoid là tương đối an toàn ở BN bệnh thận IgA.

## KẾT LUẬN

Qua khảo sát các bệnh nhân được chẩn đoán bệnh lý cầu thận trên lâm sàng và được sinh thiết thận tại thời điểm nghiên cứu từ tháng 10/2014 – 12/2016 tại khoa Thận Tiết Niệu bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi thấy có 186 bệnh nhân bệnh thận IgA và tiến hành theo dõi nhóm bệnh nhân này trong thời gian 12 tháng, chúng tôi rút ra một số kết luận sau đây:

### **1. Về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mô bệnh học của bệnh thận IgA**

**Tỉ lệ bệnh nhân bệnh thận IgA** trong nhóm nghiên cứu là 36,90%, chiếm tỉ lệ cao nhất trong số các bệnh cầu thận được sinh thiết.

**Đặc điểm lâm sàng** nổi bật và cũng là lý do khám bệnh chính của nhóm bệnh nhân bệnh thận IgA là tiểu máu đại thể hoặc tiểu máu vi thể. Ngoài đái máu, triệu chứng lâm sàng thường nghèo nàn với phù và tăng huyết áp chiếm tỉ lệ thấp.

**Đặc điểm cận lâm sàng** của nhóm bệnh nhân bệnh thận IgA có protein niệu chủ yếu ở mức dưới ngưỡng thận hư. Tỉ lệ hội chứng thận hư thấp. Tỉ lệ tăng IgA máu chiếm 50,53%, tăng tỉ lệ IgA/C3 48,38%. Có mối liên quan nghịch giữa mức lọc cầu thận với thời gian phát hiện tăng huyết áp và thời gian phát hiện protein niệu. Mức lọc cầu thận thời điểm phát hiện bệnh tỉ lệ nghịch với huyết áp trung bình.

**Đặc điểm mô bệnh học và liên quan với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng** của nhóm bệnh nhân bệnh thận IgA:

- Đặc điểm hay gặp nhất là xơ hóa cầu thận cục bộ, thứ 2 là tăng sinh gian mạch.

- Tỉ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ tỉ lệ thuận với thời gian tăng huyết áp và huyết áp trung bình, tỉ lệ nghịch với mức lọc cầu thận. Tỉ lệ cầu thận xơ hóa cục bộ tỉ lệ nghịch với mức lọc cầu thận.

- Trong các đặc điểm mô bệnh học theo phân loại Oxford, có sự khác biệt về mức lọc cầu thận và huyết áp trung bình ở nhóm có mức độ teo ống thận/xơ tổ chức kẽ khác nhau, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**2. Lập kế hoạch quản lý, theo dõi và điều trị** nhóm bệnh nhân bệnh thận IgA và phân loại điều trị nhóm bệnh nhân này theo mức độ protein niệu cho thấy:

- Khả năng tuân thủ của bệnh nhân IgA giảm dần theo thời gian theo dõi. Cụ thể như sau: Số bệnh nhân bỏ điều trị sau 3 tháng chiếm 36,55%, sau 6 tháng chiếm 45,15% và sau 12 tháng chiếm 53,75%.

- Điều trị ức chế men chuyển/ức chế thụ thể angiotensin II có hiệu quả đối với nhóm bệnh thận IgA có protein niệu  $< 1\text{g}/24\text{h}$ , cải thiện chức năng thận, tăng nồng độ protein máu và albumin máu, giảm protein niệu 24h có ý nghĩa thống kê sau 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng ( $p < 0,05$ ).

- Điều trị corticoid liệu trình 6 tháng đối với nhóm bệnh thận IgA có protein niệu  $\geq 1\text{g}/24\text{h}$  có hiệu quả cải thiện chức năng thận, tăng protein máu, albumin máu, giảm protein niệu 24h sau 3, 6, 12 tháng, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Nhóm sử dụng corticoid có tỉ lệ biến chứng thấp.

## **KHUYẾN NGHỊ**

Qua nghiên cứu này chúng tôi xin khuyến nghị:

1. Tỷ lệ bệnh thận IgA trong nhóm bệnh cầu thận cao. Như vậy cần tiến hành sinh thiết sớm ở những bệnh nhân có hội chứng cầu thận để chẩn đoán sớm và có biện pháp điều trị phù hợp.
2. Cần có chiến lược tuyên truyền để người bệnh tuân thủ chế độ theo dõi và điều trị tốt hơn do tỷ lệ bỏ điều trị còn rất cao ở nhóm bệnh thận IgA.
3. Nên bắt đầu điều trị nhóm ức chế men chuyển/ức chế thụ thể angiotensin II sớm cho bệnh nhân được chẩn đoán bệnh thận IgA có protein niệu  $<1\text{g}/24\text{h}$  vì hiệu quả cải thiện chức năng thận, protein niệu, protein máu và albumin máu. Nên điều trị corticoid ở nhóm bệnh thận IgA có protein niệu  $\geq 1\text{g}/24\text{h}$  do hiệu quả cải thiện chức năng thận, tăng protein máu, albumin máu, giảm protein niệu.

## HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

- Lượng bệnh nhân không tuân thủ kế hoạch theo dõi và điều trị chiếm tỉ lệ cao do đó số lượng bệnh nhân khi kết thúc nghiên cứu thấp.
- Thời gian theo dõi ngắn (12 tháng)
  - Vì vậy các kết luận của nghiên cứu đưa ra còn hạn chế. Cần có thêm những nghiên cứu về bệnh thận IgA ở đối tượng người trưởng thành với thời gian nghiên cứu dài hơn và số lượng bệnh nhân lớn hơn.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. **Mai Thị Hiền, Đỗ Gia Tuyên, Đặng Thị Việt Hà, Phạm Hoàng Ngọc Hoa (2015).** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mối liên quan với mô bệnh học của nhóm bệnh nhân bệnh thận IgA tại khoa Thận Tiết niệu bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Nội Khoa* (số đặc biệt), 164-172.
2. **Mai Thị Hiền, Đỗ Gia Tuyên, Đặng Thị Việt Hà (2017).** Hiệu quả điều trị corticoid trên một số bệnh nhân bệnh thận IgA. *Tạp chí Y Học Thực Hành* (số 2), 111-113.
3. **Mai Thị Hiền, Đỗ Gia Tuyên, Đặng Thị Việt Hà (2017).** Đánh giá hiệu quả thuốc ức chế men chuyển/ức chế thụ thể Angiotensin II ở bệnh nhân bệnh thận IgA theo dõi tại khoa Thận tiết niệu bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Y Dược Học Huế* (số đặc biệt), tr. 474 – 477.



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. K. Kiryluk, Y. Li, S. Sanna-Cherchi, et al. (2012). Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS Genet*,**8(6)**,e1002765.
2. R. J. Glassock. (2008). IgA nephropathy: challenges and opportunities. *Cleve Clin J Med*,**75(8)**,569-76.
3. K. Suzuki, K. Honda, K. Tanabe, et al. (2003). Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int*,**63(6)**,2286-94.
4. K. T. Woo, G. S. Chiang, A. Pall, et al. (1999). The changing pattern of glomerulonephritis in Singapore over the past two decades. *Clin Nephrol*,**52(2)**,96-102.
5. Francesco P. Schena and Francesco Pesce. (2009), *Epidemiology and Ancestral Difference*, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Singapor.
6. L. Beck, A. S. Bomback, M. J. Choi, et al. (2013). KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*,**62(3)**,403-41.
7. Francois C. Berthoux and Hesham Mohey. (2009), *Clinical Course of Primary IgA Nephropathy*, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 5 Toh Tuck Link, Singapore 596224, 107-118.
8. R. Coppo, S. Troyanov, S. Bellur, et al. (2014). Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int*,**86(4)**,828-36.

9. K. T. Woo, C. M. Chan, Y. M. Chin, et al. (2010). Global evolutionary trend of the prevalence of primary glomerulonephritis over the past three decades. *Nephron Clin Pract*,**116**(4),c337-46.
10. I. Beerman, J. Novak, R. J. Wyatt, et al. (2007). The genetics of IgA nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol*,**3**(6),325-38.
11. Patrick H. Maxwell and Yiming Wang. (2009), Genetic Contribution to IgA Nephropathy, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Singapore, 21-37.
12. K. T. Woo, Y. K. Lau, Y. Zhao, et al. (2007). Disease progression, response to ACEI/ATRA therapy and influence of ACE gene in IgA nephritis. *Cell Mol Immunol*,**4**(3),227-32.
13. I. Narita, S. Goto, N. Saito, et al. (2003). Angiotensinogen gene variation and renoprotective efficacy of renin-angiotensin system blockade in IgA nephropathy. *Kidney Int*,**64**(3),1050-8.
14. C. C. Geddes, V. Rauta, C. Gronhagen-Riska, et al. (2003). A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*,**18**(8),1541-8.
15. K. Wakai, S. Nakai, S. Matsuo, et al. (2002). Risk factors for IgA nephropathy: a case-control study with incident cases in Japan. *Nephron*,**90**(1),16-23.
16. M. Maiguma, Y. Suzuki, H. Suzuki, et al. (2014). Dietary zinc is a key environmental modifier in the progression of IgA nephropathy. *PLoS One*,**9**(2),e90558.
17. Y. Ogura, S. Suzuki, T. Shirakawa, et al. (2000). Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in children with IgA nephropathy and Henoch-Schonlein nephritis. *Am J Kidney Dis*,**36**(1),47-52.

18. R. Magistroni, V. D. D'Agati, G. B. Appel, et al. (2015). New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int*,**88**(5),974-89.
19. M. M. Gomes, H. Suzuki, M. T. Brooks, et al. (2010). Recognition of galactose-deficient O-glycans in the hinge region of IgA1 by N-acetylgalactosamine-specific snail lectins: a comparative binding study. *Biochemistry*,**49**(27),5671-82.
20. H. Suzuki, K. Kiryluk, J. Novak, et al. (2011). The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*,**22**(10),1795-803.
21. Y. Suzuki, K. Matsuzaki, H. Suzuki, et al. (2014). Serum levels of galactose-deficient immunoglobulin (Ig) A1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*,**18**(5),770-7.
22. B. A. Julian and J. Novak. (2004). IgA nephropathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*,**13**(2),171-9.
23. J. Novak, M. Tomana, K. Matousovic, et al. (2005). IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells. *Kidney Int*,**67**(2),504-13.
24. J. Novak, Z. Moldoveanu, M. B. Renfrow, et al. (2007). IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes, and activation of mesangial cells. *Contrib Nephrol*,**157**,134-8.
25. K. Kiryluk, J. Novak and A. G. Gharavi. (2013). Pathogenesis of immunoglobulin A nephropathy: recent insight from genetic studies. *Annu Rev Med*,**64**,339-56.

26. H. S. Lee, M. S. Lee, S. M. Lee, et al. (2005). Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H. S. Lee's glomerular grading system. *Nephrol Dial Transplant*,**20(2)**,342-8.
27. S. M. Lee, V. M. Rao, W. A. Franklin, et al. (1982). IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease. *Hum Pathol*,**13(4)**,314-22.
28. T. Moriyama, K. Tanaka, C. Iwasaki, et al. (2014). Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1,012 patients at a single center in Japan. *PLoS One*,**9(3)**,e91756.
29. M. Haas. (1997). Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis*,**29(6)**,829-42.
30. S. W. Kang, K. H. Choi, J. H. Park, et al. (1995). Prognostic factors and renal survival rates in IgA nephropathy. *Yonsei Med J*,**36(1)**,45-52.
31. J. A. Tumlin, M. P. Madaio and R. Hennigar. (2007). Idiopathic IgA nephropathy: pathogenesis, histopathology, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*,**2(5)**,1054-61.
32. B. LAURENT - PILONCHERY et É. ALAMARTINE. (2008), Glomerulonephrites à dépôts mésangiaux d'IgA et purpura rhumatoïde,in *Atlas de pathologie rénale* Médecine Sciences Flammarion., Paris.
33. J. A. T. Randolph A.Hennigar. ( 2009), Glomerular diseases associated primarily with asymptomatic or gross hematuria,in *Diagnostic renal pathology* Tibor Nadasdy, CAMBRIDGE.
34. M. Haas, J. Jafri, S. M. Bartosh, et al. (2000). ANCA-associated crescentic glomerulonephritis with mesangial IgA deposits. *Am J Kidney Dis*,**36(4)**,709-18.

35. J. A. Tumlin, V. Lohavichan and R. Hennigar. (2003). Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant*,**18(7)**,1321-9.
36. A. Haas and M. S. Fischer. (1997). Three-dimensional reconstruction of histological sections using modern product-design software. *Anat Rec*,**249(4)**,510-6.
37. D. C. Cattran, R. Coppo, H. T. Cook, et al. (2009). The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int*,**76(5)**,534-45.
38. I. S. Roberts. (2014). Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol*,**10(8)**,445-54.
39. H. Nasri, M. Mortazavi, A. Ghorbani, et al. (2012). Oxford-MEST classification in IgA nephropathy patients: A report from Iran. *J Nephropathol*,**1(1)**,31-42.
40. P. K. Li, K. K. Ho, C. C. Szeto, et al. (2002). Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese--clinical and pathological perspectives. *Nephrol Dial Transplant*,**17(1)**,64-9.
41. L. A. Inker, B. C. Astor, C. H. Fox, et al. (2014). KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*,**63(5)**,713-35.
42. J. V. Donadio, E. J. Bergstralh, J. P. Grande, et al. (2002). Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*,**17(7)**,1197-203.
43. H. N. Reich, S. Troyanov, J. W. Scholey, et al. (2007). Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*,**18(12)**,3177-83.

44. Y. Kanno, H. Okada, T. Saruta, et al. (2000). Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol*,**54(5)**,360-5.
45. Y. Kobayashi, K. Fujii, Y. Hiki, et al. (1988). Steroid therapy in IgA nephropathy: a retrospective study in heavy proteinuric cases. *Nephron*,**48(1)**,12-7.
46. K. N. Lai, F. M. Lai, C. P. Ho, et al. (1986). Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial. *Clin Nephrol*,**26(4)**,174-80.
47. B. A. Julian and C. Barker. (1993). Alternate-day prednisone therapy in IgA nephropathy. Preliminary analysis of a prospective, randomized, controlled trial. *Contrib Nephrol*,**104**,198-206.
48. C. Pozzi, P. G. Bolasco, G. B. Fogazzi, et al. (1999). Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet*,**353(9156)**,883-7.
49. C. Pozzi, S. Andrulli, L. Del Vecchio, et al. (2004). Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*,**15(1)**,157-63.
50. R. Katafuchi, K. Ikeda, T. Mizumasa, et al. (2003). Controlled, prospective trial of steroid treatment in IgA nephropathy: a limitation of low-dose prednisolone therapy. *Am J Kidney Dis*,**41(5)**,972-83.
51. O. Hotta, M. Miyazaki, T. Furuta, et al. (2001). Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*,**38(4)**,736-43.
52. N. Yoshikawa, H. Ito, T. Sakai, et al. (1999). A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *J Am Soc Nephrol*,**10(1)**,101-9.

53. T. Shoji, I. Nakanishi, A. Suzuki, et al. (2000). Early treatment with corticosteroids ameliorates proteinuria, proliferative lesions, and mesangial phenotypic modulation in adult diffuse proliferative IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*,**35(2)**,194-201.
54. S. Tamura, K. Ueki, H. Ideura, et al. (2001). Corticosteroid therapy in patients with IgA nephropathy and impaired renal function. *Clin Nephrol*,**55(3)**,192-5.
55. C. Pozzi, S. Andrulli, A. Pani, et al. (2013). IgA nephropathy with severe chronic renal failure: a randomized controlled trial of corticosteroids and azathioprine. *J Nephrol*,**26(1)**,86-93.
56. J. J. Dillon. (2001). Treating IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*,**12(4)**,846-7.
57. M. Praga, E. Gutierrez, E. Gonzalez, et al. (2003). Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol*,**14(6)**,1578-83.
58. R. Coppo, L. Peruzzi, A. Amore, et al. (2007). IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol*,**18(6)**,1880-8.
59. H. C. Park, Z. G. Xu, S. Choi, et al. (2003). Effect of losartan and amlodipine on proteinuria and transforming growth factor-beta1 in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*,**18(6)**,1115-21.
60. P. K. Li, C. B. Leung, K. M. Chow, et al. (2006). Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis*,**47(5)**,751-60.
61. Y. Horita, M. Tadokoro, K. Taura, et al. (2004). Low-dose combination therapy with temocapril and losartan reduces proteinuria in normotensive patients with immunoglobulin a nephropathy. *Hypertens Res*,**27(12)**,963-70.

62. J. H. Song, S. W. Lee, J. H. Suh, et al. (2003). The effects of dual blockade of the renin-angiotensin system on urinary protein and transforming growth factor-beta excretion in 2 groups of patients with IgA and diabetic nephropathy. *Clin Nephrol*,**60**(5),318-26.
63. J. Cheng, W. Zhang, X. H. Zhang, et al. (2009). ACEI/ARB therapy for IgA nephropathy: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*,**63**(6),880-8.
64. F. W. Ballardie and I. S. Roberts. (2002). Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*,**13**(1),142-8.
65. F. M. Rasche, C. H. Klotz, D. Czock, et al. (2003). Cyclophosphamide pulse therapy in advanced progressive IgA nephropathy. *Nephron Clin Pract*,**93**(4),c131-6.
66. K. Mitsuiki, A. Harada, T. Okura, et al. (2007). Histologically advanced IgA nephropathy treated successfully with prednisolone and cyclophosphamide. *Clin Exp Nephrol*,**11**(4),297-303.
67. K. N. Lai, F. M. Lai, P. K. Li, et al. (1987). Cyclosporin treatment of IgA nephropathy: a short term controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)*,**295**(6607),1165-8.
68. O. Harmankaya, Y. Ozturk, T. Basturk, et al. (2002). Efficacy of immunosuppressive therapy in IgA nephropathy presenting with isolated hematuria. *Int Urol Nephrol*,**33**(1),167-71.
69. C. Pozzi, S. Andrulli, A. Pani, et al. (2010). Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*,**21**(10),1783-90.
70. N. Yoshikawa, M. Honda, K. Iijima, et al. (2006). Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*,**1**(3),511-7.



71. X. Chen, P. Chen, G. Cai, et al. (2002). [A randomized control trial of mycophenolate mofetil treatment in severe IgA nephropathy]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*,**82(12)**,796-801.
72. B. D. Maes, R. Oyen, K. Claes, et al. (2004). Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int*,**65(5)**,1842-9.
73. S. Tang, J. C. Leung, L. Y. Chan, et al. (2005). Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int*,**68(2)**,802-12.
74. F. M. Rasche, F. Keller, L. von Muller, et al. (2007). Sequential immunosuppressive therapy in progressive IgA nephropathy. *Contrib Nephrol*,**157**,109-13.
75. J. C. Chan, J. D. Mahan, H. Trachtman, et al. (2003). Vitamin E therapy in IgA nephropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Nephrol*,**18(10)**,1015-9.
76. L. Ong-ajyooth, S. Ong-ajyooth and P. Parichatikanond. (2006). The effect of alpha-tocopherol on the oxidative stress and antioxidants in idiopathic IgA nephropathy. *J Med Assoc Thai*,**89 Suppl 5**,S164-70.
77. T. Gohda, Y. Makita, T. Shike, et al. (2000). Effect of dilazep hydrochloride, an antiplatelet agent, on the proliferation of cultured mouse glomerular mesangial cells. *Nephron*,**84(1)**,90-1.
78. C. C. Tan, G. S. Lee, E. J. Lee, et al. (1996). Plasma activity of contact coagulation factors in patients with IgA nephritis. *Ann Acad Med Singapore*,**25(2)**,218-21.
79. M. Colucci, N. Semeraro, P. Montemurro, et al. (1991). Urinary procoagulant and fibrinolytic activity in human glomerulonephritis. Relationship with renal function. *Kidney Int*,**39(6)**,1213-7.

80. M. K. Chan, S. Y. Kwan, K. W. Chan, et al. (1987). Controlled trial of antiplatelet agents in mesangial IgA glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*,**9(5)**,417-21.
81. R. G. Walker, S. H. Yu, J. E. Owen, et al. (1990). The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin: a two-year prospective trial. *Clin Nephrol*,**34(3)**,103-7.
82. J. P. Grande and J. V. Donadio, Jr. (1998). Dietary fish oil supplementation in IgA nephropathy: a therapy in search of a mechanism? *Nutrition*,**14(2)**,240-2.
83. J. V. Donadio, Jr., J. P. Grande, E. J. Bergstralh, et al. (1999). The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. Mayo Nephrology Collaborative Group. *J Am Soc Nephrol*,**10(8)**,1772-7.
84. J. V. Donadio, Jr., T. S. Larson, E. J. Bergstralh, et al. (2001). A randomized trial of high-dose compared with low-dose omega-3 fatty acids in severe IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*,**12(4)**,791-9.
85. E. E. Pettersson, S. Rekola, L. Berglund, et al. (1994). Treatment of IgA nephropathy with omega-3-polyunsaturated fatty acids: a prospective, double-blind, randomized study. *Clin Nephrol*,**41(4)**,183-90.
86. R. J. Hogg. (1995). A randomized, placebo-controlled, multicenter trial evaluating alternate-day prednisone and fish oil supplements in young patients with immunoglobulin A nephropathy. Scientific Planning Committee of the IgA Nephropathy Study. *Am J Kidney Dis*,**26(5)**,792-6.
87. K. Hattori. (1998). [Therapeutic effects and prognostic factors of tonsillectomy for IgA nephropathy in long-term follow-up]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*,**101(12)**,1412-22.

88. Y. Chen, Z. Tang, Q. Wang, et al. (2007). Long-term efficacy of tonsillectomy in Chinese patients with IgA nephropathy. *Am J Nephrol*,**27**(2),170-5.
89. Y. Xie, S. Nishi, M. Ueno, et al. (2003). The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*,**63**(5),1861-7.
90. F. M. Rasche, A. Schwarz and F. Keller. (1999). Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgA nephropathy. *Clin Nephrol*,**51**(3),147-52.
91. H. Komatsu, S. Fujimoto, S. Hara, et al. (2005). Multivariate analysis of prognostic factors and effect of treatment in patients with IgA nephropathy. *Ren Fail*,**27**(1),45-52.
92. H. Komatsu, S. Fujimoto, S. Hara, et al. (2008). Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy: a controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol*,**3**(5),1301-7.
93. M. Sato, O. Hotta, S. Tomioka, et al. (2003). Cohort study of advanced IgA nephropathy: efficacy and limitations of corticosteroids with tonsillectomy. *Nephron Clin Pract*,**93**(4),c137-45.
94. Y. Tomino. (2012). Predictors of prognosis in IgA nephropathy. *Kaohsiung J Med Sci*,**28**(10),517-20.
95. H. Lee, D. K. Kim, K. H. Oh, et al. (2012). Mortality of IgA nephropathy patients: a single center experience over 30 years. *PLoS One*,**7**(12),e51225.
96. Y. Yuzawa, R. Yamamoto, K. Takahashi, et al. (2016). Evidence-based clinical practice guidelines for IgA nephropathy 2014. *Clin Exp Nephrol*,**20**(4),511-35.

97. A. Maeda, T. Gohda, K. Funabiki, et al. (2003). Significance of serum IgA levels and serum IgA/C3 ratio in diagnostic analysis of patients with IgA nephropathy. *J Clin Lab Anal*,**17**(3),73-6.
98. N. Zhao, P. Hou, J. Lv, et al. (2012). The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. *Kidney Int*,**82**(7),790-6.
99. M. Jiang, X. Jiang, L. Rong, et al. (2015). Serum galactose-deficient IgA1 levels in children with IgA nephropathy. *Int J Clin Exp Med*,**8**(5),7861-6.
100. Z. Moldoveanu, R. J. Wyatt, J. Y. Lee, et al. (2007). Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int*,**71**(11),1148-54.
101. J. Cheng, X. Zhang, J. Tian, et al. (2012). Combination therapy an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for IgA nephropathy: a meta-analysis. *Int J Clin Pract*,**66**(10),917-23.
102. G. Cheng, D. Liu, P. Margetts, et al. (2015). Valsartan combined with clopidogrel and/or leflunomide for the treatment of progressive immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology (Carlton)*,**20**(2),77-84.
103. J. Lv, D. Xu, V. Perkovic, et al. (2012). Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*,**23**(6),1108-16.
104. Y. Yuan, Q. Wang, Z. Ni, et al. (2015). Long-term kidney survival analyses in IgA nephropathy patients under steroids therapy: a case control study. *J Transl Med*,**13**,186.
105. Y. H. Zhou, L. G. Tang, S. L. Guo, et al. (2011). Steroids in the treatment of IgA nephropathy to the improvement of renal survival: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*,**6**(4),e18788.

106. C. Manno, D. D. Torres, M. Rossini, et al. (2009). Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*,**24(12)**,3694-701.
107. T. Rauen, F. Eitner, C. Fitzner, et al. (2015). Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*,**373(23)**,2225-36.
108. Đinh Thị Kim Dung và cộng sự. (2013), Xây dựng và đánh giá hiệu quả một số phác đồ phòng ngừa sự tiến triển của bệnh lý cầu thận mạn tính tại cộng đồng.
109. Lương Thị Tuyết. (2016), *Phân loại tổn thương mô bệnh học cầu thận đối chiếu với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân có bệnh lý cầu thận*, Đại học Y Hà nội.
110. Huynh Thoai Loan. (2012), *Bệnh thận IgA ở trẻ em tại bệnh viện Nhi Đồng I thành phố Hồ Chí Minh*, Đại Học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
111. M. Fiorentino, D. Bolignano, V. Tesar, et al. (2016). Renal Biopsy in 2015--From Epidemiology to Evidence-Based Indications. *Am J Nephrol*,**43(1)**,1-19.
112. S. M. Korbet, K. C. Volpini and W. L. Whittier. (2014). Percutaneous renal biopsy of native kidneys: a single-center experience of 1,055 biopsies. *Am J Nephrol*,**39(2)**,153-62.
113. I. S. Roberts, H. T. Cook, S. Troyanov, et al. (2009). The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int*,**76(5)**,546-56.
114. Conrad L. Pirani. (1989), Evaluation of kidney biopsy specimens,in *Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations* J.B.LIPPINCOTT company Philadelphia, London.

115. T. Wollin, B. Laroche and K. Psooy. (2009). Canadian guidelines for the management of asymptomatic microscopic hematuria in adults. *Can Urol Assoc J*,**3(1)**,77-80.
116. G. D. Grossfeld, M. S. Litwin, J. S. Wolf, et al. (2001). Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy--part I: definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology*,**57(4)**,599-603.
117. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. (2002). *Am J Kidney Dis*,**39(2 Suppl 1)**,S1-266.
118. G. T. Solorzano, M. V. Silva, S. R. Moreira, et al. (2012). Urinary protein/creatinine ratio versus 24-hour proteinuria in the evaluation of lupus nephritis. *J Bras Nefrol*,**34(1)**,64-7.
119. C. N. M. Michael R. Clarkson, Barry M. Brenner, . (2011), Primary Glomerular Disease, Printed in the United States, 222-249.
120. S. Nishi, Y. Ubara, Y. Utsunomiya, et al. (2016). Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clin Exp Nephrol*,**20(3)**,342-70.
121. Hội Tim Mạch Học Việt Nam. (2015). Khuyến Cáo Về Chẩn Đoán, Điều Trị & Dự Phòng Tăng Huyết Áp 2015.
122. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. (2004). *Lancet*,**363(9403)**,157-63.
123. WHO. (2011), Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity.
124. B. LAURENT - PILONCHERY et É. ALAMARTINE. (2008), Ponction - biopsie renale technique, indications, contre - indications et accidents,in *Atlas de pathologie rénale* Medecine Sciences Flammarion., Paris.

125. P. E. Stevens and A. Levin. (2013). Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*,**158(11)**,825-30.
126. L. Zhu and H. Zhang. (2015). The Genetics of IgA Nephropathy: An Overview from China. *Kidney Dis (Basel)*,**1(1)**,27-32.
127. S. Murugapandian, I. Mansour, M. Hudeeb, et al. (2016). Epidemiology of Glomerular Disease in Southern Arizona: Review of 10-Year Renal Biopsy Data. *Medicine (Baltimore)*,**95(18)**,e3633.
128. R. Nair and P. D. Walker. (2006). Is IgA nephropathy the commonest primary glomerulopathy among young adults in the USA? *Kidney Int*,**69(8)**,1455-8.
129. J. Lv, H. Zhang, Y. Zhou, et al. (2008). Natural history of immunoglobulin A nephropathy and predictive factors of prognosis: a long-term follow up of 204 cases in China. *Nephrology (Carlton)*,**13(3)**,242-6.
130. C. Bitencourt-Dias, M. Bahiense-Oliveira, L. B. Saldanha, et al. (2004). Comparative study of IgA nephropathy with and without crescents. *Braz J Med Biol Res*,**37(9)**,1373-7.
131. J. C. J. Patrick H. Nachman, and Ronald J. Falk. (2012), Primary Glomerular Disease, ELSERVIER SAUNDERS, Printed in the United States of America, 1101-1191.
132. H. Kataoka, M. Ohara, K. Shibui, et al. (2012). Overweight and obesity accelerate the progression of IgA nephropathy: prognostic utility of a combination of BMI and histopathological parameters. *Clin Exp Nephrol*,**16(5)**,706-12.

133. M. Shimamoto, I. Ohsawa, H. Suzuki, et al. (2015). Impact of Body Mass Index on Progression of IgA Nephropathy Among Japanese Patients. *J Clin Lab Anal*,**29(5)**,353-60.
134. F. Berthoux, C. Mariat and N. Maillard. (2013). Overweight/obesity revisited as a predictive risk factor in primary IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*,**28 Suppl 4**,iv160-6.
135. Y. Ouyang, J. Xie, M. Yang, et al. (2016). Underweight Is an Independent Risk Factor for Renal Function Deterioration in Patients with IgA Nephropathy. *PLoS One*,**11(9)**,e0162044.
136. J. Xie, K. Kiryluk, W. Wang, et al. (2012). Predicting progression of IgA nephropathy: new clinical progression risk score. *PLoS One*,**7(6)**,e38904.
137. L. L. Liu, L. N. Wang, Y. Jiang, et al. (2015). Tonsillectomy for IgA nephropathy: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*,**65(1)**,80-7.
138. J. A. Moreno, C. Martin-Cleary, E. Gutierrez, et al. (2012). AKI associated with macroscopic glomerular hematuria: clinical and pathophysiologic consequences. *Clin J Am Soc Nephrol*,**7(1)**,175-84.
139. B. A. J. a. R. J. Wyatt. (2009), Clinicopathologic Findings, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Singapor, 83-101.
140. M. Tan, W. Li, G. Zou, et al. (2015). Clinicopathological features and outcomes of IgA nephropathy with hematuria and/or minimal proteinuria. *Kidney Blood Press Res*,**40(2)**,200-6.
141. A. A. Ghani, S. Al Waheeb, E. Al Homoud, et al. (2011). Clinical and histopathological spectrum of IgA nephropathy in Kuwait. *Ann Saudi Med*,**31(2)**,152-7.
142. S. M. Kim, K. C. Moon, K. H. Oh, et al. (2009). Clinicopathologic characteristics of IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome. *J Korean Med Sci*,**24 Suppl**,S44-9.



143. L. C. Herlitz, A. S. Bomback, M. B. Stokes, et al. (2014). IgA nephropathy with minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol*,**9(6)**,1033-9.
144. F. Berthoux, H. Mohey, B. Laurent, et al. (2011). Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*,**22(4)**,752-61.
145. K. H. Nam, J. H. Kie, M. J. Lee, et al. (2014). Optimal proteinuria target for renoprotection in patients with IgA nephropathy. *PLoS One*,**9(7)**,e101935.
146. T. Kawamura, K. Joh, H. Okonogi, et al. (2013). A histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease. *J Nephrol*,**26(2)**,350-7.
147. W. Le, S. Liang, H. Chen, et al. (2014). Long-term outcome of IgA nephropathy patients with recurrent macroscopic hematuria. *Am J Nephrol*,**40(1)**,43-50.
148. E. Gutierrez, I. Zamora, J. A. Ballarin, et al. (2012). Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol*,**23(10)**,1753-60.
149. P. Shen, L. He, Y. Li, et al. (2007). Natural history and prognostic factors of IgA nephropathy presented with isolated microscopic hematuria in Chinese patients. *Nephron Clin Pract*,**106(4)**,c157-61.
150. W. Le, S. Liang, Y. Hu, et al. (2012). Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant*,**27(4)**,1479-85.
151. E. Alamartine, C. Sauron, B. Laurent, et al. (2011). The use of the Oxford classification of IgA nephropathy to predict renal survival. *Clin J Am Soc Nephrol*,**6(10)**,2384-8.

152. M. Mizerska-Wasiak, J. Maldyk, A. Rybi-Szuminska, et al. (2015). Relationship between serum IgA/C3 ratio and severity of histological lesions using the Oxford classification in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*,**30**(7),1113-20.
153. C. Iwasaki, T. Moriyama, K. Tanaka, et al. (2016). Effect of hematuria on the outcome of immunoglobulin A nephropathy with proteinuria. *J Nephrothol*,**5**(2),72-8.
154. H. Nasri and M. R. Ardalan. (2012). Association between the proportion of globally sclerotic glomeruli and various morphologic variables and clinical data of IgA nephropathy patients. *J Renal Inj Prev*,**1**(1),27-30.
155. M. Mubarak. (2013). Significance of immunohistochemical findings in Oxford classification of IgA nephropathy: The need for more validation studies. *J Nephrothol*,**2**(3),210-3.
156. S. S. Bellur, S. Troyanov, H. T. Cook, et al. (2011). Immunostaining findings in IgA nephropathy: correlation with histology and clinical outcome in the Oxford classification patient cohort. *Nephrol Dial Transplant*,**26**(8),2533-6.
157. H. Nasri. (2013). IgG deposition in IgA nephropathy patients. *J Renal Inj Prev*,**2**(1),11-3.
158. Y. Wada, H. Ogata, Y. Takeshige, et al. (2013). Clinical significance of IgG deposition in the glomerular mesangial area in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*,**17**(1),73-82.
159. D. H. Shin, B. J. Lim, I. M. Han, et al. (2016). Glomerular IgG deposition predicts renal outcome in patients with IgA nephropathy. *Mod Pathol*,**29**(7),743-52.

160. H. Nasri, S. Sajjadih, S. Mardani, et al. (2013). Correlation of immunostaining findings with demographic data and variables of Oxford classification in IgA nephropathy. *J Nephropathol*,**2(3)**,190-5.
161. S. J. Kim, H. M. Koo, B. J. Lim, et al. (2012). Decreased circulating C3 levels and mesangial C3 deposition predict renal outcome in patients with IgA nephropathy. *PLoS One*,**7(7)**,e40495.
162. H. Lee, J. H. Hwang, J. H. Paik, et al. (2014). Long-term prognosis of clinically early IgA nephropathy is not always favorable. *BMC Nephrol*,**15**,94.
163. S. Sontakke, R. Budania, C. Bajait, et al. (2015). Evaluation of adherence to therapy in patients of chronic kidney disease. *Indian J Pharmacol*,**47(6)**,668-71.
164. K. Denhaerynck, A. Desmyttere, F. Dobbels, et al. (2006). Nonadherence with immunosuppressive drugs: U.S. compared with European kidney transplant recipients. *Prog Transplant*,**16(3)**,206-14.
165. C. C. Szeto, F. M. Lai, K. F. To, et al. (2001). The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med*,**110(6)**,434-7.
166. K. N. Lai, J. C. Leung, K. B. Lai, et al. (1998). Gene expression of the renin-angiotensin system in human kidney. *J Hypertens*,**16(1)**,91-102.
167. T. Moriyama, N. Amamiya, A. Ochi, et al. (2011). Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy for patients with advanced immunoglobulin A nephropathy and impaired renal function. *Clin Exp Nephrol*,**15(5)**,700-7.
168. Claudio Pozzi and Lucia Del Vecchio. (2009), Corticosteroids, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 5 Toh Tuck Link, Singapore 596224, 309-320.

169. T. Y. Kim, S. B. Kim and S. K. Park. (2012). The efficacy of steroid pulse therapy in patients with IgA nephropathy. *Clin Nephrol*,**78**(2),100-5.
170. Kim J. K., Kim J. H., Lee S. C., et al. (2012). Clinical features and outcomes of IgA nephropathy with nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*,**7**(3),427-36.
171. Han S. H., Kang E. W., Park J. K., et al. (2011). Spontaneous remission of nephrotic syndrome in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*,**26**(5),1570-5.

# PHỤ LỤC

## PHỤ LỤC 1. Quy trình xử lý mô sinh thiết

### 1. Đối với bệnh phẩm đọc trên kính hiển vi quang học:

Sau khi lấy ra khỏi cơ thể, mô sinh thiết được thực hiện qua các bước sau:

- 1.1. Cố định: Mô sinh thiết được ngâm vào formol 10% trong thời gian tối thiểu 3h
- 1.2. Vùi trong paraffin
- 1.3. Chuyển bệnh phẩm
- 1.4. Đúc bệnh phẩm
- 1.5. Cắt mảnh và dán mảnh
- 1.6. Nhuộm: theo 3 phương pháp hematoxylin eosin (HE), periodic acid shift (PAS) và nhuộm bạc.
- 1.7. Kết quả được đọc trên kính hiển vi quang học. Những bệnh phẩm có dưới 8 cầu thận bị loại bỏ khỏi nghiên cứu.

### 2. Đối với bệnh phẩm nhuộm miễn dịch huỳnh quang

Sau khi lấy ra khỏi cơ thể, mô sinh thiết được đựng trong dung dịch nước muối sinh lý 9‰. Bệnh phẩm được xử lý qua các bước:

- 2.1. Bệnh phẩm nhận được giữ ở OCT.
- 2.2. Cắt lạnh theo thứ tự: H&E, IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q rồi lặp lại (làm 2 lần).
- 2.3. Để khô tiêu bản trong tủ ấm 37°C từ 10-15 phút.
- 2.4. Rửa PBS (Phosphate Buffered saline) 2 lần, mỗi lần 5 phút.
- 2.5. Cho tiêu bản vào buồng ẩm.
- 2.6. Nhỏ dung dịch kháng thể đã pha trộn lên bề mặt tiêu bản.
- 2.7. Cho cả buồng ẩm kèm tiêu bản vào tủ ấm 37°C trong 15-20 phút.
- 2.8. Rửa 3 lần PBS.
- 2.9. Gắn keo Mountant.
- 2.10. Đọc tiêu bản luôn hoặc giữ trong tủ lạnh.

## PHỤ LỤC 2. Mẫu bệnh án nghiên cứu

**BỆNH VIỆN BẠCH MAI**

**MÃ BỆNH ÁN:**

**KHOA THẬN TIẾT NIỆU**

### BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

#### Bệnh thận IgA

#### 1. THÔNG TIN BỆNH NHÂN

Họ và tên: ..... Tuổi: ..... Giới: .....

Địa chỉ: .....

Điện thoại: .....

Nghề nghiệp

Cao.....Cân nặng.....

Ngày vào viện

Ngày ra viện

#### 2. THÔNG TIN LÂM SÀNG – CẬN LÂM SÀNG

##### 3.1. Tiền sử bản thân

- Tăng HA Có  Không

HA:..... mmHg

- Đợt đái máu trước đây Có  Không

Số lần đái máu

Khởi phát đái máu

Tự nhiên  Sau NK hô hấp  Sau NK tiết niệu

- Phát hiện protein niệu trước đây Có  Không

- Khoảng cách từ khi có triệu chứng lần đầu đến khi sinh thiết thận:...

- Chẩn đoán bệnh thận trước đây: .....

- Bệnh khác.....

- Thuốc điều trị trước đây:

Corticoid Có  Không  thời gian điều trị

UCMC/UCTT Có  Không  thời gian điều trị

- Chẩn đoán của tuyến trước:

- Chẩn đoán trước sinh thiết thận

Nghi tới bệnh thận IgA Có  Không

Nếu không → được chẩn đoán:.....



### 3.5. Cận lâm sàng

#### 3.5.1. Xét nghiệm loại trừ bệnh cầu thận thứ phát (làm khi vào viện lần đầu)

	Dương tính	Âm tính
HbsAg		
Anti HCV		
HIV		
KTKN		
Kháng thể kháng DNA		

Định dạng HC trong nước tiểu

Số lượng HC/vi trường:.....

Trụ HC                      Có                       Không

Trụ khác

HC bình thường     HC nhỏ                                            HC biến đổi hình thái

Màng HC                      bình thường                       Bất thường

XQ tim phổi thẳng:

Bình thường

Bất thường     Là bất thường.....

Siêu âm bụng:

Bình thường

Bất thường     Là bất thường.....

#### 3.5.2. Xét nghiệm CTM và sinh hóa máu

	Trước ĐT	Sau 1 tháng ĐT	Sau 2 tháng ĐT	Sau 3 tháng ĐT	Sau 4 tháng ĐT	Sau 5 tháng ĐT	Sau 6 tháng ĐT
HC (T/l)							
Hb (g/l)							
Hct(l/l)							
MCV(fL)							
BC (G/l)							
BCĐNTT (G/l)							
BC lympho (G/l)							
TC (G/l)							
PT (%)							



INR							
APTT bệnh/chứng							
Fibrinogen							
Ure (mmol/l)							
Glucose (mmol/l)							
Creatinine (μmol/l)							
a.Uric (μmol/l)							
Calci TP (mmol/l)							
Calci ion (mmol/l)		,					
Protid tp (g/l)							
Albumin (g/l)							
GOT (U/l)							
GPT(U/l)							
Cholesterol tp (mmol/l)							
Triglycerid(mmol/l)							
HDL-C(mmol/l)							
LDL-C(mmol/l)							
Natri (mmol/l)							
Kali (mmol/l)							
Clo (mmol/l)							
IgA (mg/dl)							
IgG (mg/dl)							
IgM (mg/dl)							
IgE (U/ml)							
C3 (g/l)							
C4 (g/l)							
Protein niệu (g/24h)							
Protein/creat niệu (mg/g)							
HC niệu/1 vi trường							
Trụ HC							
HC niệu/μl							
BC niệu							
MLCT (MDRD)							
HbA1C							
Cân nặng (kg)							

	Sau 7 tháng ĐT	Sau 8 tháng ĐT	Sau 9 tháng ĐT	Sau 10 tháng ĐT	Sau 11 tháng ĐT	Sau 12 tháng ĐT
HC (T/l)						
Hb (g/l)						
Hct(l/l)						
MCV(fL)						
BC (G/l)						
BCĐNTT (G/l)						
BC lympho (G/l)						
TC (G/l)						
Ure (mmol/l)						
Glucose (mmol/l)						
Creatinine (μmol/l)						
a.Uric (μmol/l)						
Calci TP (mmol/l)						
Calci ion (mmol/l)						
Protid tp (g/l)						
Albumin (g/l)						
GOT (U/l)						
GPT(U/l)						
Cholesterol tp (mmol/l)						
Triglycerid(mmol/l)						
HDL-C(mmol/l)						
LDL-C(mmol/l)						
Natri (mmol/l)						
Kali (mmol/l)						
Clo (mmol/l)						
IgA (mg/dl)						
IgG (mg/dl)						
IgM (mg/dl)						
IgE (U/ml)						
C3 (g/l)						
C4 (g/l)						
Protein niệu (g/24h)						
HC niệu/1 vi trường						
Trụ HC						
HC niệu/μl						
BC niệu						
MLCT (MDRD)						
HbA1C						
Cân nặng (kg)						

## MÔ BỆNH HỌC

### 3.1. Kính hiển vi quang học

- M (Tăng sinh tế bào gian mạch):

M0 ( $\leq 0,5$ )       M1 ( $> 0,5$ )

- E (Tăng sinh tế bào nội mao mạch):

E0 (Không)       E1 (Có)

- S (Xơ hóa cầu thận cục bộ):

S0 (Không)       S1 (Có)

- T (Teo ống/ Xơ hóa mô kẽ):

T0 (0-25%)       T1 (26-50%)       T2 ( $> 50\%$ )

### 3.2. Miễn dịch huỳnh quang

Phức hợp miễn dịch	Gian mạch	Thành mao mạch
IgG		
IgA		
IgM		
C3		
C4		
C1q		

Đánh dấu mức độ dương tính = (-), 1(+), 2(+), 3(+)

### 4. Thuốc điều trị khi ra viện

ỨCMC

Ứ thụ thể angiotensin

Corticoid

### 5. Biến chứng sinh thiết

Đái máu đại thể

Tụ máu

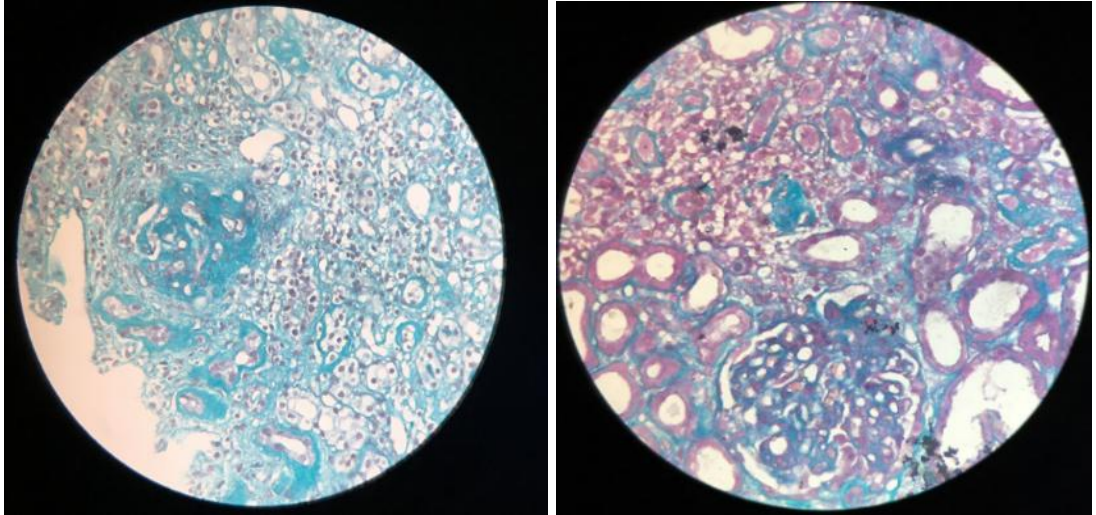
## 6. Biện chứng điều trị

### Xét nghiệm CTM và sinh hóa máu từ tháng thứ 7

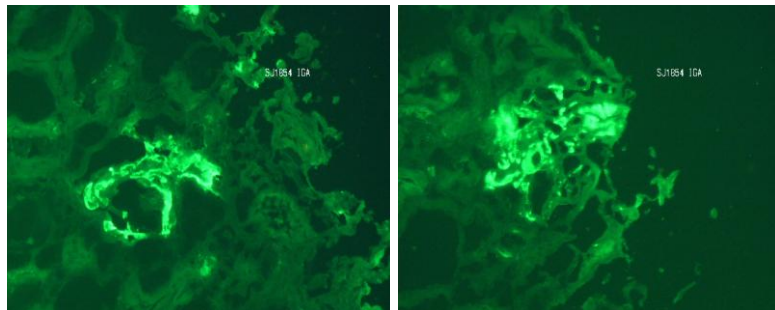
	Sau 7 tháng điều trị	Sau 8 tháng điều trị	Sau 9 tháng điều trị	Sau 10 tháng điều trị	Sau 11 tháng điều trị	Sau 12 tháng điều trị	Sau 13 tháng điều trị
HC (T/l)							
Hb (g/l)							
Hct(l/l)							
MCV(fL)							
BC (G/l)							
BCĐNTT (G/l)							
BC lympho (G/l)							
TC (G/l)							
Ure (mmol/l)							
Glucose (mmol/l)							
Creatinine ( $\mu\text{mol/l}$ )							
a.Uric ( $\mu\text{mol/l}$ )							
Calci TP (mmol/l)							
Calci ion (mmol/l)		,					
Protid tp (g/l)							
Albumin (g/l)							
GOT (U/l)							
GPT(U/l)							
Cholesterol tp (mmol/l)							
Triglycerid(mmol/l)							
HDL-C(mmol/l)							
LDL-C(mmol/l)							
Natri (mmol/l)							
Kali (mmol/l)							
Clo (mmol/l)							
IgA (mg/dl)							
IgG (mg/dl)							
IgM (mg/dl)							
IgE (U/ml)							
C3 (g/l)							
C4 (g/l)							
Protein niệu (g/24h)							
Protein niệu (g/l)							
Creatinin niệu (mmol/l)							
Protein/creat niệu (mg/g)							
HC niệu/1 vi trường							
Trụ HC							
HC niệu/ $\mu\text{l}$							
BC niệu/ $\mu\text{l}$							
MLCT(Cockroff Gaul)							
MLCT (MDRD)							
Cân nặng							

### PHỤ LỤC 3: Một số hình ảnh giải phẫu bệnh của bệnh nhân nghiên cứu

#### 1. Nguyễn Thị H. mẫu sinh thiết SJ 1853 -1854

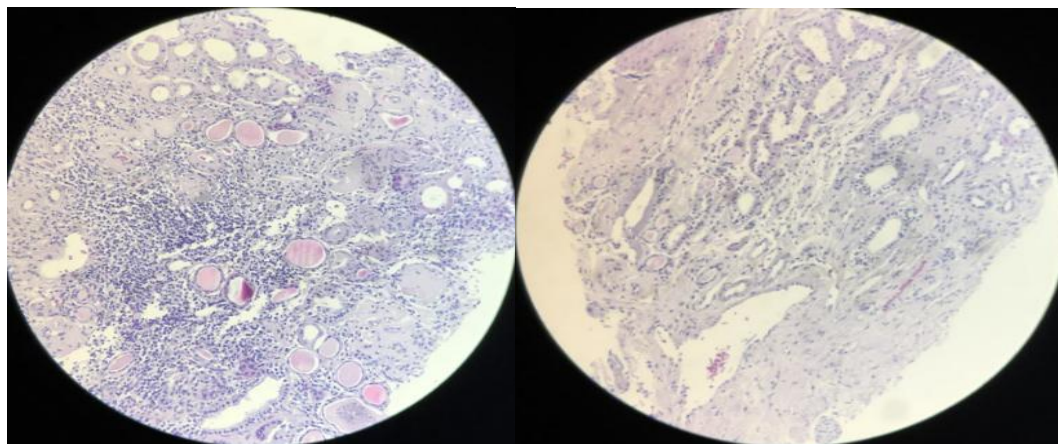


Tổn thương tăng sinh TB gian mạch mức độ nhẹ, 1 cầu thận xơ hóa toàn bộ, 3 cầu thận xơ hóa cục bộ, 1 liền TB, mô kẽ viêm, ống thận teo nhẹ. Phân loại M0E0S1T0 (nhuộm Masson độ phóng đại 400 lần)

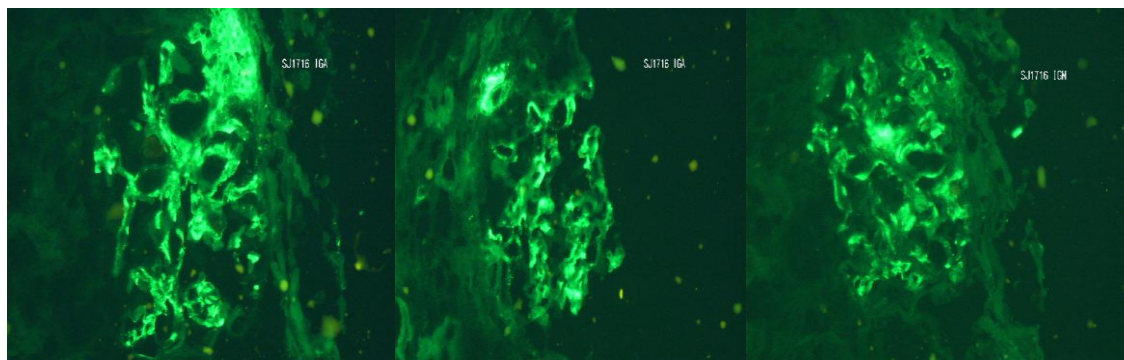


Lắng đọng IgA (++), IgM (+) ở gian mạch cầu thận. Nhuộm MDHQ độ phóng đại 100 lần.

2. BN Nguyen Dinh H. mẫu sinh thiết SJ 1715-1716

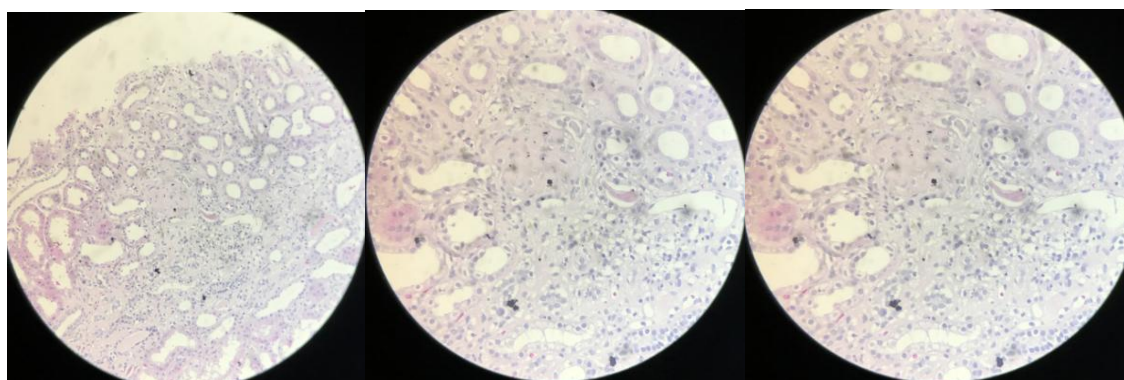


Tổn thương xơ hóa cầu thận toàn bộ, mô kẽ viêm nặng, xơ nặng. Ống thận teo nặng. Mạch máu có 1 số tiểu ĐM xơ hóa nặng. Phân loại M0E0S0T2. Nhuộm HE độ phóng đại 100 lần.

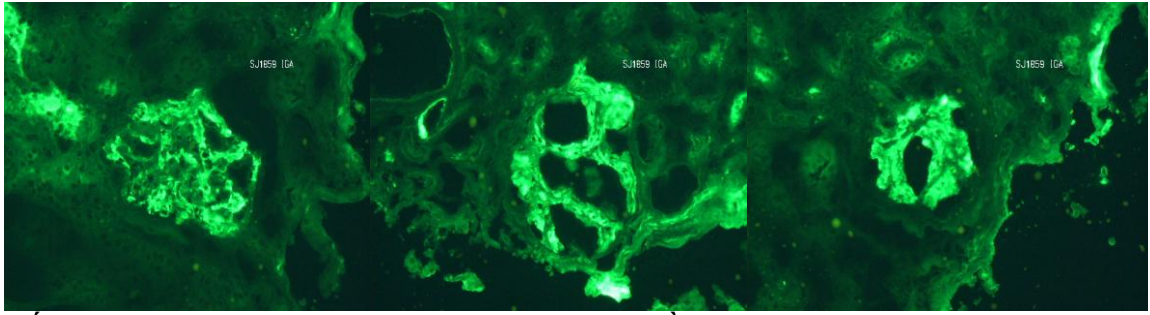


Lắng đọng IgA gian mạch (++), IgM gian mạch (+). Nhuộm MDHQ độ phóng đại 100 lần.

3. Bùi Thị Thanh T. mẫu sinh thiết SI 1858 – 1859

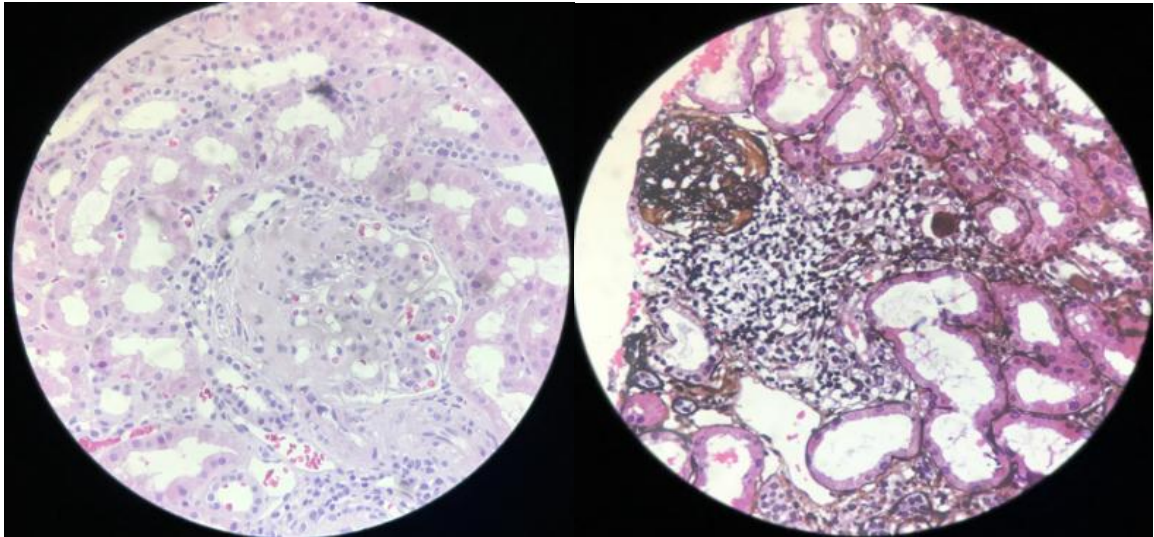


Tổn thương cầu thận xơ hóa toàn bộ, xơ hóa cục bộ, mô kẽ viêm vừa, ống thận teo vừa. Phân loại M0E0S1T1 (nhuộm HE độ phóng đại 100 lần).

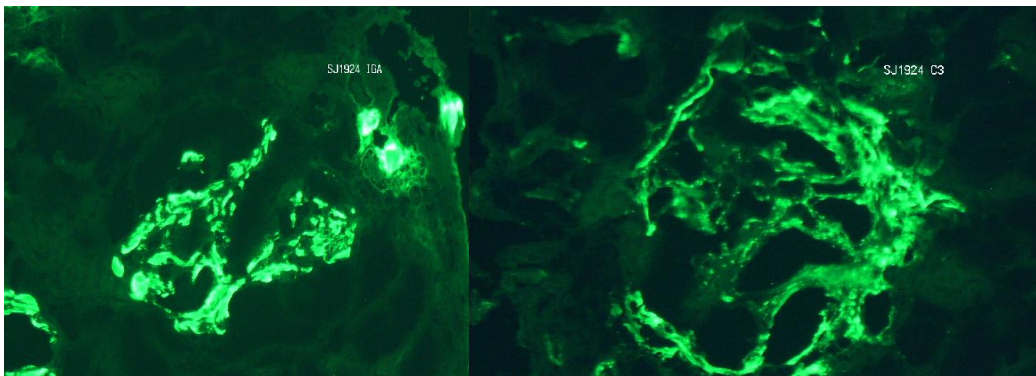


Lắng đọng IgA (++), IgM (+) ở gian mạch cầu thận. Nhuộm MDHQ độ phóng đại 100 lần

#### 4. Nguyễn Thị Ng. SJ 1924-1925

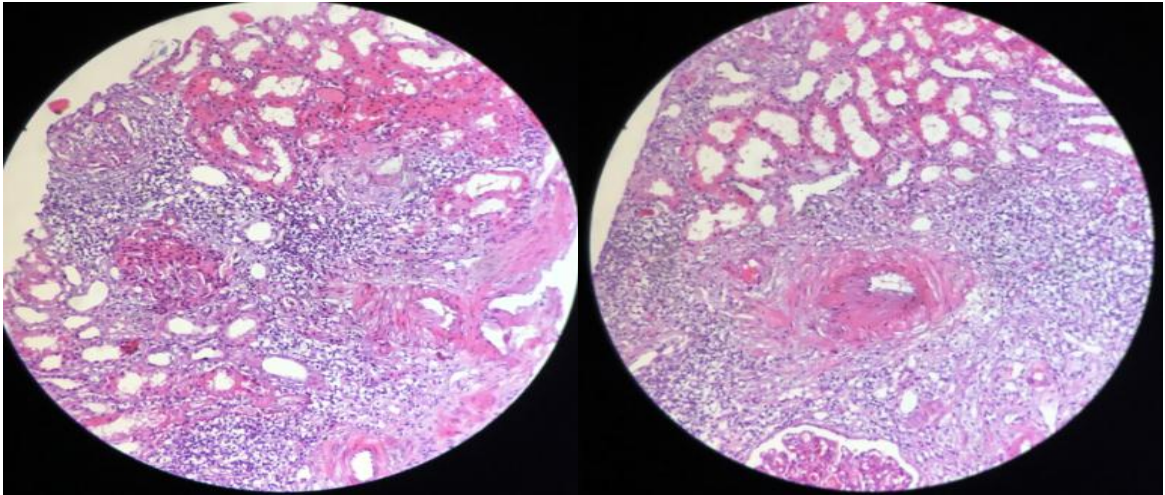


Tổn thương tăng sinh TB gian mạch mức độ nhẹ đến vừa, 4 cầu thận xơ hóa toàn bộ, 3 cầu thận xơ hóa cục bộ, mô kẽ và ống thận teo nhẹ. Phân loại M0E0S1T0. Hình bên trái nhuộm HE (độ phóng đại 400), hình bên phải nhuộm bạc (độ phóng đại 400).

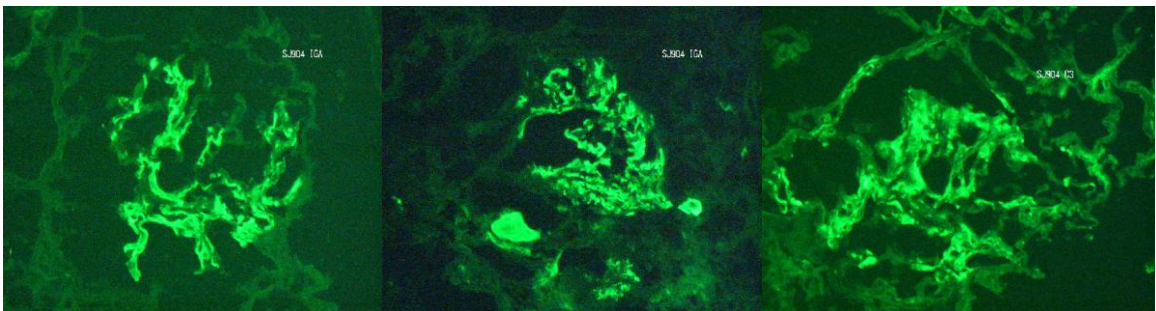


Lắng đọng IgA (++++) gian mạch, C3 (++) gian mạch cầu thận (Nhuộm MDHQ độ phóng đại 100 lần).

5. Bùi Văn Nh. Mẫu sinh thiết 903-904

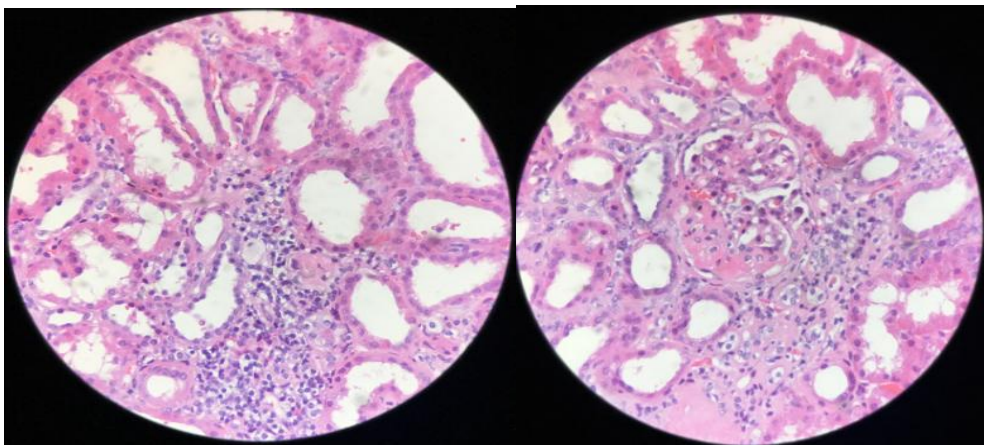


Tổn thương tăng sinh TB gian mạch mức độ vừa, 2 cầu thận xơ hóa toàn bộ, 6 xơ hóa cục bộ, mô kẽ viêm nặng, xơ vừa, ống thận teo nhẹ, mạch máu có vùng xơ hóa nặng. M1E0S1T1. Nhuộm HE độ phóng đại 200 lần



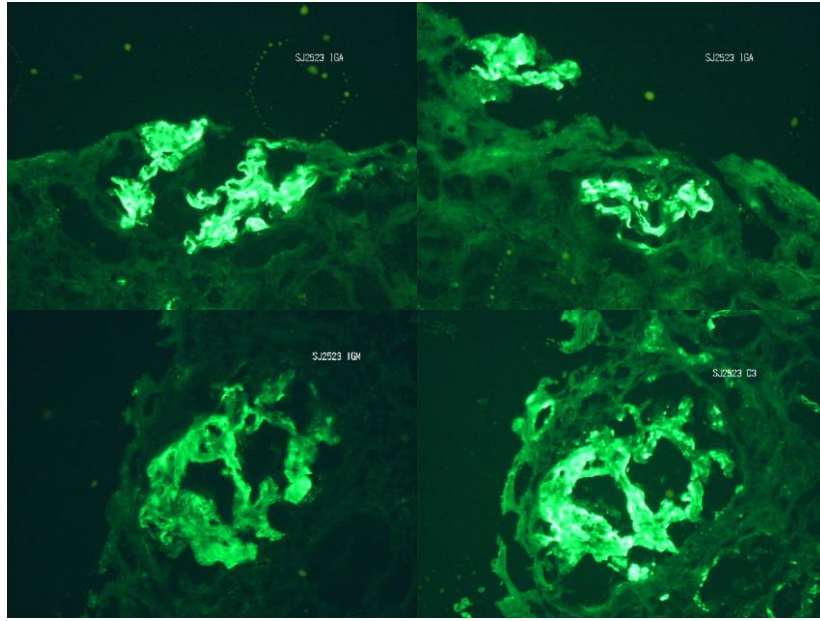
Lắng đọng IgA (++) , C3 (+) gian mạch cầu thận.

6. Hoàng Thị Th. Mẫu sinh thiết 2523-2524



Tổn thương 2 cầu thận xơ hóa toàn bộ, 3 xơ hóa cục bộ, mô kẽ viêm xơ, ống thận teo. M0E0S1T1. Nhuộm HE độ phóng đại 400 lần.





Lắng đọng IgA (+++) gian mạch, C3 (++) gian mạch, IgM (+) gian mạch cầu thận.  
Nhuộm MDHQ độ phóng đại 100 lần.