

**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

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2017**

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**PGS.TS. ĐỖ GIA TUYỂN**

**Phản biện 1: .....**

**Phản biện 2: .....**

**Phản biện 3: .....**

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án Tiến sỹ cấp Trường họp tại Trường Đại học Y Hà Nội.

*Vào hồi    giờ    ngày    tháng    năm 2017.*

*Có thể tìm luận án tại thư viện:*

Thư viện Quốc gia

Thư viện Thông tin Y học

Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

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

- 1. Mai Thị Hiền, Đỗ Gia Tuyền, Đặng Thị Việt Hà, Phạm Hoàng Ngọc Hoa (2015).** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mối liên quan với MBH của nhóm BN bệnh thận IgA tại khoa Thận Tiết niệu bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Nội Khoa* (số đặc biệt), tr. 164-172.
- 2. Mai Thị Hiền, Đỗ Gia Tuyền, Đặng Thị Việt Hà (2017).** Hiệu quả điều trị corticoid trên một số BN bệnh thận IgA. *Tạp chí Y Học Thực Hành* (2), tr. 111-113.
- 3. Mai Thị Hiền, Đỗ Gia Tuyền, Đặng Thị Việt Hà (2017).** Đánh giá hiệu quả thuốc ức chế men chuyển/ỨCTT angiotensin II ở BN bệnh thận IgA theo dõi tại khoa Thận Tiết Niệu bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Y Dược học* (số đặc biệt tháng 8/2017), tr. 474-477

## GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

### DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

BTMT	BTMT
HA	Huyết áp
HATB	Huyết áp trung bình
HC	Hồng cầu
HCTH	Hội chứng thận hư
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IgE	Immunoglobulin E
JNC	Joint National Committee
KHVQH	Kính hiển vi quang học
MBH	MBH
MDHQ	Miễn dịch huỳnh quang
MLCT	Mức lọc cầu thận
ƯCMC	Ước chế men chuyển
ƯCTT	Ước chế thụ thể

### 1. 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 BN bệnh thận IgA tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối trong khoảng thời gian từ 10 đến 20 năm.

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. 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. Do đó trong thực tế, tỉ lệ bệnh thận IgA cao hơn so với các con số mà các nghiên cứu đưa ra. Ở Singapor, bệnh thận IgA là loại bệnh cầu thận phổ biến nhất trong các bệnh cầu thận tiên phát, chiếm tới 42-45%. 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.

Điều trị bệnh thận IgA mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong vài thập kỷ qua nhờ các thử nghiệm lâm sàng, song cho đến nay chưa thống nhất trên toàn thế giới. Phần lớn các nghiên cứu thống nhất về lợi ích của điều trị ức chế men chuyển và UCTT 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. 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, 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.

Tìm hiểu về đặc điểm lâm sàng và MBH của bệnh thận IgA, bước đầu lập kế hoạch quản lý, theo dõi và điều trị cho nhóm BN này là nhu cầu và nhiệm vụ thực tế tại Việt Nam hiện nay. Vì vậy chúng tôi đặt vấn đề nghiên cứu đề tài “Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, MBH và bước đầu theo dõi điều trị bệnh thận IgA” với hai mục tiêu:

- Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đối chiếu với đặc điểm MBH ở BN bệnh thận IgA.

-Bước đầu lập kế hoạch, theo dõi, đánh giá thực trạng tuân thủ điều trị và kết quả điều trị BN bệnh thận IgA

## **2. Tính thời sự của luận án**

Luận án được tiến hành trong bối cảnh BTMT đang ngày càng gia tăng và trở thành một gánh nặng cho xã hội tại Việt Nam. Bệnh cầu thận nói chung và bệnh thận IgA nói riêng là nguyên nhân phổ biến dẫn đến BTMT giai đoạn cuối ở Việt Nam. Mặc dù đã có một số nghiên cứu về bệnh lý cầu thận nhưng chưa có nhiều nghiên cứu về bệnh thận IgA tại Việt Nam. Do đó đề tài này là cần thiết trong bối cảnh hiện nay ở Việt Nam.

## **3. Những đóng góp khoa học trong luận án**

Đây là nghiên cứu đầu tiên đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, MBH và theo dõi điều trị bệnh thận IgA ở đối tượng người trưởng thành ở Việt Nam.

Nghiên cứu đã chỉ ra tỉ lệ bệnh thận IgA, đặc điểm lâm sàng nổi bật là tiểu máu đại thể hoặc tiểu máu vi thể. Đặc điểm CLS có protein niệu chủ yếu ở mức dưới ngưỡng thận hư. Đặc điểm MBH hay gặp nhất là xơ hóa cầu thận một phần, thứ 2 là tăng sinh gian mạch. Tỉ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ tỉ lệ thuận với thời gian tăng HA và HATB, tỉ lệ nghịch với MLCT. Tỉ lệ cầu thận xơ hóa cục bộ tỉ lệ nghịch với MLCT. Quản lý, theo dõi và điều trị nhóm BN này cho thấy có một lượng lớn BN bỏ điều trị sau 12 tháng (53,75%). Điều trị UCMC/UCTT angiotensin II 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 đối với nhóm bệnh thận IgA có protein niệu < 1g/24h. Điều trị corticoid liệu trình 6 tháng đối với nhóm bệnh thận IgA có protein niệu  $\geq$  1g/24h an toàn và 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.

#### **4. Bố cục của luận án**

Luận án có 117 trang (không bao gồm phụ lục và tài liệu tham khảo), đặt vấn đề 2 trang, gồm 4 chương: chương 1. Tổng quan 39 trang, chương 2. Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu 18 trang, chương 3. Kết quả nghiên cứu 30 trang, chương 4. Bàn luận 24 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị và hạn chế đề tài 2 trang, Luận án có 54 bảng, 8 hình, 7 biểu đồ, 3 sơ đồ và 170 tài liệu tham khảo (4 tiếng Việt, 164 tiếng Anh, 2 tiếng Pháp).

### **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 0,3g/24h nhưng chẩn đoán được khẳng định khi sinh thiết thận và nhuộm MDHQ. Kết quả MBH cho thấy mức độ bắt màu mạnh của IgA ở gian mạch và thường kèm theo sự xuất hiện của lắng đọng C3 ở gian mạch cầu thận.

###### **1.1.2. Chẩn đoán bệnh thận IgA**

Chẩn đoán bệnh thận IgA dựa vào triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng nhưng quyết định vẫn là MBH. Triệu chứng lâm sàng chủ yếu là đái máu đại thể hoặc vi thể, có thể xuất hiện tự nhiên hoặc sau nhiễm trùng hô hấp, tiết niệu... Có thể gặp phù, tăng HA nhưng tỉ lệ thấp hơn. Cận lâm sàng 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. 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) và tỉ lệ IgA/C3 máu tăng cao ở khoảng một nửa số BN bệnh thận IgA.

MBH là tiêu chuẩn quyết định trong chẩn đoán bệnh thận IgA, trong đó MDHQ là tiêu chuẩn quan trọng nhất. Lắng đọng IgA chiếm ưu thế ở gian mạch cầu thận, đôi khi kết hợp với các kháng thể khác và có thể gặp lắng đọng C3. Trên KHVQH thấy tổn thương gian mạch cầu thận với tăng sinh TB gian mạch, giãn rộng TB gian mạch và tăng chất nền gian mạch với các mức độ khác nhau từ nhẹ, trung bình hoặc nhiều. 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. Tổn thương ống kẽ và mạch máu 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. Mức độ xơ sẹo ống kẽ thận độc lập với tiến triển tổn thương cầu thận. 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.

KHVĐT không cần thiết cho chẩn đoán bệnh thận IgA.

Phân loại trên MBH có nhiều nhưng hay được đề cập đến trong y văn là phân loại của Lee và cộng sự, phân loại Haas và phân loại Oxford. Hiện nay phân loại Oxford đạt được đồng thuận cao trong các nhà thận học và giải phẫu bệnh và hay được sử dụng.

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

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

Hiện nay, các BTMT được theo dõi và quản lý theo hướng dẫn của KDIGO 2013. Tùy theo mức độ ổn định của bệnh cũng như mức độ suy thận mà thời gian theo dõi khác nhau. 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. 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. Với các BN bệnh



thận IgA có MLCT >15ml/ph theo dõi 3 tháng 1 lần, với BN sử dụng corticoid theo dõi hàng tháng do nguy cơ nhiễm trùng cao.

### **1.1.3.2. 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. Nhìn chung phần lớn nghiên cứu cho rằng cần đưa protein niệu xuống dưới 1g/24h để bảo vệ thận. 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
- Sử dụng ức chế hệ renin angiotensin
- Sử dụng thuốc ức chế MD: vẫn còn nhiều tranh cãi.
- Các thuốc chống oxy hóa: chưa có nhiều nghiên cứu chứng minh tác dụng của thuốc.

❑ **Cắt amygdal:** chưa thống nhất trên toàn thế giới.

## **1.2. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ BỆNH THẬN IGA**

Ở Việt Nam, có một số nghiên cứu về bệnh cầu thận nói chung nhưng chỉ có một nghiên cứu trên bệnh thận IgA của tác giả Huỳnh Thoại Loan và cộng sự. Nghiên cứu đã nêu lên đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng đồng thời theo dõi điều trị của nhóm bệnh nhi bệnh thận IgA, tuy nhiên số lượng BN theo dõi điều trị thấp.

## **CHƯƠNG 2**

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

Khảo sát trong 504 BN được chẩn đoán bệnh cầu thận trên lâm sàng tại khoa Thận Tiết niệu bệnh viện Bạch Mai, trong đó có 186 BN

được chẩn đoán bệnh thận IgA tiên phát, đáp ứng đủ các tiêu chuẩn lựa chọn BN. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 186 BN này.

### **2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn BN**

BN được chẩn đoán bệnh cầu thận trên lâm sàng, 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.

### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ BN**

Các bệnh nhiễm trùng cấp tính; tăng HA không kiểm soát; BN có một thận duy nhất; tắc nghẽn đường tiết niệu; rối loạn đông máu; thận nhỏ; u thận, nhiều nang thận, abscess thận hoặc viêm thận bể thận cấp; BN không hợp tác (lơ mơ, rối loạn tâm thần)

## **2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến 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 quần thể, ước tính tỉ lệ ở Việt Nam khoảng 30%,  $z^2_{1-\alpha/2} = 1,96$  ( $\alpha=0,05$ ), d là sai số biên của ước lượng và  $d = 0,05 \rightarrow$  cỡ mẫu  $n = 323$ . Thực tế chúng tôi sinh thiết 504 BN có bệnh cầu thận.

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

### **2.2.4. Các bước tiến hành**

#### **2.2.4.1. Cho mục tiêu 1:**

Tất cả các BN trong nghiên cứu đều được hỏi tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng và làm các thăm dò cận lâm sàng và sinh thiết thận.

○ Xét nghiệm cơ bản: Công thức máu, đông máu cơ bản, ure, creatinine, glucose, acid uric, men gan, điện giải đồ, protid, albumin, cholesterol toàn phần, triglyceride, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, định lượng protein niệu 24h, tế bào niệu.

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

○ Sinh thiết thận: Các BN 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. Bệnh phẩm sinh thiết thận gồm 2 mảnh được gửi xuống khoa Giải Phẫu Bệnh bệnh viện Bạch Mai đọc dưới KHVQH và MDHQ.

#### **2.2.4.2. Cho mục tiêu 2:**

##### **❑ Lập kế hoạch quản lý BN bệnh thận IgA**

Lập hồ sơ điều trị ngoại trú tại khoa Thận Tiết niệu bệnh viện Bạch Mai. BN nghiên cứu thành các nhóm dựa theo protein niệu và quyết định thời gian khám lại như sau:

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

- Điều trị UCMC. Các BN được khám và hẹn khám lại sau mỗi 3 tháng (theo KDIGO 2013)

- 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 tp, 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 < 1g/24h → tiếp tục điều trị UCMC. Nếu sau 6 tháng protein niệu tăng lên  $\geq 1g/24h$  → sử dụng corticoid 6 tháng kết hợp UCMC rồi dùng corticoid, tiếp tục dùng UCMC.

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

- Điều trị UCMC.

- Các BN 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 tp, 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 + 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.

○ **Nhóm 3:** các BN có protein niệu  $\geq 1\text{g}/24\text{h}$  và đã dùng UCMC 6 tháng, hoặc các BN có HCTH

- Điều trị corticoid trong 6 tháng + UCMC, mỗi tháng khám định kỳ 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, các chỉ số sống khác và biến chứng của 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.

#### □ **Qui trình theo dõi:**

Các BN bệnh thận IgA được khám bệnh 3 tháng/lần. Riêng các BN được sử dụng corticoid khám mỗi tháng một lần.

### **2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU**

Số liệu được thu thập theo bệnh án mẫu và xử lý bằng phương pháp thống kê y học sử dụng phần mềm SPSS.

## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi tiến hành sinh thiết 504 BN được chẩn đoán bệnh lý cầu thận trên lâm sàng, kết quả cho thấy 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

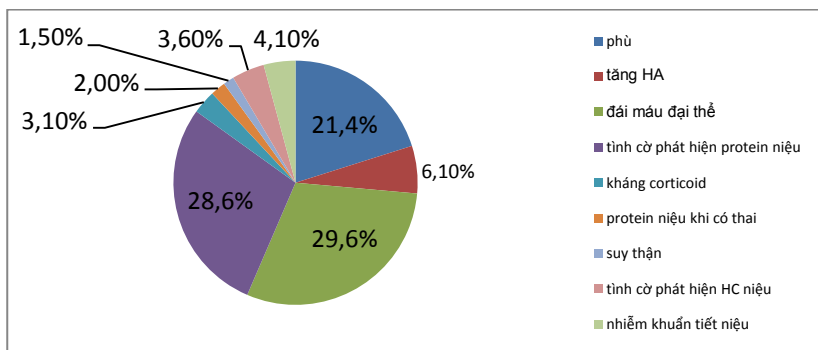
#### 3.1.1. Tỷ lệ BN bệnh thận IgA

Tại thời điểm sinh thiết, nhóm bệnh thận IgA chiếm tỷ lệ cao nhất (36,90%), thứ 2 là VCT tổn thương tối thiểu (21,4%).

#### 3.1.2. Đặc điểm chung của nhóm bệnh thận IgA: tuổi, giới

Nhóm BN bệnh thận IgA có lứa tuổi TB  $28,73 \pm 7,75$  (min 16, max 56). Nhóm nam chiếm tỷ lệ 47,85%, có tuổi TB  $27,29 \pm 7,22$ . Nhóm nữ chiếm tỷ lệ 52,15%, có tuổi TB  $30,05 \pm 8,02$ . Sự khác biệt về tỷ lệ và tuổi TB giữa nhóm nam và nữ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

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



#### ***Biểu đồ 3.1. 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 3.1. Đặc điểm về chức năng thận các BN bệnh thận IgA**

Biến số	Giá trị
Ure (mmol/l) (n=186)	6,25 ± 3,44
Creatinine (µmol/l) (n=186)	105,41 ± 49,14
MLCT (ml/ph/1,73m <sup>2</sup> ) (n=186)	
TB	78,30 ± 26,13
≥ 90	60 (32,26%)
60-89	86 (46,24%)
30-59	29 (15,59%)
15-29	10 (5,38%)
< 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 21,5%.

**Bảng 3.2. Tần suất đặc điểm miễn dịch nhóm bệnh thận IgA**

	C3 (g/l)	Nồng độ IgA (mg/dl)	C4 (g/l)	Tỉ lệ IgA/C3
Tăng (n, tỉ lệ)	2 (1,08 %)	95 (51,08 %)	8 (4,30%)	92 (49,46%)
Bình thường (n, tỉ lệ)	160 (86,02%)	91 (48,92%)	176 (94,62%)	94 (50,54%)
Giảm (n, tỉ 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 tỉ lệ IgA/C3 máu.

### 3.3. MỐI LIÊN QUAN ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

Có mối tương quan nghịch, mức độ vừa giữa MLCT tại thời điểm sinh thiết và thời gian từ lúc phát hiện tăng HA ( $r = - 0,374, p < 0,001$ ).

Có mối tương quan nghịch, mức độ yếu giữa MLCT tại thời điểm sinh thiết và HATB ( $r = - 0,274, p < 0,001$ )

### 3.4. MÔ TẢ ĐẶC ĐIỂM MBH VÀ LIÊN QUAN LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

#### □ Đặc điểm MBH theo các tổn thương

**Bảng 3.3. 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%0)	7 (7,22%)		
Không xơ hóa cầu thận cục bộ (S0) Có xơ hóa cầu thận cục bộ (S1)	68 (36,56%) 118 (63,44%)	36 (40,45%) 53 (59,55%)	32 (32,99%) 65 (67,01%)	> 0,05	186 (100%)
Không teo ống thận (T0)	135 (72,58 %)	64 (71,91%)	71 (73,19%)		
Teo ống thận mức độ T1	39 (20,97%)	19 (21,35%)	20 (20,62%)	> 0,05	186 (100%)
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, tiếp theo là đặc điểm tăng sinh gian mạch.

#### □ Mọi liên quan giữa tỉ lệ cầu thận xơ hóa và các yếu tố CLS

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

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

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

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

**□ Mối liên quan giữa đặc điểm MEST với HATB, MLCT và protein niệu**

**Bảng 3.4. Mối liên quan đặc điểm MEST và MLCT, 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	2,77 ± 4,26	> 0,05
Có tăng sinh gian mạch (M1=73)	75,20 ± 27,65		90,27 ± 12,64		2,90 ± 2,32	
Không tăng sinh nội mao mạch (E0=175)	76,72±27,30	> 0,05	89,96 ± 12,85	> 0,05	2,90 ± 4,45	> 0,05
Có tăng sinh nội mao mạch (E1=11)	73,42±14,86		86,97 ± 13,78		3,61 ± 2,91	
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. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về MLCT giữa nhóm S1,T1,T2 so với S0,T0.



**Bảng 3.5. Mối liên quan lắng đọng C3 gian mạch với MLCT, prot 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 càng nhiều thì MLCT càng thấp, protein niệu càng thấp và nồng độ C3 máu càng thấp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

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

**3.5.1. Phân loại BN nghiên cứu:** các BN nghiên cứu được chia thành 3 nhóm:

Nhóm 1: Các BN có protein niệu từ 0,3 - 0,99g/24h; Nhóm 2: Các BN có protein niệu  $\geq 1$ g/24h nhưng chưa điều trị UCMC; Nhóm 3: Các BN 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. Tiếp tục theo dõi điều trị và bỏ điều trị thể hiện ở bảng 3.9.

**Bảng 3.6. 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 bỏ điều trị. Sau 6 tháng có thêm 18 BN bỏ điều trị, sau 12 tháng có thêm 18 BN bỏ điều trị → sau 12 tháng có 102 BN (chiếm 54,82%) bỏ điều trị. Do đó, chúng tôi theo dõi điều trị của nhóm 1 và nhóm 3 theo các kết quả dưới đây.

### 3.5.2. Diễn biến sau điều trị

□ **Nhóm 1:** nhóm điều trị ức chế men chuyển/ỨCTT

**Bảng 3.7. Bảng thay đổi SHM sau 3,6,12 tháng điều trị**

**ỨCMC/ỨCTT angiotensin**

	Trước ĐT (n=41)	Sau ĐT 3 tháng (n=41)	P	Sau ĐT 6 tháng (n=32)	P	Sau ĐT 12 tháng (n=20)	P
Ure (mmol/l)	5,26 ± 2,33	5,30 ± 2,94	>0,05	5,02 ± 1,71	> 0,05	5,10 ± 1,37	>0,05
Creatinine ( $\mu$ mol/l)	99,63 ± 35,41	94,34 ± 34,87	<0,05	94,25 ± 39,39	<0,05	89,83 ± 25,82	<0,05
MLCT(ml/ph)	81,40 ± 25,17	86,34 ± 25,77	<0,05	89,96 ± 23,93	<0,05	90,08 ± 29,84	<0,05
a.uric ( $\mu$ mol/l)	343,95 ± 94,11	353,48 ± 101,01	>0,05	378,19 ± 77,54	>0,05	426,85±40,60	<0,05
Protein toàn phần (g/l)	70,54 ± 4,93	73,84 ± 4,75	<0,05	73,00 ± 5,15	<0,05	72,05 ± 5,85	>0,05
Albumin (g/l)	39,69 ± 3,79	42,35 ± 3,98	<0,05	41,80 ± 3,53	<0,05	42,51 ± 2,78	<0,05
Cholesterol (mmol/l)	4,39 ± 0,79	4,59 ± 1,20	> 0,05	4,72 ± 1,03	> 0,05	4,59 ± 0,81	>0,05
Triglycerid (mmol/l)	1,41 ± 1,12	1,25 ± 0,66	> 0,05	1,28 ± 0,63	> 0,05	1,61 ± 1,23	>0,05
HDL-C (mmol/l)	1,22 ± 0,35	1,28 ± 0,29	> 0,05	1,28 ± 0,21	> 0,05	1,18 ± 0,33	>0,05
LDL-C (mmol/l)	2,56 ± 0,61	2,67 ± 0,96	>0,05	2,79 ± 0,83	> 0,05	2,68 ± 0,68	>0,05
Prot niệu (g/24h)	0,86 ± 0,58	0,45 ± 0,52	<0,05	0,73 ± 0,91	> 0,05	0,65 ± 0,69	>0,05
HC niệu (HC/ $\mu$ l)	181,29±250,41	151,68±369,48	>0,05	111,53±173,42	> 0,05	121,15±231,71	>0,05

**Nhận xét:** Sau điều trị ỨCMC/ỨCTT 3,6,12 tháng, MLCT tăng. Protein niệu 24h sau 3,6 tháng giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị.

□ **Nhóm 3:** nhóm điều trị corticoid + UCMC/UCTT

**Bảng 3.8. Thay đổi sinh hóa máu sau 3,6,12 tháng điều trị corticoid+ UCMC/UCTT**

	Trước ĐT (n=77)	Sau ĐT 3 tháng (n=77)	p	Sau ĐT 6 tháng (n=70)	p	Sau ĐT 12 tháng (n=64)	p
Ure (mmol/l)	7,27 ± 3,67	7,50 ± 3,64	>0,05	6,93 ± 3,16	>0,05	7,04 ± 3,52	>0,05
Creatinine ( $\mu$ mol/l)	123,90 ± 64,63	109,19 ± 56,19	<0,05	104,02 ± 55,42	<0,05	102,26 ± 59,77	<0,05
MLCT (ml/ph)	69,12 ± 29,65	79,61 ± 33,00	<0,05	84,17 ± 37,10	<0,05	83,58 ± 30,88	<0,05
a.uric ( $\mu$ mol/l)	383,87 ± 111,99	378,05 ± 117,97	>0,05	383,25 ± 106,90	>0,05	377,50 ± 88,08	>0,05
Protein tp (g/l)	62,14 ± 10,32	66,48 ± 6,55	<0,05	68,83 ± 5,94	<0,05	70,74 ± 5,40	<0,05
Albumin máu (g/l)	32,19 ± 7,34	36,80 ± 5,64	<0,05	38,46 ± 5,18	<0,05	39,71 ± 3,61	<0,05
Cholesterol l (mmol/l)	7,26 ± 6,72	6,59 ± 2,24	>0,05	6,03 ± 1,91	>0,05	5,36 ± 1,58	>0,05
Triglyceri d-C (mmol/l)	2,59 ± 1,81	3,05 ± 1,81	<0,05	2,46 ± 1,53	>0,05	1,79 ± 1,19	<0,05
HDL-C (mmol/l)	1,33 ± 0,36	1,51 ± 0,33	<0,05	1,44 ± 0,40	<0,05	1,26 ± 0,31	>0,05
LDL-C (mmol/l)	4,00 ± 2,39	3,83 ± 1,62	>0,05	3,60 ± 1,67	>0,05	3,08 ± 1,40	<0,05
Prot niệu (g/24h)	4,82 ± 5,44	1,84 ± 3,93	<0,05	1,63 ± 4,15	<0,05	1,12 ± 4,23	<0,05
HC niệu (HC/ $\mu$ l)	260,58±489,92	66,90±95,60	<0,05	69,22 ± 96,76	<0,05	184,81±295,28	>0,05

**Nhận xét:** Sau 3, 6, 12 tháng điều trị corticoid phối hợp UCMC/UCTT angiotensin II, nhóm bệnh thận IgA có MLCT tăng và

creatinine máu giảm, protein niệu 24h giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị.

#### ❑ **Biến chứng nhóm điều trị corticoid**

Trong số 64 ca điều trị corticoid, tỉ lệ biến chứng thấp với 3 ca ĐTD (4,68%), 1 ca lao (1,56%), 2 ca zona (3,12%), 2 ca đục thủy tinh thể (3,12%), 4 ca rối loạn giấc ngủ (6,25%), 44 ca tăng cân (68,75%), 20 ca nổi mụn (50,00%) và 20 ca rạn da (31,25%). Không có ca tử vong do biến chứng.

## **CHƯƠNG 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU**

Chúng tôi tiến hành 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. Tỉ lệ bệnh thận IgA rất khác nhau ở các nghiên cứu trên thế giới, có thể từ rất thấp như ở Peru (0,9%) tới rất cao như ở Trung Quốc (45%), Nhật Bản (45-47%).

Nhóm BN nghiên cứu có độ tuổi trung bình  $28,73 \pm 7,75$ ; cao nhất là 56 tuổi, thấp nhất là 16 tuổi, không có sự khác biệt về tỉ lệ nam và nữ. 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. Tỉ lệ mắc bệnh của nam so với nữ rất khác biệt giữa các nghiên cứu, có thể dao động từ 1:1 cho tới 3:1.

## 4.2. ĐẶC ĐIỂM 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%, tương tự nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy đái máu chiếm tỉ lệ cao nhất trong các lý do đến khám bệnh. Ngoài ra có thể gặp lý do khám bệnh như tình cờ phát hiện protein niệu, tăng HA, hoặc phát hiện protein niệu trong thời gian có thai...

## 4.3. ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG CHÍNH TRONG BỆNH THẬN IgA

### ❑ Đặc điểm về chức năng thận và các yếu tố liên quan

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.

Tăng HA là một yếu tố tiên lượng xấu đối với bệnh thận IgA. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy có mối tương quan nghịch giữa MLCT và HATB, HATB càng cao thì MLCT càng thấp. MLCT ở nhóm tăng HA thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm HA bình thường.

### ❑ Đặc điểm miễn dịch

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  $> 3,01$ . Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với các kết quả của nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy có khoảng 1/2 số BN bệnh thận IgA có tăng IgA máu và tăng tỉ lệ IgA/C3 máu.

#### 4.4. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

Tỉ lệ BN có **tăng sinh gian mạch** chiếm 39,25%, không có sự khác biệt giữa nhóm tăng sinh gian mạch và không tăng sinh gian mạch về HTB, MLCT và protein niệu. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy 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, trong khi một số nghiên cứu lại cho thấy nhóm tăng sinh gian mạch có HATB 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.

**Tăng sinh nội mao mạch** trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỉ lệ 5,91% và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về HATB, MLCT và protein niệu giữa nhóm có và không có tăng sinh nội mao mạch. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho các kết quả khác nhau, một số cho rằng tăng sinh nội mao mạch có ảnh hưởng tới HATB, MLCT protein niệu trong khi một số nghiên cứu khác lại không thấy ảnh hưởng.

**Xơ hóa ổ cục bộ** trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 63,44%. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có và không có xơ hóa ổ cục bộ (S1 so với S0) về HATB, MLCT và protein niệu. Trong khi đó, nhiều nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về HATB, MLCT và protein niệu ở nhóm có xơ hóa ổ cục bộ (S1) và không có xơ hóa ổ cục bộ (S0).

**Teo ống thận, xơ tổ chức kẽ** 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%). Nhóm có xơ hóa mức độ càng nặng thì HATB 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. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy HATB 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.

**Xơ hóa cầu thận toàn bộ** là đặc điểm mạn tính thường gặp ở giai đoạn muộn. Có mối tương quan thuận nhưng yếu giữa tỉ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ và HATB. Có mối tương quan nghịch khá chặt chẽ giữa số cầu thận xơ hóa toàn bộ và MLCT. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả của nhiều tác giả trên thế giới.

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

##### **4.5.1. Lập kế hoạch quản lý và theo dõi BN 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 UCTT angiotensin II được hẹn khám 3 tháng 1 lần theo khuyến cáo của KDOQI 2013 về đánh giá và quản lý BTMT

Trong số 186 BN bệnh thận IgA, số BN thuộc nhóm 1 có 61 BN, thuộc nhóm 2 có 30 BN, thuộc nhóm 3 có 95 BN. 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 12 tháng là 102 BN chiếm 54,83%. Đây là 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 khiến BN dễ bỏ qua. 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.

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

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

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm 1 có protein niệu  $<1\text{g}/24\text{h}$  được điều trị bằng UCMC hoặc UCTT angiotensin II, sau 3, 6, 12 tháng có cải thiện chức năng thận thể hiện ở giảm creatinine máu và tăng MLCT, tăng protein máu và albumin máu, giảm protein niệu 24h so với thời điểm trước điều trị, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu cũng cho thấy khi sử dụng corticoid cho nhóm bệnh thận IgA có protein niệu  $\geq 1\text{g}/\text{ngày}$ , sau 3,6,12 tháng có hiệu quả tăng MLCT, giảm creatinine máu, protein niệu 24h giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị.

##### **□ Biến chứng điều trị**

Nhóm được điều trị UCMC/UCTT angiotensin II 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%), 2 BN đục thủy tinh thể, 2 BN mắc zona (chiếm 3,12%). Ngoài ra một tỉ lệ BN tăng cân, nổi mụn. Nhìn chung các BN chịu đựng tốt với liệu trình điều trị corticoid 6 tháng. Như vậy điều trị corticoid là tương đối an toàn ở BN bệnh thận IgA.

## **KẾT LUẬN**

### **1. Về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và MBH bệnh thận IgA**

**Tỉ lệ BN 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 là tiểu máu đại thể hoặc tiểu máu vi thể. **Đặc điểm cận lâm sàng** có protein niệu chủ yếu ở mức dưới ngưỡng thận hư. Có mối liên quan nghịch giữa MLCT với thời gian phát hiện tăng HA và thời gian phát hiện protein niệu.

**Đặc điểm MBH và liên quan với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng** của nhóm BN bệnh thận IgA:

- Đặc điểm hay gặp nhất là xơ hóa cầu thận một phần, thứ 2 là tăng sinh gian mạch.
- Tỉ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ tỉ lệ thuận với thời gian tăng HA và HATB, tỉ lệ nghịch với MLCT. Tỉ lệ cầu thận xơ hóa cục bộ tỉ lệ nghịch với MLCT.
- Trong các đặc điểm MBH theo phân loại Oxford, có sự khác biệt về MLCT và HATB 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 BN bệnh thận IgA và phân loại điều trị nhóm BN này theo mức độ protein niệu cho thấy:

- Có một lượng lớn BN bỏ điều trị sau 3 tháng (36,55%), sau 6 tháng (45,15%) và sau 12 tháng (53,75%).
- Điều trị UCMC/UCTT angiotensin II có hiệu quả đối với nhóm bệnh thận IgA có protein niệu < 1g/24h, 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  $\geq 1g/24h$  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. Tỉ lệ bệnh thận IgA trong nhóm bệnh cầu thận cao. Như vậy cần tiến hành sinh thiết sớm ở những BN 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 tỉ lệ bỏ điều trị còn rất cao ở nhóm bệnh thận IgA.
3. Nên điều trị UCMC/UCTT angiotensin II sớm ở bệnh nhân bệnh thận IgA có protein niệu < 1g/24h. Nên điều trị corticoid ở nhóm bệnh thận IgA có protein niệu  $\geq 1g/24h$ .

**MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING MINISTRY OF HEALTH  
HANOI MEDICAL UNIVERSITY**



**MAI THỊ HIỀN**

**EVALUATION OF CLINICAL, PARACLINICAL,  
HISTOLOGICAL FEATURE AND BEGINING  
FOLLOW UP TREATMENT OF IGA NEPHROPATHY**

Specialized: Nephrology - Urology  
Code: 62 72 01 46

**SUMMARY OF PHD THESIS**

**Hanoi– 2017**

**THIS STUDY WILL BE COMPLETED IN:  
HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

***Supervisor:* Associate Prof. Do Gia Tuyen**

**Reviewer 1: .....**

**Reviewer 2:.....**

**Reviewer 3:.....**

**The thesis will be defended before the Examining Board at  
university level in Hanoi Medical University**

***At .....***

***This thesis could be found at:***

**National Library**

**Central Medical Information Library**

**Hanoi Medical University Library**

## PUBLICATION

1. **Mai Thi Hien**, Do Gia Tuyen, Dang Thi Viet Ha, Pham Hoang Ngoc Hoa (2015). Clinical, paraclinical features and their association with histology of IgA nephropathy patients in Nephrology Urology department at Bach Mai hospital. *Internal journal (special issue)*, pp. 164-172.
2. **Mai Thi Hien**, Do Gia Tuyen, Dang Thi Viet Ha (2017). Efficacy of corticoid therapy in IgA nephropathy. *Journal of Practical Medicine* (2), pp. 111-113.
3. **Mai Thi Hien**, Do Gia Tuyen, Dang Thi Viet Ha (2017). Evaluation of angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker efficacy in patients with IgA nephropathy at the Urology - Nephrology Department of Bach Mai Hospital. *Journal of Medicine and Pharmacy* (special issue in August, 2017), pp. 474-477.



## THESIS INTRODUCTION

### 1. Background

IgAN is one of the most frequent type of primary glomerulonephritis worldwide. IgAN progresses relatively quietly and asymptotically but causes irreversible renal dysfunction, with about one-third of IgAN pts progressing to end-stage renal disease within 10 to 20 years.

Clinical manifestations of IgAN are usually discrete and nonspecific, manifested by microscopic hematuria or macroscopic hematuria, which may be accompanied or not by proteinuria, so pts are more likely to be diagnosed with isolated hematuria. Diagnosis of the disease must be based on renal biopsy which showed predominant IgA deposition in glomerular mesangial. Because biopsy is an invasive procedure that can not be screened, a number of pts with IgA nephropathies have missed the diagnosis. The prevalence of IgAN therefore is underestimated. In Singapore, IgAN is most common of primary glomerulonephritis, accounting for 42-45%. In white American, the incidence of IgAN is most frequent in glomerular diseases according to the study of Nair and Walker in 2006.

Treatment of IgA nephropathies, although there has been much progress in the past few decades through clinical trials, has not yet been uniform throughout the world. Almost studies proven on the benefits of ARBs and ACEIs, but the precise dosage, total treatment duration, and the value of either single or combination therapy remain not clearly defined. The benefits of corticosteroid therapy and immunosuppressive drugs remain controversial.



In Vietnam, the diagnosis of IgAN in recent years has made a lot of progress, especially the development of Pathology has helped to diagnose IgAN as well as others types of glomerulonephritis. However, up to now, no study on IgA kidney disease in Vietnamese adults.

Understanding the clinical and histopathological characteristics of IgAN, initial management planning, monitoring and treatment for this group of pts is the challenging tasks in Vietnam. So we set out to study the topic of "Describing clinical, paraclinical, histopathological features and initial screening for treatment of IgAN" with two objectives:

- Describe the clinical, paraclinical feature and to collate with the histopathological characteristics of pts with IgAN.

- Initially planning, monitoring, assessing the status of adherence and treatment outcomes of pts with IgAN.

## **2. The topicality of thesis**

The thesis is conducted in the context of increasing CKD that becomes a burden for society in Vietnam. Glomerular disease in general, especially IgA kidney disease are common causes of end stage renal disease in Vietnam. Although there have been some studies on glomerular disease, there has not been much research on IgAN in Vietnam. Understanding the characteristics of IgAN, monitoring the progression of the disease and initially evaluating treatment of IgA kidney disease in Vietnamese people is one of the current tasks of Vietnamese nephrologist. Therefore, this topic is necessary in the current context in Vietnam.

### **3. Scientific contributions of thesis**

- This is the first study to evaluate the clinical, paraclinical, histopathological characteristics of IgAN in adult subjects in Vietnam.

- This study showed the rate of IgAN is 36.9%, accounting for the highest rate of glomerular disease. The typical clinical characteristic is microscopic hematuria or macroscopic hematuria. Proteinuria almost range subnephrotic level. The rate of increasing of serum IgA level accounted for 50,53%, and of IgA/C3 ratio is 48,38%. The most common histopathological features are segmental glomerulosclerosis, the second is mesangial proliferation.

- The rate of global glomerular fibrosis is proportional to the duration increase in bloodpressure and mean blood pressure, inversely proportional to the eGFR. The rate of segmental glomerularsclerosis is inversely proportional to eGFR. Management and treatment of this group showed a large drop out of treatment after 12 months (53,75%). ACE inhibitor / angiotensin II receptor blocker improves renal function, increases serum protein and serum albumin levels, and reduces 24h proteinuria significantly after 3 months, 6 months and 12 months of treatment for group proteinuria < 1g/24h of IgAN. Treatment of corticosteroid therapy for 6 months for IgAN group with proteinuria  $\geq$  1g / 24h can improve significantly kidney function, increase blood protein, blood albumin, reduce urinary protein 24h after 3, 6, 12 months. Group using steroids have a low incidence of complications.

### **4. Thesis structure**

The thesis has 117 pages with (excluding appendices and references), Background (2 pages), Literature Review (39 pages), Subjects and methods of study (18 pages), Results (30 pages),

Discussion (24 pages), Conclusion (2 pages) and Recommendations (1 page). There are 54 tables, 7 figures and 8 images. The reference includes 170 documents in which 4 are Vietnamese and 166 are English.

### **LIST OF ABBREVIATIONS**

CKD	CKD
BP	Blood Pressure
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IgE	Immunoglobulin E
JNC	Joint National Committee
ACEi	Angiotensin converting enzyme inhibitor
ARBs	Angiotensin receptor blockers
eGFR	Glomerular filtration rate
patients	pts
IgAN	IgAN

## **CHAPTER 1**

### **LITERATURE REVIEW**

#### **1.1. IgAN**

##### ***1.1.1. Definition IgAN***

IgAN is characterized by the deposition of immunoglobulin A (IgA) in the mesangium of all glomeruli. Although the disease usually starts with hematuria, urinary red blood cells and proteinuria greater than 0,3 g/24h, the diagnosis is confirmed by kidney biopsy and immunofluorescent staining. Histopathological finding showed strong levels of IgA in mesangium glomeruli and usually accompany with C3 deposition in mesangium.

### ***1.1.2. Diagnosis***

Diagnosis of IgAN based on clinical and laboratory symptoms but histopathology is most important. Clinical symptoms predominant are gross or microscopic hematuria, which may occur spontaneously or after respiratory infection, urinary infection ...Oedeme and hypertention may occur but lower rate. Laboratory findings are nothing special except for urinary abnormalities with red blood cell urinary and/or proteinuria leading to renal biopsy. There are no specific blood or urine tests for the diagnosis of IgAN. High blood levels of IgA ( $\geq 315$  mg / dL) and elevated IgA/C3 levels may occur in about half of pts with IgAN.

Histopathology is the definitive standard in the diagnosis of IgAN, in which immunofluorescent is the most important criteria. IgA deposition predominates in mesangium, sometimes associated with other antibodies deposite or C3 deposition. On the optical microscope, mesangial hypercellularity and expanse of mesangial matrix. Extramesangium glomerular lesion is quite common with endocapillary proliferation, sometimes extracapillary lesion as cellular crescent or fibro crescent. Tubulointerstitial damages may be present at any stage of IgAN and coexist with glomerular injury and are equally important.

There are many classification of histopathology but is mentioned commonly in the literature as Lee classification, Haas classification and Oxford classification. Currently the Oxford classification achieves a high consensus among nephrologists and pathologists and is often used.

### ***1.1.3. Management, monitoring and treatment of IgAN***

#### ***1.1.3.1. Management and monitoring of IgAN***

At present, CKD is monitored and managed according to the guidelines of KDIGO 2013. Depending on the degree of stability of the

disease as well as the degree of kidney failure that different monitoring time. IgA kidney disease has no specific recommendation on the frequency of visits. The treatment recommendations for IgAN are largely based on the 1g/24 proteinuria threshold. Therefore, in our study, pts were divided into follow-up groups based on the level of proteinuria according to the therapeutic threshold and referenced by GFR as in KDIGO 2013. For pts with IgAN with eGFR > 15 ml / min follow-up 3 once a month, pts with corticosteroids are monitored monthly for high risk of infection.

### ***1.1.3.2. Treatments for IgAN***

#### **□ Treatment goal**

So far, the goal of treating IgAN is mainly based on the criteria for reducing proteinuria and maintaining the target HA. In general, most studies suggest that proteinuria should be given below 1g / 24h to protect the kidneys. As with all other proteinuria, the target BP <130/80 mm Hg in pts with proteinuria > 0,3 g/day and BP <125/75 in pts with proteinuria > 1 g/day.

#### **□ The drug used**

- Corticosteroid use
- Use of angiotensin renin system blocker
- Use of immunosuppressant: there is still much controversy.
- Antioxidants: There are not many studies to prove the effect of the drug, but no side effects so used widely applied.
- Amygdalectomy: not yet apply all over the world.

### **1.2. Some studies on IgAN**

In Vietnam, there are some studies on glomerular disease but only one study on IgAN by Huynh Thoai Loan et al. The study highlighted the clinical and paraclinical characteristics and monitored the treatment of pts with IgAN, but the number of pts undergoing treatment was low.

## CHAPTER 2

### SUBJECTS AND METHODOLOGY

#### 2.1. Subjects

A survey of 504 pts with clinically diagnosed of glomerular disease with kidney biopsy specimen at the Department of Urology Nephropathy at Bach Mai Hospital found that 186 pts were diagnosed with primary IgAN. We conducted this study on 186 thisIgANpts.

##### 2.1.1. *Inclusion criteria*

Pts with clinical glomerular disease, agree kidney biopsy for diagnosis, inpatient treatment at Department of Urology Nephropathy, Bach Mai Hospital, agree to participate in research.

##### 2.1.2. *Exclusion criteria*

Acute infections; uncontrolled hypertension; pts with a unique kidney; obstruction of the urinary tract; coagulation disorder; small kidney; kidney tumors, multiple kidney cysts, kidney abscess or pyelonephritis acute; uncooperative pts

#### 2.2. Study methods

**2.2.1. *Study design:*** Clinical interventional study with one group, no control.

##### 2.2.2. *Location and study time*

Study location: Urology Nephrology department of Bach Mai Hospital. Study duration: October 2013 – December 2016

##### 2.2.3. *Study sample size*

- For first objective: we use formular for observation study for accounting sample size:

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

in which n: sample size, p: prevalence of IgAN (estimated prevalence in some studies is 30%),  $z^2_{1-\alpha/2} = 1,96$  ( $\alpha=0,05$ ),  $d = 0,05 \rightarrow$  sample size:  $n = 323$ . In fact we performed biopsy for 504 glomerulonephropathy pts.

- For second objectiv: all primary IgAN are followed up.

### **2.2.4. Procedur**

#### *2.2.4.1. For first objective:*

All pts in the study were asked for medical history, history, clinical examination, and medical records. Paraclinical examination are made at Bach Mai Hospital and include:

➤Basic test: Blood cell, coagulation test, urea, creatinine, glucose, uric acid, liver enzymes, electrolytes, protid, albumin, total cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, 24h proteinuria, urinary cell.

➤Immuno-tests: nuclear antibodies, DsNA antibodies, serum C3 and C4, serum IgA.

➤Kidney biopsy:Pts undergoing biopsy biopsy in urological kidney department of Bach Mai Hospital. The procedure is performed under ultrasound guidance, Bard Bard biopsy, free hand technique.Renal biopsy specimens were sent to the Pathology Department of Bach Mai Hospital.

#### *2.2.4.2. For second objective:*

❑ Plan to manage pts with IgAN

❑ Outpatient treatment records in the urological kidney department of Bach Mai Hospital.

❑ Duration of re-examination: Because the treatment regimen is mainly based on proteinuria, we divided the pts into groups based on proteinuria and determined the time for re-examination as follows:

○ Group 1: Pts with proteinuria of 0.3 - 0.99 g / 24h:

- ACE inhibitor treatment. Pts are examined and revisited every 3 months (KDIGO 2013).

- Evaluation of clinical parameters: oedema, BP, urine and other living parameters.

- Evaluation of test parameters: urea, creatinine, sugar, uric acid, liver enzymes, blood plasma, blood albumin, urinary protein 24 hours. At the time of 6 months and 12 months doing more tests for C3, C4 and IgA blood.

- If after 6 months of treatment with ACE → proteinuria continues to be maintained  $<1\text{g} / 24\text{h}$  → continued ACE inhibitor treatment. If after 6 months proteinuria increased  $\geq 1\text{g} / 24\text{h}$  → use of 6 months corticosteroid plus ACE inhibitor and stop corticosteroid, continue to use ACE inhibitors.

○ Group 2: pts with proteinuria  $\geq 1\text{g} / 24\text{h}$  but not yet treated with ACEIs (not including nephrotic syndrome pts).

- ACE inhibitor treatment.
- Pts are examined and re-examined every 3 months.
- Evaluation of clinical parameters: oedema, BP, urine and other living parameters.

- Evaluation of paraclinical examination: urea, creatinine, sugar, uric acid, liver enzymes, blood plasma, blood albumin, urinary protein 24 hours. At the time of 6 months and 12 months doing more tests for C3, C4 and IgA blood.

- If after 6 months proteinuria is still  $\geq 1\text{g} / 24\text{h}$  → use corticosteroid + ACE inhibitors for 6 months, plan examination every 1 month → then stop corticosteroid, continue ACE, revisit every 3 months. If after 6 months proteinuria down to  $<1\text{g} / 24\text{h}$  → continue to ACE, revisit every 3 months.

○ Group 3: pts with proteinuria  $\geq 1\text{g} / 24\text{h}$  and who have taken angiotensin-converting-enzyme inhibitors for 6 months,

- Treatment of corticosteroids + ACE inhibitors for 6 months, visit every month for first 6 months, then every 3 months.

- Evaluation of clinical parameters: oedema, BP, urine, other living parameters and complications of corticosteroids.



- Evaluation of paraclinical parameters: Ure, creatinine, sugar, uric acid, liver enzymes, blood protid, blood albumin, urinary 24h protein, urinary cell, peripheric blood cell. At the time of 6 months and 12 months doing more tests for C3, C4, HbA1c and serum IgA.

❑ **Follow-up procedures:** Pts with IgAN are examined every 3 months. Particularly, pts who received corticosteroid treatment visit once a month.

### **2.3. Data process**

Data were collected according to one form of medical records. The data were processed with SPSS software.

## **CHAPTER 3 STUDY RESULTS**

We performed biopsy for 504 pts with clinically diagnosed glomerulonephritis in the Urology – Nephrology department of Bach Mai Hospital from 9 / 2014-12 / 2016, of which 186 pts were diagnosed IgAN. We conducted this study on pts with IgAN.

### **3.1. General characteristics of the studypts**

#### **3.1.1. Prevalence of IgAN**

At the time of biopsy, IgAN accounted for the highest proportion (36,90%), followed by minimal lesions (21,40%).

#### **3.1.2. General characteristics of IgAN group: age, gender**

Pts with IgAN have a mean age of  $28,73 \pm 7,75$  (Min 16, max 56). Male group accounted for 47,85%, with mean age  $27,29 \pm 7,22$ . Female group accounted for 52,15%, mean age  $30,05 \pm 8,02$ . There is no statistically significant difference in the rate and mean age between men and women.

### **3.2. Clinical, paraclinical findings**

Macro hematuria is the most common reason for consult of IgAN pts (29,60%), followed by the accidental discovery of proteinuria (28,60%).

**Table 3.1. Characteristics of renal function in pts with IgAN**

Parameter	Value
Ure (mmol/l) (n=186)	6,25 ± 3,44
Creatinine (µmol/l) (n=186)	105,41 ± 49,14
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) (n=186)	
mean	78,30 ± 26,13
≥ 90	60 (32,26%)
60-89	86 (46,24%)
30-59	29 (15,59%)
15-29	10 (5,38%)
<15	1 (0,53%)

**Remarks:** The majority of IgANpts in CKD of stage I and II. Pts with eGFR < 60 ml/min accounted for only 21,5%.

**Table 3.2. Frequency of immunological features of IgAN**

	C3 (g/l)	Serum IgA (mg/dl)	C4 (g/l)	IgA/C3 ratio
Increasing (n, %)	2 (1,08 %)	95 (51,08 %)	8 (4,30%)	92 (49,46%)
Normal (n, %)	160(86,02%)	91 (48,92%)	176(94,62%)	94 (50,54%)
Decreasing (n, %)	24 (12,90%)	0 (0%)	2 (1,08%)	0 (0%)
Total	186 (100%)	186 (100%)	186 (100%)	186 (100%)

**Remarks:** 51,08% of IgAN pts increase serum IgA levels, 49,46% increase the serum ratio IgA/C3.

### 3.3. Relation between clinical and paraclinical findings

There was an inverse correlation between eGFR at the time of biopsy and interval time of hypertension ( $r = -0,374$ ,  $p < 0,001$ ).

There was a inverse correlation between eGFR at the time of biopsy and mean BP ( $r = -0,274$ ,  $p < 0,001$ ).

### 3.4. Histopathological feature and relation with clinical and paraclinical characteristics

#### ❑ Histopathological features according to lesions

*Table 3.3. Histological features on optical microscop according to Oxford classification*

	General Number (proportion)	Male Number (proportion)	Female Number (proportion)	p	Total
Non mesangial hypercellularity(M0)	113 (60,75%)	53 (59,55%)	60 (61,86%)	> 0,05	186 (100%)
Mesangial hypercellularity(M1)	73 (39,25%)	36 (40,45%)	37 (38,14%)		
Non endocapillary hypercellularity(E0)	175(94,09 %)	85 (95,51%)	90(92,78%)	> 0,05	186 (100%)
Endocapillary hypercellularity(E1)	11 (5,91 %)	4 (4,49%0)	7 (7,22%)		
Non segmental glomerularsclerosis (S0)	68 (36,56%)	36 (40,45%)	32(32,99%)	> 0,05	186 (100%)
Segmental glomerularsclerosis (S1)	118 (63,44%)	53 (59,55%)	65(67,01%)		
Non tubular atrophy/interstitial fibrosis (T0)	135 (72,58 %)	64 (71,91%)	71 (73,19%)	> 0,05	186 (100%)
Tubular atrophy /interstitialfibrosis(T1)	39 (20,97%)	19 (21,35%)	20 (20,62%)		
Tubular atrophy /interstitial fibrosis(T2)	12 (6,45%)	6 (6,74%)	6 (6,19 %)		
Total	186 (100%)	89 (100%)	97 (100%)		

**Remarks:** The most common histological feature was segmental glomerularsclerosis, followed by mesangial hypercellularity.

#### ❑ Correlation between glomerulosclerosis and clinical, paraclinical features

- There is a strong inverse correlation between proportion of global glomerulosclerosis and eGFR ( $r = - 0.539$ ,  $p < 0.001$ ).

- There was a inverse relationship between proportion of global glomerulosclerosis and mean BP ( $r = 0,299$ ,  $p < 0,001$ ).

- There was a strong proportional correlation between global glomerulosclerosis and interval time of hypertension( $r = 0,507$ ,  $p < 0,01$ ).

- There was a inverse, weak correlation between segmental glomerulosclerosis and eGFR ( $r = - 0,167$ ,  $p < 0,05$ ).

**□ Correlation between MEST characteristics and mean BP, eGFR and proteinuria**

**Table 3.4. Correlation MEST characteristics and mean BP, eGFR and 24h- proteinuria**

Histological variable	eGFR (ml/min) (n=186)	p	Mean BP (mmHg) (n= 186)	p	Proteinuria (g/24h) (n=186)	p
Non mesangial hypercellularity (M0=113)	77,39 ± 26,17		89,47 ± 13,09		2,77 ± 4,26	
Mesangial hypercellularity (M1=73)	75,20 ± 27,65	> 0,05	90,27 ± 12,64	> 0,05	2,90 ± 2,32	> 0,05
Non endocapillary hypercellularity (E0=175)	76,72±27,30		89,96 ± 12,85		2,90 ± 4,45	
Endocapillary hypercellularity (E1=11)	73,42±14,86	> 0,05	86,97 ± 13,78	> 0,05	3,61 ± 2,91	> 0,05
Non segmental glomerularsclerosis (S0=68)	82,32±26,23		89,53 ± 12,18		3,59 ± 5,42	
Segmental glomerularsclerosis (S1=118)	73,20±26,52	< 0,05	89,92 ± 13,33	> 0,05	2,32 ± 3,17	> 0,05
Non tubular atrophy/interstitial fibrosis (T0=135)	83,45±23,69		88,02±11,16		2,99± 4,68	
Tubular atrophy /interstitialfibrosis (T1=39)	66,98±22,38	< 0,05	92,27±14,96 1	< 0,05	1,88± 1,66	> 0,05
Tubular atrophy /interstitial fibrosis (T2=12)	29,75±11,60		01,53±17,11		3,39± 3,44	

**Remarks:** There is no statistically significant difference in eGFR between M1, E1, S1 compared to M0, E0, S0. There was a statistically significant difference in eGFR between T1 and T0.

**Table 3.5. Correlation between C3 deposit in mesangium with eGFR, 24 h-proteinuria and serum C3.**

C3 deposit in mesangium	Negative	Positive 1+	Positive 2+	Positive 3+	p
eGFR (ml/min) (n=186)	80,31±27,09	81,57 ± 23,24	71,76 ± 24,16	66,09 ± 35,52	P1 < 0,05
eGFR (ml/min) (n=186)	76,53 ± 26,71				P2 > 0,05
Proteinuria (g/24h) (n=186)	4,39 ± 6,20	1,73 ± 1,25	1,77 ± 1,91	2,51 ± 2,63	< 0,05
General Proteinuria (g/24h) (n=186)	2,78 ± 4,16				
Serum C3 (g/l)(n=182)	1,11 ± 0,27	1,13 ± 0,20	1,05 ± 0,18	0,99 ± 0,17	P1 < 0,05
General Serum C3 (g/l)	1,08 ± 0,23				P2 > 0,05

**Remarks:** The more the C3 deposit in mesangium, the lower the eGFR, the lower the proteinuria and the lower serum C3, the difference is statistically significant ( $p < 0,05$ ).

### 3.5. Management, follow up and treatment IgAN

#### 3.5.1. Patient Classification: Pts are divided into 3 groups:

Group 1: Pts with proteinuria of 0,3 – 0,99 g/24h

Group 2: Pts with proteinuria  $\geq 1$ g/24h but not treated prior with ACEis

Group 3: Pts with proteinuria  $\geq 1\text{g} / 24\text{h}$  and who had been taking ACEis for 6 months

Of the 186 pts with IgAN of the study, group 1 had 61 pts, group 2 had 30 pts, and group 3 had 95 pts. Continuing treatment follow-up and quitting treatment are shown in Table 3.28.

**Table 3.6. Number of follow-up pts in the study.**

	At beginning	At 3 months		At 6 months		At 12 months		Total
		Quit treatment	Continue treatment	Quit treatment	Continue treatment	Quit treatment	Continue treatment	Quit treatment
Group 1	61	20	41	9	32	12	20	41
Group 2	30	30	0	0	0	0	0	30
Group 3	95	18	77	7	70	6	64	31
Total	186	68 (36,55%)	118	16 (8,60%)	102	18(9,67%)	84	102 (54,82%)

**Remarks:** After 3 months, 68 pts (36,55%) quit treatment, in which group 2 is the highest rate. After 18 months, 18 pts more were discontinued, after 12 months, 18 pts more left treatment. Thus, after 12 months, 102 pts (54,82%) abandoned treatment. Therefore, we follow the treatment of groups 1 and 3 according to the results below.

### 3.5.2. Evolution after treatment

□ **Group 1: treated by ACE inhibitors/receptor blockers**

**Table 3.7. Change of laboratory findings after 3,6,12 months of ACEi/ARBs treatment**

	Pre- treatment (n=41)	After 3 months of treatment (n=41)	p	After 6 months of treatment (n=32)	p	After 12 months of treatment (n=20)	p
Ure (mmol/l)	5,26 ± 2,33	5,30 ± 2,94	>0,05	5,02 ± 1,71	>0,05	5,10 ± 1,37	>0,05
Creatinine (µmol/l)	99,63 ± 35,41	94,34 ± 34,87	<0,05	94,25 ± 39,39	<0,05	89,83 ± 25,82	<0,05
eGFR(ml/ph)	81,40 ± 25,17	86,34 ± 25,77	<0,05	89,96 ± 23,93	<0,05	90,08 ± 29,84	<0,05
Serum Uric acid (µmol/l)	343,95 ± 94,11	353,48 ± 101,01	>0,05	378,19 ± 77,54	>0,05	426,85±40,60	<0,05
Total Protein (g/l)	70,54 ± 4,93	73,84 ± 4,75	<0,05	73,00 ± 5,15	<0,05	72,05 ± 5,85	>0,05
Albumin (g/l)	39,69 ± 3,79	42,35 ± 3,98	<0,05	41,80 ± 3,53	<0,05	42,51 ± 2,78	<0,05
Cholesterol (mmol/l)	4,39 ± 0,79	4,59 ± 1,20	>0,05	4,72 ± 1,03	>0,05	4,59 ± 0,81	>0,05
Triglycerid (mmol/l)	1,41 ± 1,12	1,25 ± 0,66	>0,05	1,28 ± 0,63	>0,05	1,61 ± 1,23	>0,05
HDL-C (mmol/l)	1,22 ± 0,35	1,28 ± 0,29	>0,05	1,28 ± 0,21	>0,05	1,18 ± 0,33	>0,05
LDL-C (mmol/l)	2,56 ± 0,61	2,67 ± 0,96	>0,05	2,79 ± 0,83	>0,05	2,68 ± 0,68	>0,05
Proteinuria (g/24h)	0,86 ± 0,58	0,45 ± 0,52	<0,05	0,73 ± 0,91	>0,05	0,65 ± 0,69	>0,05
Urinary blood cell (ery/µl)	181,29±250,41	151,68±369,48	>0,05	111,53±173,42	>0,05	121,15±231,71	>0,05

**Remarks:** After 3,6,12 months of ACEi/ARBs treatment, eGFR increased, total protein and albumin increased, and 24-hour proteinuria decreased significantly compared with pre-treatment.

❑ **Group 3: steroid + ACEi / ARBs treatment group**

**Table 3.8. Changes in laboratory finding after 3,6,12 months of corticosteroid + ACEi / ARBs treatment**

	Pre-treatment (n=77)	After 3 months of treatment (n=77)	p	After 6 months of treatment (n=70)	p	After 12 months of treatment (n=64)	p
Ure (mmol/l)	7,27 ± 3,67	7,50 ± 3,64	>0,05	6,93 ± 3,16	>0,05	7,04 ± 3,52	>0,05
Creatinine (μmol/l)	123,90 ± 64,63	109,19 ± 56,19	<0,05	104,02 ± 55,42	<0,05	102,26 ± 59,77	<0,05
eGFR(ml/ph)	69,12 ± 29,65	79,61 ± 33,00	<0,05	84,17 ± 37,10	<0,05	83,58 ± 30,88	<0,05
Uric acid (μmol/l)	383,87 ± 111,99	378,05 ± 117,97	>0,05	383,25 ± 106,90	>0,05	377,50 ± 88,08	>0,05
Total Protein (g/l)	62,14 ± 10,32	66,48 ± 6,55	<0,05	68,83 ± 5,94	<0,05	70,74 ± 5,40	<0,05
Albumin (g/l)	32,19 ± 7,34	36,80 ± 5,64	<0,05	38,46 ± 5,18	<0,05	39,71 ± 3,61	<0,05
Cholesterol (mmol/l)	7,26 ± 6,72	6,59 ± 2,24	>0,05	6,03 ± 1,91	>0,05	5,36 ± 1,58	>0,05
Triglycerid (mmol/l)	2,59 ± 1,81	3,05 ± 1,81	<0,05	2,46 ± 1,53	>0,05	1,79 ± 1,19	<0,05
HDL-C (mmol/l)	1,33 ± 0,36	1,51 ± 0,33	<0,05	1,44 ± 0,40	<0,05	1,26 ± 0,31	>0,05
LDL-C (mmol/l)	4,00 ± 2,39	3,83 ± 1,62	>0,05	3,60 ± 1,67	>0,05	3,08 ± 1,40	<0,05
Proteinuria (g/24h)	4,82 ± 5,44	1,84 ± 3,93	<0,05	1,63 ± 4,15	<0,05	1,12 ± 4,23	<0,05
Urinary blood cell (ery/μl)	260,58±489,92	66,90±95,60	<0,05	69,22 ± 96,76	<0,05	184,81±295,28	>0,05

**Comment:** After 3, 6, 12 months of ACEi/ARBs+ corticoid therapy, eGFR increased and creatinine decreased significantly in IgANpts compared to pre-treatment.

❑ **Complications of steroid treatment group**

Of 64 cases of corticoid treatment, the complications was low with 3 cases (4,68%) of mellitus diabetes, 1 case (1,56%) of tuberculosis, 2 cases (3,12%) of zona, 2 cases (3,12%) of cataract, 4 cases (6,24%) of sleep disturbance, 44 cases (68,75%) of weight gain, 20 cases (50,00%) of acne and 20 cases of stretch marks (31,25%). There are no deaths due to complications.



## **CHAPTER 4**

### **DISCUSSION**

#### **4.1. General characteristics of study group**

We conducted a biopsy of 504 glomerulopathy pts between October 2014 and December 2016 at the Department of Urology Nephropathy at Bach Mai Hospital. The rate of pts with IgAN accounted for 36,90%, the highest among glomerularpathy in our study.

The incidence of IgAN is very different in studies worldwide, ranging from as low as in Peru (0,9%) to as high as in China (45%), Japan (45-47%). Pts with mean age  $28,73 \pm 7,75$ ; The highest age is 56 years, the minimum age is 16, there is no difference in the proportion of men and women. Our results are similar to the results of research in the world, with the age of detection of IgAN usually in the 2nd -3rd decades of life. The incidence of males vs females is very different between studies, ranging from 1: 1 to 3: 1.

#### **4.2. Clinical characteristics**

The most common reason for consult of IgANpts in our study was gross hematuria, accounting for 29,60%, similarly in many studies in the world showed that hematuria was the highest reasons to visit. In addition, there may be reasons for medical examination such as accidental detection of proteinuria, hypertension, or proteinuria during pregnancy...

#### **4.3. Characteristics of main laboratoryfindings in iga**

##### **□ Characteristics of kidney function and related factors**

Almost pts with IgAN in the study had normal kidney function with 78,50% without kidney failure (eGFR  $\geq$  60ml/min). Pts

with CKD of stage III occupy 15,59%, stage IV occupy 5,38% and stage V occupy 0,53%. The median eGFR of the IgAN pts was  $78,30 \pm 26,13$  ml / min.

Hypertension is a bad prognostic factor for IgAN. Our study is similar to many studies in the world show that there is a negative relationship between MLCT and mean BP, mean BP is higher, the lower the eGFR. eGFR in the hypertension group was significantly lower than in the normal BP group.

#### □ Immune characteristics

This study found that up to 51,08 % pts had an increase in IgA  $\geq 315$ mg/dl, and 49,46% had an increase in IgA/C3 ratio  $> 3,01$ . Our results are similar to the results of many studies in the world, showing that about half of pts with IgAN have increased serum IgA and increased serum IgA/C3 ratio.

#### 4.4. Histological characteristics and related factors

**Mesangial proliferation feature** accounted for 39,25%, there was no difference between mesangial proliferation (M1) group and non mesangial proliferation (M0) group in mean BP, eGFR and proteinuria. Numerous studies in the world have also shown no statistically significant difference in mean BP, eGFR and proteinuria between M1 group and M0 group, but some studies showed the M1 group had higher mean BP, lower eGFR at biopsy time compare to M0 group.

**Endocapillary hypercellularity features** in our study was 5,91%, and there was no statistically significant difference in mean BP, eGFR, and proteinuria between the endocapillary hypercellularity

(E1)group and the non endocapillary hypercellularity (M0) group. Many studies in the world have given different results, some suggest that endocapillary hypercellularity feature has an effect on mean BP, urinary protein and eGFR, while others showed have no effect.

**Segmental glomerulosclerosis feature** in our study accounted for 63,44%. The results showed no statistically significant difference between segmental glomerulosclerosis group and non segmental glomerulosclerosis group (S1 versus S0) in mean BP, eGFR and proteinuria. Meanwhile, several studies have shown a statistically significant difference in mean BP, eGFR and proteinuria in the segmental glomerulosclerosis group (S1) and non segmental glomerulosclerosis group (S0).

**Tubular atrophy/interstitial fibrosis feature** are relatively high in our study (20,97% of T1 grade, 6,45% of T2 grade). The higher the degree of fibrosis, the higher the mean BP and the lower the eGFR, the difference is statistically significant. However, differences in proteinuria between mild (T0), medium (T1) and severe (T2) fibrosis groups were not statistically significant. Our results are similar to many studies in the world that show a higher average BP, lower eGFR, and higher proteinuria in moderate to severe (T1, T2) tubular atrophy/interstitial fibrosis group than in the mild tubular atrophy/interstitial fibrosis group, the difference is statistically significant.

**Global glomerulosclerosis** is a common chronic feature at late stages. We did not find any correlation between global glomerulosclerosis proportion and, urinary protein 24h and urinary blood cell. There is a positive, weak correlation between global

glomerulosclerosis proportion and mean BP. There is a strong negative correlation between global glomerulosclerosis proportion and eGFR. Our results are similar to the results of many authors worldwide.

#### **4.5. Planning management, monitoring and treatment of IgAN**

##### ***4.5.1. Planning management and monitoring of pts with IgAN***

Pts who were diagnosed with IgAN after discharge from the hospital were enrolled in outpatient ward at the Urology Nephrology Department, Bach Mai Hospital. Pts are scheduled for a periodical appointment depending on the severity of the disease and the drugs indicated (see Chapters 2 and 3). Pts visit were performed and records of clinical symptoms in medical records and laboratory results were documented. Group 1 pts treated with ACEi or ARBs are scheduled every three months.

Of 186 pts with IgAN, group 1 had 61 pts, group 2 had 30 pts, group 3 had 95 pts. There are 41 pts continue to follow up after 3 months in group 1, 77 in group 3, in group 2 without any pts. After 6 months, only 32 pts in group 1 and 70 pts in group 3 continue to follow up treatment. After 12 months, only 20 pts in group 1 and 64 pts in group 3 continue to follow up treatment. Thus, the number of pts discontinued after 12 months was up to 102 pts, accounting for 54,83% of total. This is difficulty during process of our study. The main reason leading to pts abandoning treatment and dropping out of the study is because the clinical symptoms of IgAN are usually silent. The propaganda of medical staff about the danger of the disease, the benefits of treatment adherence is not properly

considered. Some pts have difficult economic circumstances, the payment for medical examination such as tests, drugs ... also a reason for pts to discontinue treatment.

#### **4.5.2. Evaluation results after treatment**

##### **❑ Changes of biochemical and immunological tests post-treatment**

In this study, group 1 was treated with ACEi or ARBs. After 3, 6, 12 months, improved renal function was demonstrated in decrease creatinine and increased eGFR, and increase serum albumin, a decrease in 24h-proteinuria compared to pre-treatment, the change was statistically significant.

Our study showed that using corticosteroid for renal protein IgA with proteinuria  $\geq 1\text{g/day}$  (group 3) effects in eGFR increase, reduce serum creatinine, reduce 24h-proteinuria statistical significance after 3, 6, 12 months versus pre-treatment.

##### **❑ Complications of treatment**

In the ACEi/ARBs group, we did not find any side effects. Meanwhile, the corticoid treatment group had three pts with secondary diabetes (4,68%) and one tuberculosis diagnosed (1,56%), two pts with cataract, two pts with zona (3,12%). Also a major proportion of pts with weight gain, acne. Pts generally well tolerated 6 months of corticoid treatment, with only 2 pts having to stop taking corticosteroid therapy due to severe diabetes mellitus and gaining too much weight which made pts feel uncomfortable. Thus, corticoid therapy is relatively safe in pts with IgAN.

## CONCLUSION

### **1. On clinical, paraclinical, and histopathological features of IgAN:**

-The rate of pts with IgAN in the study group was 36,90%, accounting for the highest rate of glomerular nephropathy being biopsied.

-The typical clinical characteristic is gross hematuria or microhematuria. The paraclinical characteristics of pts with IgAN are often with proteinuria at subnephrotic range. There was an inverse relationship between eGFR and hypertension duration time and proteinuria duration time.

-Histopathological and related features with clinical and subclinical characteristics of pts with IgAN:

+ The most common feature is segmental glomerulosclerosis, the second is mesangial hypercellularity.

+ The rate of global glomerulosclerosis is proportional correlation to the hypertension duration time and mean BP, inverse correlation to the eGFR. The rate of segmental glomerulosclerosis is inverse correlation to eGFR.

+ In the histopathological features of the Oxford classification, there was a significant difference in eGFR and mean BP in the different tubular atrophy/interstitial fibrosis group.

### **2. Planning management, monitoring and treatment of IgANpts showed that:**

-There were a large number of pts quitting after 3 months (36,55%), after 6 months (45,15%) and after 12 months (53,75%).

-ACE inhibitors/ARBs are effective for IgAN with proteinuria  $<1\text{g} / 24\text{h}$ , improved renal function and 24h-proteinuria at 3, 6 and 12 months, changes were statistically significant.

-Treatment of corticoid therapy for 6 months for IgAN group with proteinuria  $\geq 1/24\text{h}$  can effectively improve kidney function, increaseserum protein andserum albumin, decrease 24h-proteinuria after 3, 6, 12 months and safely, the change was statistically significant.

## **RECOMMENDATIONS**

Through this study we recommend:

1. The prevalence of IgAN in high glomerular disease. Therefore, early biopsy should be performed in pts with glomerular syndrome for early diagnosis and appropriate treatment.
2. There should be a propaganda strategy for pts to follow better monitoring and treatment due to the high rate of abandonment of treatment in IgAN.
3. Initial treatment showed a reduction in proteinuria, improvement in renal function, a significant increase in serum protein and albumin levels in ACEi/ARBs. Corticoid treatment group achieved improved renal function, increased serum proteinalbumin, decreased proteinuria after 12 months of treatment.