

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ GÂY TÁI PHÁT TRONG HỘI CHỨNG THẬN HƯ TIỀN PHÁT TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG CẦN THƠ

Nguyễn Ngọc Rạng*, Nguyễn Thị Tuyết Trinh

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email:nguyenngocrang@gmail.com

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hội chứng thận hư (HCTH) là bệnh lý ít gặp ở trẻ em nhưng thường hay tái phát sau điều trị bằng prednisolone. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và xác định các yếu tố nguy cơ gây tái phát trong HCTH ở trẻ em. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu đoàn hệ gồm 70 bệnh nhi tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ từ 1/1/2019 đến 30/6/2020. Xác định các yếu tố nguy cơ gây tái phát bằng mô hình hồi quy Cox. **Kết quả:** Tổng cộng có 70 bệnh nhi HCTH vào viện, tuổi trung vị là 7,0 (4,7-11) tuổi, giới nam chiếm 71,4% (50/70). Thời gian theo dõi trung vị là 7,2 (2,2-11,8) tháng. Có 20 bệnh nhi tái phát, tỉ lệ tái phát là 28,5%. Có 4 yếu tố nguy cơ độc lập gây tái phát gồm: Nhóm tuổi ≤ 5 (tỉ số nguy cơ HR và khoảng tin cậy (KTC) 95%, 4,31 (1,28-14,52); protein niệu/24 giờ $> 3\text{g/L}$, HR = 5,69 (KTC 95%:1,41-22,83); cholesterol máu $> 10,6\text{ mmol/L}$, HR = 3,89 (KTC 95% 1,15-13,13) và creatinine máu $> 91\text{ }\mu\text{mol/L}$, HR = 102,6 (KTC 95%: 5,04-2089). **Kết luận:** HCTH là bệnh lý thường hay tái phát sau điều trị. Các yếu tố nguy cơ gây tái phát gồm trẻ em nhỏ tuổi, có protein niệu cao, cholesterol và creatinine máu cao.

Từ khóa: Hội chứng thận hư, tái phát, protein niệu.

ABSTRACT

CLINICAL AND SUBCLINICAL CHARACTERISTICS AND RISK FACTORS FOR RELAPSE IN PATIENTS WITH NEPHROTIC SYNDROME AT CAN THO CHILDREN HOSPITAL

Nguyen Ngoc Rang*, Nguyen Thi Tuyet Trinh

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Nephrotic syndrome (NS) is a less frequent disease in children but often relapse after prednisolone treatment. The purpose of this study was to describe clinical and paraclinical characteristics and identify risk factors for relapse in children with NS. **Materials and methods:** A cohort study of 70 pediatric patients at Can Tho Children Hospital from January 1st, 2019 to June 30th, 2020. Using univariate and multivariate proportional hazard analysis to identify the risk factors for relapse in patients with NS. **Results:** A total of 70 patients with NS were admitted to the hospital, the median age was 7.0 (4.7-11) years old, male gender accounted for 71.4% (50/70). The median follow-up time was 7.2 (2.2-11.8) months. Relapses were occurred in 20 patients (28.5%). There were 4 independent risk factors for relapses: age group ≤ 5 (Hazard ratio (HR) and

95% confidence interval (CI), 4.31 (1.28-14.52); proteinuria/24 hours > 3g / L, HR = 5.69 (95% CI: 1.41-22.83); Blood cholesterol > 10.6 mmol / L, HR = 3.89 (95% CI 1.15 -13.13) and blood creatinine > 91 μ mol / L, HR = 102.6 (95% CI: 5.04-2089). **Conclusion:** A high serum level of cholesterol and creatinine, a high level of proteinuria and young age at onset increased the relapse rate in children with nephrotic syndrome.

Keywords: Nephrotic syndrome, relapse, proteinuria.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đặc điểm Hội chứng thận hư (HCTH) là một tam chứng gồm tiểu protein, hạ albumin máu và phù. HCTH là bệnh ít gặp ở trẻ em với tần suất mắc mới khoảng 2-7 trường hợp /100.000 trẻ/năm [3]. Tại Việt Nam, trung bình mỗi năm có 142 bệnh nhi mắc HCTH nhập viện tại Bệnh viện Nhi Trung Ương, đa số là HCTH tiên phát và chiếm tỉ lệ 1,7% số bệnh nhân điều trị nội trú [1].

HCTH tiên phát đáp ứng tốt với điều trị bằng prednisolone, tuy nhiên hơn 70% các trường hợp thường hay tái phát [13]. Nguyên nhân HCTH hay tái phát vẫn chưa biết rõ, các yếu tố gây tái phát theo các nghiên cứu trước đây gồm giới nữ, nhóm tuổi nhỏ, có protid máu thấp, cholesterol máu cao, tăng creatinine máu, thời gian lui bệnh kéo dài và có nhiễm trùng phối hợp [4], [9], [14].

Mục đích của nghiên cứu này nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và xác định các yếu tố nguy cơ gây tái phát của trẻ em mắc HCTH nhập viện tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: Gồm 70 bệnh nhi dưới 16 tuổi được chẩn đoán Hội chứng thận hư (HCTH) nhập viện điều trị tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ từ 1/1/2019 đến 30/6/2020.

Chẩn đoán HCTH theo tiêu chuẩn KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) năm 2012: protein niệu $\geq 50\text{mg/kg/24giờ}$ hoặc protein niệu/Creatinin niệu $\geq 200\text{ mg/mmol}$, albumin máu $\leq 25\text{g/l}$, protid máu $\leq 56\text{ g/l}$ [7].

2.2 Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Đoàn hệ một nhóm.

Cỡ mẫu: 70 bệnh nhân

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện

Nội dung nghiên cứu:

- Tất cả bệnh nhi được ghi nhận giới, tuổi khởi phát bệnh lần đầu, nơi cư trú, mức độ phù, các xét nghiệm máu cơ bản (DTHC, bạch cầu, tiểu cầu) và nước tiểu, xét nghiệm chức năng thận (ure, creatinine), albumin và protid máu, đo lượng protein niệu trong 24 giờ. Tất cả bệnh nhi được điều trị prednisolone 2 mg/kg/24 giờ trong 4 tuần, sau đó giảm liều và tiếp tục điều trị duy trì với predisolone trong 4 tháng.

- Định nghĩa các biến:

+ Lui bệnh: Bài xuất protein nước tiểu < 50mg/m²/24 giờ hoặc xét nghiệm protein niệu âm tính hoặc có vết ($\leq 0,1\text{ g/l}$) trong 3 ngày liên tiếp.

+ Tái phát: Bệnh nhi đã đạt được thuyên giảm nhưng sau đó bài xuất protein nước tiểu >50 mg/m²/24 giờ hoặc protein niệu $\geq 2+$ ($\geq 0,5\text{ g/l}$) trong 3 ngày liên tiếp.

+ Phù ít khi cân nặng tăng dưới 10% và có dấu hiệu phù kín đáo ở mặt, tay và chân; phù nhiều khi cân nặng tăng quá 20% và dấu hiệu phù thấy rõ.

- + Protein niệu/24 giờ tăng khi quá 3 g/L nước tiểu/24 giờ.
- + Protid máu giảm khi thấp hơn 40 g/L.
- + Dung tích hồng cầu (DTHC) tăng khi $\geq 45\%$.
- + Ure tăng khi cao hơn 8,3 mmol/L; Creatinine tăng khi cao hơn 91 $\mu\text{mol/L}$ [5].
- + Cholesterol tăng cao khi >106 mmol/l [11].

Phương pháp thu thập số liệu

Lập phiếu có in sẵn đầy đủ các thông tin cần thu thập về đối tượng trong nội dung nghiên cứu.

Phân tích và xử lý số liệu

Các biến phân loại được trình bày bằng số và tỉ lệ %; các biến số có phân phối chuẩn được trình bày bằng trung bình và độ lệch chuẩn, các biến không có phân phối chuẩn được trình bày bằng trung vị và khoảng tứ phân vị (IQR). So sánh các biến phân loại bằng phép kiểm Chi bình phương, các biến số bằng phép kiểm T student hoặc Mann Whitney. Dùng mô hình hồi qui Cox đơn và đa biến, tính tỉ số nguy cơ HR (hazard ratios) và khoảng tin cậy 95% để xác định các yếu tố có ý nghĩa thống kê trong tiên đoán tái phát. Các test có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Sử dụng phần mềm SPSS 22.0 để xử lý số liệu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 70 trường hợp HCTH, có tuổi trung vị 7,0 (4,7-11) tuổi. Giới nam chiếm 71,4% (50/70). Thời gian theo dõi trung vị là 7,2 tháng (2,2-11,8), ca theo dõi ngắn nhất là 9 ngày và dài nhất là 17,1 tháng. Có 20 trường hợp tái phát, tỉ lệ tái phát là 28,5% (20/70). Có 24 (34,2%) bệnh nhân (BN) phù nhiều, 29 (41,4%) phù vừa và 17 (24,3%) phù ít. Có 4 (5,7%) BN tiểu máu đại thể và 2 (2,8%) BN tăng huyết áp. Các đặc điểm về nhân khẩu học được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học giữa 2 nhóm có và không có tái phát

Đặc điểm nhân khẩu học		Không tái phát (n=50)	Có tái phát (n=20)	Giá trị p
Giới	Nam	37 (74,0%)	13 (65,0%)	0,451
	Nữ	13 (26,0%)	7 (35,0%)	
Nhóm tuổi	≤ 5 tuổi	34 (64,0%)	9 (75,6%)	0,305
	> 5 tuổi	16 (36,0%)	11 (24,4%)	
Nơi ở	Nông thôn	34 (69,4%)	15 (76,2%)	0,564
	Thành thị	16 (30,6%)	5 (23,8%)	

Nhận xét: Không thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm có và không có tái phát về giới, nhóm tuổi và nơi ở của bệnh nhi.

Các đặc điểm cận lâm sàng được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Kết quả xét nghiệm giữa 2 nhóm có và không có tái phát

	Không tái phát (n=50)	Có tái phát (n=20)	Giá trị p
DTHC (%)	41,4 (39,2 – 44,3)	43,0 (40,1 – 44,4)	0,241
Bạch cầu ($10^3/\text{mm}^3$)	10,1 (8,2 – 12,7)	10,3 (8,9 – 12,7)	0,676
Tiểu cầu ($10^3/\text{mm}^3$)	400 (339 – 479)	410 (345 – 478)	0,904
Protid máu (g/L)	41,6 (36,9 – 48,5)	33,7 (32,0 – 39,9)	0,001
Albumin máu (g/L)	15,4 (13,9 – 18,4)	16,5 (13,6 – 18,5)	0,420
Protein niệu/24h (g)	2,1 (1,2 – 4,3)	4,1 (3,2 – 5,0)	0,014
Ure (mmol/L)	5,0 (3,8 – 7,0)	4,3 (3,5 – 5,0)	0,320

	Không tái phát (n=50)	Có tái phát (n=20)	Giá trị p
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	65,3 (57,4 – 69,1)	64,8 (59,9 – 69,1)	0,569
Cholesterol (mmol/L)	11,9 (9,6 – 15,1)	12,0 (10,6 – 16,0)	0,697
LDL-Cholesterol (mmol/L)	7,0 (5,4 – 9,8)	8,2 (5,4 – 10,1)	0,963
Triglyceride (mmol/L)	3,7 (2,5 – 5,0)	4,4 (2,8 – 6,3)	0,130

DTHC: Dung tích hồng cầu

Nhận xét: Chỉ có 2 yếu tố protid máu thấp và protein niệu 24 giờ tăng cao là có sự khác biệt giữa 2 nhóm có và không có tái phát.

Các yếu tố nguy cơ tái phát trong phân tích đơn biến và đa biến với mô hình hồi qui Cox được trình bày trong bảng 3

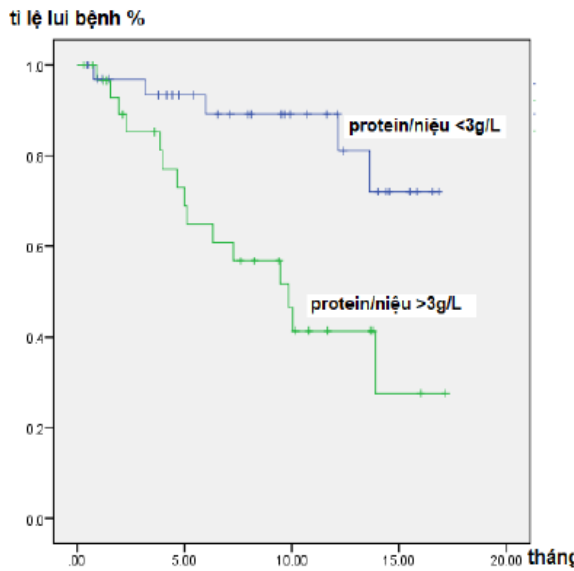
Bảng 3. Các yếu tố nguy cơ gây tái phát trong 70 trường hợp HCTH tại Bệnh viện Nhi Đồng Cần Thơ

Các biến		Số lượng (% tái phát)	CHR (KTC 95%)	Giá trị p	AHR (KTC 95%)	Giá trị p
Giới	Nam	13/50 (26,0%)	1	0,561	1	0,292
	Nữ	7/20 (35,0%)	1,3 (0,5-3,2)		1,99 (0,55-7,21)	
Tuổi	1 - 5	9/25 (36,0%)	2,1 (1,8-5,1)	0,105	4,31 (1,28-14,52)	0,018
	6 - 15	11/45 (24,4%)	1		1	
Phù	Ít	10/45 (22,2)	1	0,107	1	0,051
	Nhiều	10/24 (41,7%)	2,0 (0,8-4,9)		2,90 (0,99-8,50)	
DTHC	< 45%	16/54 (29,6%)	1	0,734	1	0,162
	+ 45%	4/14 (28,6%)	0,8 (0,2-2,4)		2,74 (0,66-11,30)	
Ure (mmol/L)	$\leq 8,2$	17/54 (31,5%)	1	0,477	-	-
	> 8,2	2/8 (25,0%)	0,5 (0,1-2,5)			
Creatinin e ($\mu\text{mol/L}$)	≤ 91	17/62 (27,4%)	1	0,476	1	0,003
	> 91	2/3 (66,7%)	1,7 (0,3-7,4)		102,6 (5,04-2089)	
Cholesterol (mmol/L)	$\leq 10,6$	6/27 (22,2%)	1	0,140	1	0,029
	> 10,6	11/35 (31,4%)	2,1 (0,7-5,7)		3,89 (1,15 -13,13)	
Protein/máu (g/L)	≤ 40	15/35 (42,9%)	1	0,034	1	0,622
	> 40	5/31 (16,1%)	0,3 (0,1-0,9)		0,74 (0,22-2,41)	
Protein/niệu (g/L)	≤ 3	5/34 (14,7%)	1	0,006	1	0,014
	> 3	15/31 (48,4%)	4,2 (1,5-11,6)		5,69 (1,41-22,83)	

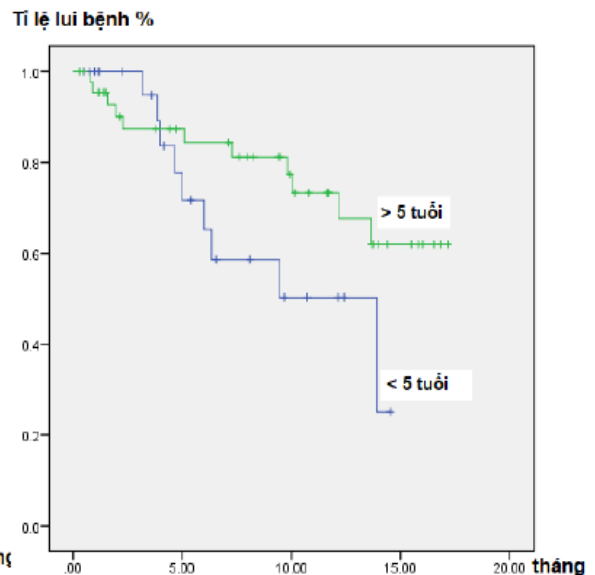
DTHC= Dung tích hồng cầu; CHR= crude hazard ratios: tỉ số nguy cơ thô; AHR= adjusted hazard ratios: tỉ số nguy cơ hiệu chỉnh.

Nhận xét: Trong mô hình hồi qui Cox đa biến, có 4 yếu tố độc lập có ý nghĩa gây tái phát trong HCTH bao gồm: Nhóm tuổi ≤ 5 tuổi, có protein niệu/ 24 giờ > 3 g/L, có cholesterol máu > 10,6 mmol/L và creatinine máu > 91 $\mu\text{mol/L}$.

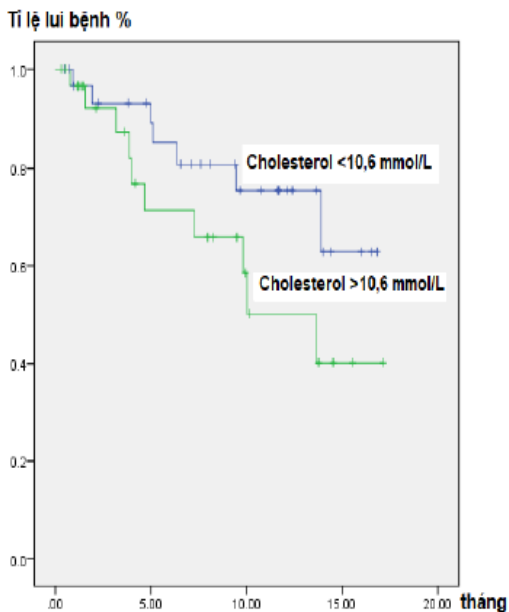
Tỉ lệ lui bệnh tích lũy được minh họa trong hình 1,2,3,4.



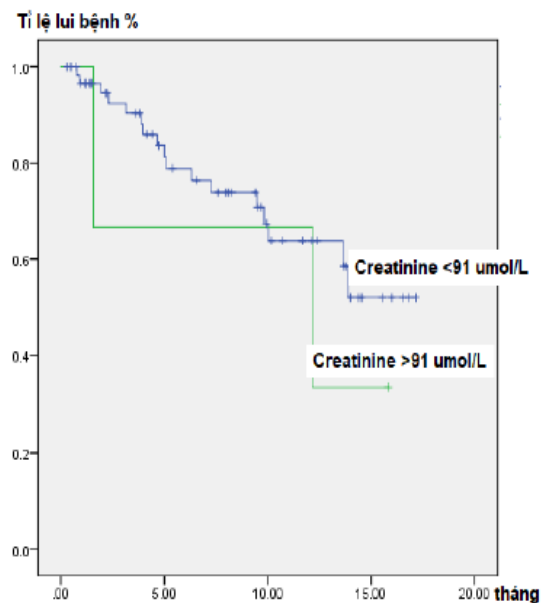
Hình 1. Tỉ suất không tái phát tích lũy theo protein/niệu/24g



Hình 2. Tỉ suất không tái phát tích lũy theo nhóm tuổi



Hình 3. Tỉ suất không tái phát tích lũy theo cholesterol máu



Hình 4. Tỉ suất không tái phát tích lũy theo creatinine máu

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu đoàn hệ gồm 70 em mắc HCTH nhập viện tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ với thời gian theo dõi trung vị là 7,2 tháng (khoảng tứ phân vị IQR: 2,2-11,8 tháng), Có 20 BN tái phát trong thời gian này, tỉ lệ tái phát là 28,5%. Tỉ lệ tái phát này còn thấp do thời gian theo dõi của đoàn hệ này ngắn hơn so với các tác giả khác. Một nghiên cứu ở Indonesia, tỉ lệ tái phát sau 1 năm là 63,6% (63/99) [10]. Một nghiên cứu ở Nigeria, Esezobor và cộng sự (CS) nhận thấy thời gian tái phát sau 1 năm là 46% và sau 2 năm là 70,6% [4].

Theo nghiên cứu này, có 4 yếu tố nguy cơ gây tái phát gồm nhóm tuổi nhỏ, có protein niệu cao, cholesterol và creatinine máu cao.

Nhóm tuổi nhỏ là yếu tố nguy cơ gây tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu từ các nước châu Á. Tại Nhật bản, Takeda và CS [14] sau khi phân tích nhiều yếu tố gồm giới, tuổi khởi phát, tỉ lệ % tăng cân, DTHC, ure, creatinine, và protid máu. Tác giả nhận thấy chỉ có nồng độ protid máu dưới 44 g/L và tuổi khởi phát $\leq 7,1$ tuổi là yếu tố nguy cơ độc lập gây tái phát. Một nghiên cứu khác ở Bangladesh, Sarker và CS [12] cũng nhận thấy HCTH tái phát thường gặp ở nhóm trẻ em dưới 5 tuổi, nghèo và sống ở nông thôn.

Protein niệu tăng cao > 7 g/ngày là yếu tố nguy cơ gây tái phát ở người lớn mắc HCTH thể sang thương tối thiểu [2]. Protein niệu tăng cao có thể làm tổn thương tế bào thượng bì ống thận trong HCTH ở người lớn [15]. Trong nghiên cứu chúng tôi ở trẻ em bị HCTH, nguy cơ tái phát tăng 5,6 lần khi protein niệu $> 3\text{g}/24$ giờ.

Cholesterol máu tăng là dấu hiệu thường gặp trong HCTH, tuy nhiên trong nghiên cứu này cholesterol máu tăng rất cao (trung vị 12 mmol/L); phù hợp với nghiên cứu của La Wang SA và CS tại Indonesia [8], khi đối chứng giữa 33 HCTH và 30 BN không mắc bệnh thận, tác giả nhận thấy nồng độ các chất lipid tăng rất cao trong giai đoạn cấp của HCTH, nồng độ trung bình của cholesterol, LDL và triglyceride lần lượt là 488 (12,6 mmol/L), 361 (9,3 mmol/L) và 496 (12,8mmol/L) mg/dL. Tuy nhiên chỉ có triglyceride tăng cao có ý nghĩa trong tiên đoán tái phát. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi cholesterol máu tăng $> 10,6$ mmol/L làm tăng nguy cơ tái phát gấp 3,89 lần; phù hợp với nghiên cứu trước đây của Jellouli M và CS [6]. Các tác giả nhận thấy nguy cơ tái phát tăng khi cholesterol máu > 10 mmol/L ở trẻ em mắc HCTH.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 70 bệnh nhi bị HCTH với thời gian theo dõi trung vị là 7,2 tháng. Nghiên cứu ghi nhận: có 20 (28,5%) trường hợp tái phát và không tìm thấy sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng giữa nhóm có và không có tái phát. Bên cạnh đó, nghiên cứu còn ghi nhận một số yếu tố nguy cơ gây tái phát gồm: Nhóm tuổi ≤ 5 (tỉ số nguy cơ HR = 4,31; KTC 95%: 1,28-14,52); protein niệu/24giờ $> 3\text{g}/\text{L}$ (HR = 5,69; KTC 95%: 1,41-22,83); cholesterol máu $> 10,6$ mmol/L (HR = 3,89; KTC 95%: 1,15-13,13) và creatinine máu > 91 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (HR = 102,6; KTC 95%: 5,04-2089).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Nam Trà và Nguyễn Ngọc Sáng (2013), *Hội chứng thận hư kháng thuốc steroid*, Sách giáo khoa Nhi khoa Nhà xuất bản học Hà Nội, tr. 1150-1160.
2. Dias C B, Pinheiro C C, Santos Silva V D, Hagemann R, Barros R T, Viktoria Woronik Clinics (Sao Paulo) (2012), Proteinuria predicts relapse in adolescent and adult minimal change disease, *Viktoria Woronik Clinics*, 67 (11), pp. 1271-1274.
3. Eddy AA, Symons JM. (2003), Nephrotic syndrome in childhood, *Lancet*, 362 (9384), pp. 629-639.
4. Esezobor CI, Ladapo TA, Lesi FE. (2016), Frequency of relapse among Nigerian children with steroid-sensitive nephrotic syndrome, *Niger J Clin Pract*, 19 (2), pp. 254-8.
5. Gitimu et al. (2016), Paediatric and Young Adults Reference Values for Renal, Cardiac and Pancreatic Function Tests for the Population of Taita Taveta County, *Biochem Anal Biochem*, 5:3.
6. Jellouli M, Brika M, Abidi K, Ferjani M, Naija O, Hammi Y, Gargah T. (2016), Nephrotic syndrome in children: risk factors for steroid dependence, *Tunis Med*, 94 (7), pp. 401-405.

7. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. *Kidney Int Suppl.* 2012; (2):139–274.
8. Lawang S A, Syarifuddin Rauf, J. S. Lisal, Husein Albar, Dasril Daud. (2008), Plasma lipids as risk factors in relapsing nephrotic syndrome, *Paediatrica Indonesiana*, Vol 48, N0 6.
9. Mahmud S, Jahan S, Hossain MM. (2011), Hyperlipidemia in childhood idiopathic nephrotic syndrome during initial remission and relapse, *Mymensingh Med J.* 2011, 20 (3), pp. 402-6.
10. Noer MS. (2005), Predictors of relapse in steroid-sensitive nephrotic syndrome, *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 36 (5), pp. 1313-20.
11. Pandey J C and Prasad C K. (2016), Lipid Profile Abnormalities in Nephrotic Syndrome Asian, *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 6 (54), pp. 17-19.
12. Sarker et al. (2012), Risk Factor for Relapse in Childhood Nephrotic Syndrome - A Hospital Based Retrospective Study, *Faridpur Med. Coll. J.*, 7 (1), pp. 18-22.
13. Sureshkumar P, Hodson EM, Willis NS, Barzi F, Craig JC. (2014), Predictors of remission and relapse in idiopathic nephrotic syndrome: A prospective cohort study, *Pediatr Nephrol* 2014, 29, pp. 1039-46.
14. Takeda A, Matsutani H, Niimura F, Ohgushi H. (1996), Risk factors for relapse in childhood nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol*, 10 (6), pp. 740-1.
15. Wang S, Pan Q, Xu C et al. (2018), Massive Proteinuria-Induced Injury of Tubular Epithelial Cells in Nephrotic Syndrome is Not Exacerbated by Furosemide, *Cell Physiol Biochem*, 45 (4), pp. 1700-1706.

(Ngày nhận bài: 09/08/2020 - Ngày duyệt đăng: 12/09/2020)
