

5000mg/kg chúng tôi chưa nhận thấy có dấu hiệu nhiễm độc, chuột ăn uống bình thường và có xu hướng tăng cân, không có chuột chết trong thời gian quan sát. Đặc biệt, hình ảnh vi thể gan thận cho thấy không có sự biến đổi bất thường về cấu trúc vi thể của gan và thận. Kết quả này cho thấy cao chiết hạt cà phê xanh là an toàn với liều dưới 5000mg/kg. Liều độc tính nếu có phải lớn hơn 5000mg/kg. Theo Diener và cộng sự (1995), dược chất có liều chết trung bình LD50 trên 5000mg/kg được cho là không độc [8]. Do đó, có thể khẳng định cao chiết hạt cà phê xanh là không độc đối với cơ thể sống. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi là phù hợp với các nghiên cứu trước đây về độc tính của cao chiết hạt cà phê xanh trên thực nghiệm. Theo nghiên cứu của Oliveira và cộng sự (2020) cũng như nghiên cứu của Faria và cộng sự (2020) đều cho rằng liều độc tính LD50 của sản phẩm hạt cà phê xanh là khá lớn và không xác định được với liều sử dụng và thời gian quan sát thực hiện trong nghiên cứu. Hai nhóm nghiên cứu này cũng thống nhất nhận định rằng sản phẩm hạt cà phê xanh an toàn đối với cơ thể sống.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu độc tính cấp tính cho thấy với liều cao chiết hạt cà phê xanh dưới 5000mg/kg không ảnh hưởng đến sự phát triển, không gây độc đối với động vật thực nghiệm. Vì vậy, cao chiết hạt cà phê xanh là an toàn. Liều độc tính

LD50 của cao chiết hạt cà phê xanh là lớn hơn 5000mg/kg.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Vital signs: prevalence, treatment, and control of high levels of low-density lipoprotein cholesterol-United States, 1999-2002 and 2005-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60(4):109-114.
2. **Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al.** Heartdisease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4): e38-e360.
3. <https://tuyengiao.vn/y-te-cong-dong/thua-cholesterol-trong-co-the-thuc-trang-dang-bao-dong-o-viet-nam-hien-nay-130303>
4. **Đỗ Trung Đàm (2014).** Phương pháp xác định độc tính của thuốc, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
5. **BỘ Y TẾ (2015).** Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc tử dược liệu. Hà Nội, ngày 27 tháng 10 năm 2015.
6. **Oliveira NA, Sandini TM, Cornelio-Santiago HP et al.** Acute and subacute (28 days) toxicity of green coffee oil enriched with diterpenes cafestol and kahweol in rats. Regul Toxicol Pharmacol. 2020; 110:104517.
7. **Faria WCS, da Silva AA, Veggi N et al.** Acute and subacute oral toxicity assessment of dry encapsulated and non-encapsulated green coffee fruit extracts. Journal of Food and Drug Analysis. 2020; 28:143e161.
8. **Diener W., Mischke U., Kayser D. and Schleder E. (1995).** The Biometric Evaluation of the OECD Modified Version of the Acute-Toxic-Class Method (Oral). Arch. Toxicol. 69, 729-734.

## VAI TRÒ CỦA IgA, IgG và IgM HUYẾT TƯƠNG TRONG DỰ BÁO ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ Ở NGƯỜI LỚN MẮC HỘI CHỨNG THẬN HƯ NGUYÊN PHÁT

Nguyễn Thị Thu Hiền<sup>1</sup>, Phạm Văn Trân<sup>2</sup>, Lê Việt Thắng<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định giá trị dự báo không đáp ứng điều trị corticosteroid của IgA, IgG và IgM huyết tương ở người lớn mắc hội chứng thận hư (HCTH) nguyên phát. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu theo dõi dọc trên 57 bệnh nhân được chẩn đoán HCTH nguyên phát. Đánh giá đáp ứng điều trị dựa vào biến đổi lượng protein niệu 24 giờ trong đợt điều trị. Nồng độ IgA, IgG và IgM huyết tương được xác định bằng phương pháp ELISA, tại thời điểm ngày

thứ 2 bệnh nhân nhập viện. **Kết quả:** Sau điều trị, lượng protein niệu 24 giờ trung bình giảm có ý nghĩa so với trước điều trị,  $p < 0,001$ . Có 19,4% bệnh nhân không đáp ứng điều trị corticosteroid. Nhóm bệnh nhân không đáp ứng điều trị có nồng độ ure, creatinine máu cao hơn, mức lọc cầu thận thấp hơn nhóm bệnh nhân đáp ứng điều trị,  $p < 0,05$ . Không có sự khác biệt về nồng độ IgA, IgG và IgM giữa nhóm đáp ứng và không đáp ứng điều trị,  $p > 0,05$ . **Kết luận:** IgA, IgG và IgM huyết tương không có giá trị dự báo đáp ứng với điều trị corticosteroid ở người lớn mắc hội chứng thận hư nguyên phát.

**Từ khóa:** Nồng độ IgA, IgG và IgM huyết tương, Hội chứng thận hư nguyên phát người lớn, Giá trị dự báo không đáp ứng điều trị.

### SUMMARY

**ROLE OF PLASMA IgA, IgG AND IgM LEVELS IN PREDICTION OF RESPONSE TO**

<sup>1</sup>Trường Cao đẳng Y tế Phú Thọ

<sup>2</sup>Bệnh viện 103, Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hiền

Email: bshienpt@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/10/2021

Ngày phản biện khoa học: 7/11/2021

Ngày duyệt bài: 22/11/2021

## TREATMENT IN ADULTS WITH PRIMARY NEPHROTIC SYNDROME

**Objectives:** Determination of the predictive value of non-response of plasma IgA, IgG and IgM levels to corticosteroid therapy in adults with primary nephrotic syndrome (NS). **Subjects and Methods:** Longitudinal follow-up study on 57 patients diagnosed with primary NS. Assessment of response to treatment was based on 24-hour proteinuria during the course of treatment. Plasma IgA, IgG and IgM concentrations were determined by ELISA method, at day 2 of the admission. **Results:** After treatment, the median 24-hour proteinuria decreased significantly compared to before treatment,  $p < 0.001$ . There were 19.4% of patients did not respond to corticosteroid treatment. The group of non-response patients had serum ure, creatinine higher, glomerular filtration rate lower than those of the response group,  $p < 0.05$ . There was no difference in IgA, IgG and IgM concentrations between responders and nonresponders,  $p > 0.05$ . **Conclusion:** Plasma IgA, IgG, and IgM are not predictive of response to corticosteroid therapy in adults with primary nephrotic syndrome.

**Keywords:** Plasma IgA, IgG and IgM Levels, Adult Primary Nephrotic Syndrome, Predictive value of no response to treatment.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng thận hư là một hội chứng lâm sàng và sinh hóa đặc trưng bởi protein niệu nhiều, albumin máu giảm, tăng nồng độ một số thành phần lipid máu và phù [1],[2]. Kháng nguyên ở bệnh nhân có hội chứng thận hư nguyên phát thường gồm những kháng nguyên nội sinh hoặc ngoại sinh. Kháng thể là những immunoglobulin miễn dịch thường gặp là IgA, IgG, IgM hoặc các bổ thể như C3; C1p hoặc các chuỗi như Lamda hoặc Kappa. Tương tác giữa kháng nguyên-kháng thể tạo thành phức hợp miễn dịch, lắng đọng tại màng lọc cầu thận, gây thoát nhiều protein với > 80% là albumin từ máu ra nước tiểu là cơ chế tổn thương gây hội chứng thận hư. Điều trị hội chứng thận hư nguyên phát, cần điều trị theo cơ chế bệnh sinh, kết hợp điều trị các triệu chứng xuất hiện trên mỗi bệnh nhân [3],[4]. Ở bệnh nhân khi chưa có kết quả sinh thiết thận, khuyến cáo dùng corticosteroid liều cao để điều trị theo cơ chế bệnh sinh nhằm hạn chế hình thành phức hợp kháng nguyên-kháng thể và hạn chế sự lắng đọng phức hợp này tại màng lọc cầu thận cũng như hạn chế tổn thương viêm do phức hợp này gây ra [4],[5]. Đánh giá đáp ứng điều trị, cần dựa vào sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, đặc biệt cần đánh giá biến đổi protein niệu 24 giờ. Tiên lượng đáp ứng điều trị là một vấn đề luôn được quan tâm bởi cả bác sỹ điều trị và bệnh nhân. Cho đến hiện nay, chưa có một chỉ số nào có thể tiên

lượng đáp ứng điều trị cho bệnh nhân hội chứng thận hư nguyên phát. Xuất phát từ những lý do trên, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: *Khảo sát vai trò của IgA, IgG, IgM huyết tương trong tiên lượng đáp ứng điều trị corticosteroid ở người lớn mắc hội chứng thận hư nguyên phát.*

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Đối tượng là 57 người lớn mắc HCTH nguyên phát, được chẩn đoán và điều trị tại Khoa Thận-Lọc máu, Bệnh viện Quân y 103. Thời gian nghiên cứu từ tháng 1/2016 đến tháng 1/2018.

#### -Tiêu chuẩn chọn:

- + Bệnh nhân được chẩn đoán HCTH nguyên phát
- + Tuổi từ 16 đến 59 tuổi.
- + Điều trị nội trú tại Bệnh viện.
- + Phác đồ điều trị có corticosteroid (Methyl-Prednisolon), liều 1,0-1,5 mg/kg/24 giờ; tần công từ 4-8 tuần.
- + Có định lượng protein niệu 24 giờ khi vào viện và ra viện.

+ Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

#### - Tiêu chuẩn loại trừ:

- + Bệnh nhân tại thời điểm nghiên cứu nghi ngờ mắc bệnh ngoại khoa.
- + Bệnh nhân viêm nhiễm nặng như viêm phổi, viêm tụy cấp ....
- + Các bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

#### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả, cắt ngang, theo dõi dọc
- Bệnh nhân được hỏi bệnh sử, khám lâm sàng. Các xét nghiệm cận lâm sàng bao gồm: xét nghiệm công thức máu, sinh hoá máu các chỉ số: glucose, ure, creatinine, albumin, protein...
- Lấy nước tiểu 24 giờ, định lượng nồng độ tại ngày thứ 2 nhập viện
- Lấy máu tĩnh mạch, tại thời điểm ngày thứ 2 bệnh nhân nhập viện, định lượng nồng độ IgA, IgG, IgM huyết tương theo phương pháp ELISA tại Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y
- Các bệnh nhân được điều trị theo phác đồ thống nhất: Điều trị theo cơ chế bệnh sinh, điều trị phù, điều trị rối loạn lipid máu.
- Trước ngày xuất viện định lượng lại nồng độ protein niệu 24 giờ.
- Đánh giá đáp ứng điều trị: Chia 3 mức:
  - + Đáp ứng tốt với corticosteroid: Phù hết, protein niệu âm tính.
  - + Đáp ứng một phần: Phù hết hoặc còn phù nhẹ, protein niệu chưa trở về âm tính, nhưng mức protein niệu đã < 3,5 g/24 giờ.
  - + Không đáp ứng: Bệnh nhân còn phù, protein niệu vẫn  $\geq 3,5$  g/24 giờ.

**2.3. Xử lý số liệu:** Số liệu được xử lý bằng thuật toán thống kê y sinh học theo chương trình SPSS 20.0

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

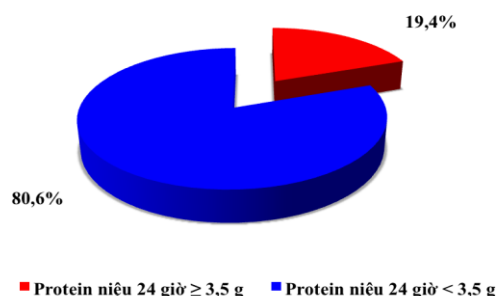
**Bảng 1. So sánh đặc điểm protein niệu 24 giờ trước và sau đợt điều trị ở người lớn mắc HCTH (n=57)**

Đặc điểm protein niệu 24 giờ	Trước điều trị (n=57)	Sau điều trị (n=57)	P
Trung vị (Tứ phân vị)	5 (4,1 – 12,6)	2,32 (0,73 – 3,41)	< 0,001 <sup>a</sup>
Âm tính	0 (0)	0 (0)	> 0,05 <sup>b</sup>
< 3 g (n,%)	0 (0)	36 (63,1)	
3,0 - < 3,5g	0 (0)	10 (17,5)	
3,5 – 5g	29 (50,9)	6 (10,5)	
5<đến≤10 g	11 (19,3)	4 (7,0)	
> 10 g	17 (29,8)	1 (1,9)	

<sup>a</sup> Wilcoxon test; <sup>b</sup> Fisher's exact test

- Sau đợt điều trị, lượng protein niệu 24 giờ

trung bình giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ), tuy nhiên vẫn còn 36,9% bệnh nhân còn lượng protein niệu 24 giờ từ 3,0g trở lên trong đó 19,4% bệnh nhân còn protein niệu 24 giờ  $\geq 3,5$ g.



**Biểu đồ 1. Phân bố bệnh nhân người lớn theo tình trạng có hay không đáp ứng điều trị corticosteroid (n=57)**

**Nhận xét:** Có 11/57 người lớn mắc HCTH (chiếm 19,4%) lượng protein niệu 24 giờ vẫn còn  $\geq 3,5$ g.

**Bảng 2. So sánh một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân người lớn ở nhóm đáp ứng và không đáp ứng điều trị (n=57)**

Đặc điểm	Protein niệu 24 giờ $\geq 3,5$ g (n=11)	Protein niệu 24 giờ < 3,5 g (n=46)	P
Tuổi (năm)	30,36 $\pm$ 10,33	32,02 $\pm$ 11,44	> 0,05 <sup>b</sup>
Giới nam (n,%)	28,00 (80,00)	16,00 (72,70)	> 0,05 <sup>a</sup>
Tăng HA (n,%)	14,00 (40,00)	7,00 (31,80)	> 0,05 <sup>a</sup>
Hemoglobin (g/L)	138,72 $\pm$ 37,39	146,71 $\pm$ 26,05	> 0,05 <sup>b</sup>
Ure (mmol/L)	11,60 (6,41 – 15,1)	6,95 (4,87 – 8,67)	< 0,05 <sup>b</sup>
Creatinine ( $\mu$ mol/L)	122,00 (87,00- 145,10)	84,50 (69,72 – 95,25)	< 0,05 <sup>b</sup>
MLCT (ml/phút)	70,8 $\pm$ 28,49	89,76 $\pm$ 26,33	< 0,05 <sup>b</sup>
Protein (g/L)	52,12 $\pm$ 7,05	48,66 $\pm$ 6,77	> 0,05 <sup>b</sup>
Albumin (g/L)	23,03 $\pm$ 7,05	20,35 $\pm$ 4,67	> 0,05 <sup>b</sup>
Cholesterol (mmol/L)	11,70 (7,31 – 15,29)	11,37 (7,87 – 12,98)	> 0,05 <sup>b</sup>
CRP-hs (mg/L)	1,20 (0,44 – 2,40)	1,30 (0,72 – 4,32)	> 0,05 <sup>b</sup>
Protein niệu (g/24 giờ)	6,57 (4,32 – 14,20)	4,68 (4,06 – 10,71)	> 0,05 <sup>b</sup>
IgA (g/L)	1,39 (1,12 – 3,08)	1,63 (1,13 – 1,95)	> 0,05 <sup>b</sup>
IgG (g/L)	4,23 (3,69 – 4,69)	4,34 (3,98 – 6,08)	> 0,05 <sup>b</sup>
IgM (g/L)	2,35 (1,38 – 2,43)	2,08 (1,86 – 2,20)	> 0,05 <sup>b</sup>
IgG/IgM	1,85 (1,52 – 3,39)	2,03 (1,82 – 3,33)	> 0,05 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Chi-square test; <sup>b</sup> Mann-Whitney U test

- Nhóm không đáp ứng điều trị Corticosteroid có Ure, Creatinine máu cao hơn, MLCT thấp hơn nhóm đáp ứng điều trị có ý nghĩa,  $p < 0,05$ . Không có sự khác biệt về nồng độ IgA, IgG, IgM và tỷ lệ IgG/IgM giữa nhóm người lớn có HCTH nguyên phát đáp ứng và không đáp ứng với điều trị corticosteroids.

### IV. BÀN LUẬN

**4.1. Kết quả điều trị người lớn mắc HCTH nguyên phát:** Chúng tôi đã thực hiện điều trị cho người lớn mắc HCTH nguyên phát

theo khuyến cáo của Bộ Y tế Việt nam [1]. Kết quả cho thấy, không có người bệnh nào protein niệu trở về âm tính, và vẫn còn tới 19,4% người bệnh có lượng protein niệu 24 giờ từ 3,5 g trở lên (không đáp ứng với điều trị corticosteroid liều tấn công). Tuy nhiên, lượng protein niệu 24 giờ trung bình sau điều trị giảm có ý nghĩa so với trước điều trị,  $p < 0,001$ . Khi so sánh các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng nhóm không và có đáp ứng điều trị chúng tôi nhận thấy: nhóm không đáp ứng điều trị corticosteroid có nồng độ

ure, creatinine cao hơn, MLCT thấp hơn nhóm đáp ứng điều trị có ý nghĩa,  $p < 0,05$ . Không có sự khác biệt có ý nghĩa nồng độ IgA, IgG, IgM huyết tương giữa nhóm đáp ứng và không đáp ứng điều trị. Chúng tôi không thấy vai trò của các immunoglobulin miễn dịch này trong dự báo đáp ứng và không đáp ứng điều trị ở người lớn mắc HCTH nguyên phát.

**2. Giá trị IgA, IgG, IgM và tỷ lệ IgG/IgM** trong dự báo không đáp ứng điều trị: Đáp ứng điều trị corticosteroid ở người bệnh mắc HCTH phụ thuộc nhiều vào thể tổn thương cầu thận, được xác định qua sinh thiết. Người lớn mắc HCTH sinh thiết được thực hiện dễ dàng, việc điều trị cũng có hiệu quả hơn dựa vào thể tổn thương mô bệnh của viêm cầu thận. Điều này khác biệt với trẻ em, liên quan đến sinh thiết thận trẻ em khó khăn. Trên thế giới sử dụng các immunoglobulin miễn dịch để tiên lượng kháng steroid ở trẻ em mắc HCTH đã được thông báo. Nghiên cứu của Youssef DM. và cộng sự [6] năm 2011, cũng như của El Mashad GM. và cộng sự [7] năm 2017 trên đối tượng bệnh nhi mắc HCTH nguyên phát, cho thấy IgG và tỷ lệ IgG/IgM có giá trị dự báo kháng steroid. Các nghiên cứu trên cũng thấy rằng: nồng độ IgG và tỷ lệ IgG/IgM giảm, IgM tăng từ nhóm bệnh nhân HCTH đáp ứng (nhảy) steroid, đến nhóm phụ thuộc steroid và thấp nhất ở nhóm kháng steroid. Người ta đã công nhận rằng khiếm khuyết chính trong HCTH nguyên phát là sự thiếu hụt chức năng của tế bào T làm trung gian chuyển từ tổng hợp IgM sang tổng hợp IgG. Tương tự như albumin, IgG bị mất trong nước tiểu, nồng độ trong huyết thanh giảm, và tỷ lệ dị hóa phân đoạn của nó tăng lên, cho thấy thận góp phần vào quá trình dị hóa IgG trong điều kiện có protein niệu. Sự tổng hợp IgG đáp ứng theo kiểu thay đổi trong HCTH, và có thể bị giảm, do đó góp phần làm giảm nồng độ trong huyết thanh của nó. Ngược lại, nồng độ huyết thanh của IgM cao phân tử tăng lên, tương tự như nồng độ huyết thanh của nhiều loại protein cao phân tử có nguồn gốc từ gan. Từ những kết quả này, có thể gợi ý rằng với tỷ lệ IgG/IgM cao hơn, phản ứng thuận lợi với steroid để dự đoán hơn và với tỷ lệ thấp hơn, phản ứng kém hơn với steroid được dự đoán. Trên đối tượng người lớn mắc HCTH nguyên phát, năm 2020, Yan G. và cộng sự [8] đưa ra mô hình gồm 25 yếu tố trong đó có cả nồng độ IgA, IgG và IgM thực hiện nghiên cứu trên 1009 người lớn mắc HCTH để tiên lượng bệnh cầu thận tối thiểu. Các bệnh nhân này đều được sinh thiết thận để chẩn đoán

tổn thương mô bệnh. Kết quả cho thấy, không có một yếu tố riêng lẻ nào trong 25 yếu tố có thể chẩn đoán được tổn thương mô bệnh. Kết quả nghiên cứu của Yan G. và cộng sự cho thấy IgA, IgG và IgM không có giá trị dự báo kháng steroid, kết quả của chúng tôi củng cố kết luận IgA, IgG, IgM không có giá trị dự báo đáp ứng điều trị người lớn HCTH nguyên phát, như các tác giả trên thế giới đã kết luận.

## V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát giá trị của IgA, IgG, IgM và tỷ lệ IgG/IgM trong dự báo đáp ứng điều trị người lớn mắc HCTH nguyên phát chúng tôi có một số nhận xét sau:

- Sau điều trị, giá trị protein niệu 24 giờ giảm có ý nghĩa so với trước điều trị,  $p < 0,001$ . Có 19,4% bệnh nhân không đáp ứng điều trị corticosteroid. Nhóm bệnh nhân không đáp ứng điều trị có nồng độ ure, creatinine máu cao hơn, mức lọc cầu thận thấp hơn nhóm đáp ứng điều trị,  $p < 0,05$

- IgA, IgG, IgM và tỷ lệ IgG/IgM không có giá trị dự báo đáp ứng và không đáp ứng điều trị corticosteroid liều tấn công ở người lớn mắc HCTH nguyên phát.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bộ Y tế (2015).** Hội chứng thận hư nguyên phát ở người trưởng thành. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh về Thận-tiết niệu, 23-27.
- Lê Việt Thắng (2019).** Chẩn đoán và điều trị một số bệnh cầu thận, khe ống thận. Cập nhật chẩn đoán, điều trị và dự phòng một số bệnh thận. Học viện Quân y: 83,86-98.
- Kodner C. (2009).** Nephrotic syndrome in adults: diagnosis and management. *Am Fam Physician.*, 80: 1129-1134.
- Jeong EG, Hyoun S, Lee SM, et al. (2017).** Clinical outcomes of nephrotic syndrome in immunoglobulin a nephropathy. *Sau di J Kidney Dis Transpl.*, 28 (6): 1314-1320.
- Kodner C. (2016).** Diagnosis and Management of Nephrotic Syndrome in Adults. *Am Fam Physician.* 93 (6): 479-85.
- Youssef DM, Salam SM, Karam RA. (2011).** Prediction of steroid response in nephrotic syndrome by humoral immunity assessment. *Indian J Nephrol.*, 21 (3): 186-90.
- El-Mashad GM, El-Hady-Ibrahim SA, Allah-Abdelnaby SA. (2017).** Immunoglobulin G and M levels in childhood nephrotic syndrome: two centers Egyptian study. *Electron Physician.*, 9 (2): 3728-3732.
- Yan G, Liu G, Tian X, et al. (2020).** Establishment of a novel nomogram for the clinically diagnostic prediction of minimal change disease, -a common cause of nephrotic syndrome. *BMC Nephrol.*, 14;21(1):396.