

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN TẤT ĐẠT

CÁC THAY ĐỔI TIM MẠCH - CHUYỂN HÓA
TRÊN BỆNH NHÂN SAU GHEP THẬN

NGÀNH: NỘI KHOA

MÃ SỐ: 9720107

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH – NĂM 2024

Công trình được hoàn thành tại:

Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. HỒ HUỲNH QUANG TRÍ

2. PGS.TS. HOÀNG VĂN SỸ

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng đánh giá luận án cấp Trường họp
tại: Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

Vào lúc giờ phút, ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh
- Thư viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Ghép thận được xem là phương pháp điều trị thay thế thận cho những bệnh nhân (Bn) bệnh thận mạn (BTM) giai đoạn cuối tích cực và kinh tế nhất, hiệu quả hơn so với thận nhân tạo, không những thay thế chức năng bài tiết mà còn hồi phục chức năng nội tiết của thận, mang lại sự cải thiện rõ về chất lượng sống cho bệnh nhân.

Báo cáo năm 2020 của ANZDATA cho thấy nguyên nhân tử vong hàng đầu trong năm đầu sau ghép thận: 31% bệnh lý tim mạch, 31% do nhiễm trùng và 7% là do ung thư; sau năm đầu, nguyên nhân tử vong: 29% do ung thư, 23% do tim mạch, 12% do nhiễm trùng. Do đó tầm soát và điều trị sớm các yếu tố nguy cơ bệnh lý tim mạch là mục tiêu quan trọng để đảm bảo thành công lâu dài của ghép thận.

Các yếu tố bao gồm: tăng huyết áp, phì đại thất trái, béo phì, đái tháo đường khởi phát sau ghép và rối loạn lipid máu.

Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy: sau ghép thận 2 năm việc cải thiện tình trạng urê huyết cao, giảm huyết áp giảm quá tải thể tích, tỉ lệ phì đại thất trái giảm có ý nghĩa từ 78% còn 44% theo Montanaro D.6 (2005); theo tác giả Ciftci7 (2013) điều trị sau ghép thận với nhóm cyclosporine làm tăng Cholesterol toàn phần và LDL Cholesterol có ý nghĩa so với tacrolimus trong thời gian nghiên cứu 1 năm.

Các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam nói chung và tại Bệnh viện Chợ Rẫy nói riêng về THA, phì đại thất trái, thay đổi về chuyển hoá đường, chuyển hoá lipid máu trên bệnh nhân sau ghép thận còn riêng lẻ và trong thời gian ngắn từ 6 tháng – 1 năm.

Do đó, cần có nghiên cứu các thay đổi trên đầy đủ hơn với thời gian theo dõi dài hơn.

Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu: “Các thay đổi tim mạch - chuyển hóa trên bệnh nhân sau ghép thận” tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

2. Mục tiêu nghiên cứu

i. Khảo sát sự thay đổi một số yếu tố nguy cơ chuyển hóa: tăng huyết áp, BMI, đường huyết, rối loạn lipid máu và thuốc điều trị ở bệnh nhân ghép thận theo thời gian.

ii. Khảo sát một số thay đổi về cấu trúc, chức năng thất trái dựa vào siêu âm tim và tỉ lệ tử vong, mất chức năng thận ghép ở bệnh nhân ghép thận theo thời gian.

3. Những đóng góp mới của luận án

(1) Sau ghép thận, tình trạng huyết áp của bệnh nhân về mức ổn định và việc kiểm soát huyết áp đơn giản hơn so với trước ghép; tỉ lệ tăng triglyceride, tăng LDL-Cholesterol cao hơn trước ghép và tỉ lệ giảm HDL-Cholesterol thấp hơn trước ghép; giữa 2 nhóm điều trị CNI, nhóm cyclosporine có BMI cao hơn, từ thời điểm 3 năm về sau Cholesterol toàn phần, triglyceride, đường huyết đói cao hơn nhóm tacrolimus và HDL-Cholesterol 5 năm sau ghép thấp hơn ở nhóm cyclosporine. Các yếu tố nền trước ghép tăng nguy cơ đái tháo đường khởi phát sau ghép thận: tuổi từ trên 50 và BMI từ trên 23.

(2) Sau ghép thận: hình thái thất trái, chức năng tổng máu thất trái và áp lực động mạch phổi tâm thu cải thiện hơn so với trước ghép. Các yếu tố nền trước ghép có ảnh hưởng lên tình trạng thoái triển phì đại thất trái trên bệnh nhân sau ghép thận: giới tính, BMI và tình trạng điều trị huyết áp.

4. Bố cục luận án

Luận án dài 133 trang bao gồm các phần: Đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu (3 trang), Chương 1: Tổng quan tài liệu (37 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (13 trang), Chương 3: Kết

quả nghiên cứu (42 trang), Chương 4: Bàn luận (34 trang), Hạn chế đề tài (1 trang), Kết luận (2 trang), Kiến nghị (1 trang). Luận án có 63 bảng, 11 biểu đồ, 1 sơ đồ, 6 hình. Sử dụng 143 tài liệu tham khảo trong và ngoài nước.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Mở đầu

1.1.1. Lịch sử ghép thận trên thế giới

Những năm 1950 ở Pháp, Jean Hamburger báo cáo trường hợp bé trái ghép thận tại Pháp mà người cho thận là mẹ, bị thải ghép sau 22 ngày.

1.1.2. Lịch sử ghép thận tại Việt Nam

Ngày 01/07/2007 "Luật hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến lấy xác" được ra đời tại Việt Nam. Vào ngày 23/04/2008, ca ghép thận từ người cho chết não đầu tiên tại bệnh viện Chợ Rẫy.

1.2. Thay đổi về tim mạch sau ghép thận

1.2.1. Tăng huyết áp trên BN ghép thận



Hình 1.2. Nguyên nhân gây tăng huyết áp sau ghép thận theo thời gian

“Nguồn: Tantisattamo E., 2020”

1.2.2. Hội chứng chuyển hoá sau ghép thận

Các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng hội chứng chuyển hóa thường gặp ở Bn sau ghép thận, và đây cũng có thể là một dấu hiệu dự báo khả năng thải ghép suy chức năng tạng ghép.

1.2.3. Béo phì sau ghép thận

Béo phì hậu ghép liên quan đến tiến triển đến hội chứng chuyển hóa, với khoảng 60% Bn sau ghép được chẩn đoán béo phì và 9-63% trong những năm tiếp theo.

1.2.4. Đái tháo đường khởi phát sau ghép thận

ĐTĐMKP được báo cáo hiện diện ở 3% đến 50% Bn ghép thận.

Yếu tố góp phần chính được cho là do sử dụng corticosteroid, gây ra tình trạng đề kháng insulin và có liên quan đến tiến triển của đái tháo đường ở các nhóm Bn khác.

Nhóm thuốc ức chế calcineurin cũng có thể góp phần vào tiến triển của đái tháo đường.

1.2.5. Thay đổi lipid máu sau ghép thận

Khoảng 60% Bn ghép thận có rối loạn lipid máu sau ghép và gần 40% có các biến cố liên quan đến tim mạch trong vòng 36 tháng sau ghép.

1.3. Thay đổi cấu trúc và chức năng tim sau ghép thận

PĐTT có ở hầu hết Bn được điều trị thay thế thận và có liên quan đến kết cục xấu. Ghép thận giúp cải thiện các biến chứng urê máu tăng cao, giảm huyết áp và giảm quá tải thể tích từ đó làm giảm PĐTT. Giảm PĐTT làm giảm tử vong tim mạch sau ghép thận.

Ở Bn sau ghép thận, tình trạng quá tải thể tích giảm đáng kể, giảm huyết áp, giảm thiếu máu, đóng thông động- tĩnh mạch. Tất cả làm giảm kích thước của thất trái.

1.4. Ảnh hưởng điều trị ức chế miễn dịch lên thay đổi tim mạch – chuyển hóa

1.4.1. Ảnh hưởng của thuốc ức chế miễn dịch lên huyết áp sau ghép thận

Cơ chế của THA do steroid có thể do tăng kháng lực động mạch do thay đổi trong đáp ứng của các áp thụ quan.

Cyclosporine gây THA qua kích hoạt hệ thần kinh giao cảm và giảm các chất dẫn mạch prostaglandin và nitric oxide. CNIs kích thích sự phóng thích endothelin-1 từ các mô và tế bào khác nhau của thận.

1.4.2. Ảnh hưởng của thuốc ức chế miễn dịch lên chuyển hoá sau ghép thận

Ảnh hưởng lên đường huyết sau ghép thận:

Corticosteroid, gây ra tình trạng đề kháng insulin và có liên quan đến tiến triển của đái tháo đường ở các nhóm Bn khác.

Nhóm thuốc CNI liên quan các protein liên kết FK nội bào đặc hiệu với tacrolimus đối với bài tiết insulin, và có lẽ là cơ chế phổ biến mà qua đó các chất ức chế mTOR thúc đẩy sự phát triển của ĐTĐMKP.

Ảnh hưởng của thuốc ức chế miễn dịch lên lipid máu:

Bảng 1.4. Ảnh hưởng các thuốc ức chế miễn dịch đối với lipid máu

Thuốc	TC	LDL-C	HDL-C	TG
Cyclosporine	↑↑	↑↑	↓	↑↑
Tacrolimus	↑	↑	↓	↑
Sirolimus	↑↑	↑↑	↓	↑↑↑
Prednisone	↑	↑	↑	↑
Mycophenolate mofetil	-	-	-	-
Azathioprine	-	-	-	-
Betacept	↓	↓	↑	↓

“Nguồn: Chnielnicka K, 2022”

1.5. Các nghiên cứu trong và ngoài nước

1.5.1. Các nghiên cứu ngoài nước

Năm 2012 Naklinin B. đã nghiên cứu trên 40 Bn ghép thận và cho kết quả cholesterol toàn phần và LDL cholesterol tăng sau 12 tháng ghép thận.

Năm 2013 Khalili N. tiến hành nghiên cứu trên 3342 Bn nhận thận và cho kết quả tỉ lệ tăng đường huyết là 22,5%.

Kết quả của Naklinin B. (2012), sau ghép 01 năm so với trước ghép IVSd giảm ($p=0,001$), LVDd giảm ($p=0,01$), LVDs giảm ($p<0,001$), chỉ số KLCTT ($p=0,007$); và tăng EF ($p<0,001$).

Năm 2016, báo cáo của Wang JH cho thấy tỉ lệ sống còn thận ghép 5 năm cho bệnh nhân ghép thận lần đầu tại Mỹ là 72% - 85% cho nhận thận từ người hiến chết - người hiến sống.

1.5.2. Các nghiên cứu trong nước

Năm 2006, tác giả Lê Thanh Liêm: tỉ lệ Bn THA trước ghép thận 88% và sau ghép là 20%. Tình trạng: dày thất trái, dẫn thất trái, dẫn nhĩ trái, hở van 2 lá, hở van động mạch chủ, tăng áp phổi, tràn dịch màng tim cải thiện sau ghép thận 6 tháng ($p<0,05$).

Năm 2015, tác giả Lý Thụy Đoàn Trinh: theo dõi 6 tháng sau ghép, kết quả cho thấy ĐTĐMKP sau ghép là 6,5%, tỉ lệ tăng cholesterol máu sau ghép là 75%.

Năm 2018, tác giả Châu Minh Trị: sau ghép 1 năm chỉ số khối lượng cơ thất trái giảm ($p < 0,001$).

CHƯƠNG 2:

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Các Bn được ghép thận và tái khám tại phòng khám ghép thận Bệnh viện Chợ Rẫy.

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bn bị BTM giai đoạn cuối được ghép thận từ năm 2014 đến năm 2017 và hiện đang được theo dõi ít nhất 5 năm tại phòng khám ghép thận Bệnh viện Chợ Rẫy hoặc tới khi Bn tử vong nếu chưa đủ 5 năm.

Từ đủ 16 tuổi trở lên.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Hồ sơ không ghi nhận các biến nền chính trong nghiên cứu

Bn ghép thận từ nơi khác.

Bn tái khám tại bệnh viện khác

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: từ 06/2021 đến 12/2022.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Chợ Rẫy Thành phố Hồ Chí Minh.

2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu

Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 P(1-P)}{d^2}$$

Với: $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$

$\alpha = 0,05$ (xác suất sai lầm loại 1)

$d = 0,05$ (sai số cho phép)

Bảng 2.1. Bảng tính cỡ mẫu theo từng mục tiêu

Nghiên cứu	Kết quả	N
Lê Thanh Liêm	Tăng huyết áp sau ghép 20%	246
Lý Thuỵ Đoan Trình	Đái tháo đường mới khởi phát sau ghép 6,5%	94
Wang JH	Tỉ lệ sống còn thận ghép 5 năm là 85%	195

Cỡ mẫu chung là $N=246$.

2.5. Các biến số trong nghiên cứu

Thoái triển phì đại thất trái: Bn có ghi nhận phì đại thất trái trước ghép nhưng sau ghép tại thời điểm đánh giá không ghi nhận phì đại thất trái trên siêu âm tim.

2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

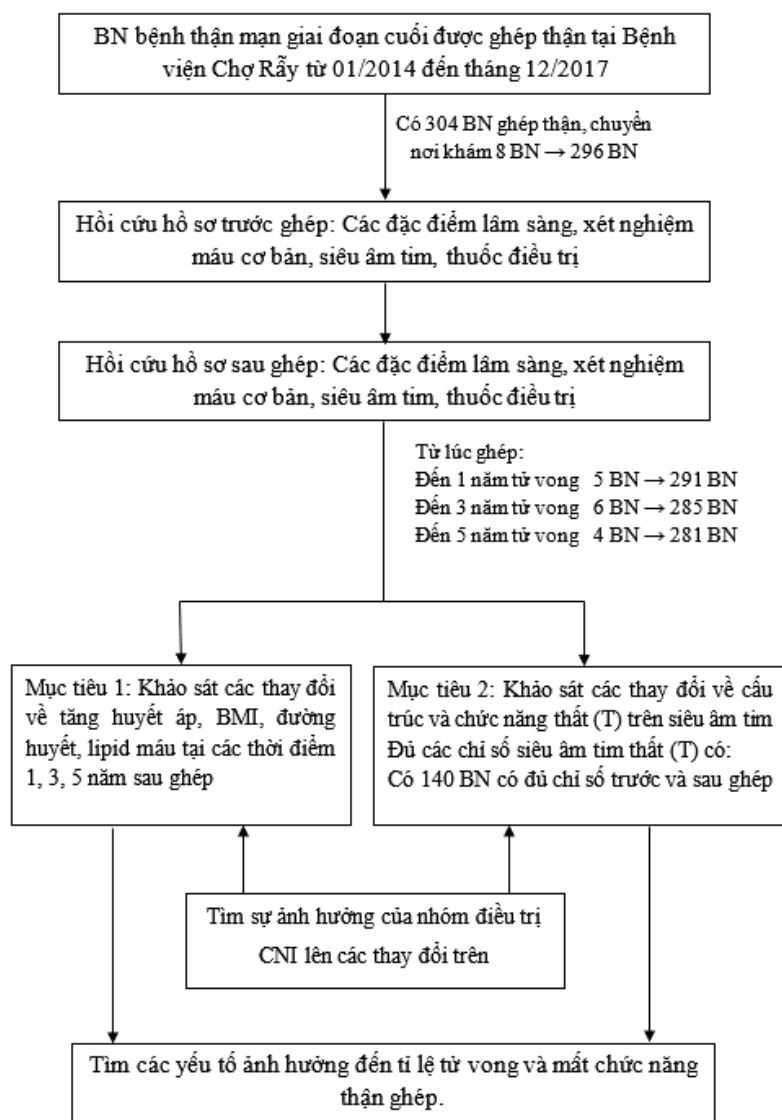
Khối lượng cơ thất trái: được tính theo công thức Devereux:

$$KLCTT = 0,8 \times 1,04 \times [(LVDd + IVSd + LVPWd)^3 - LVDd^3] + 0,6g$$

- Chỉ số KLCTT: $CSKLCTT (g/m^2) = KLCTT / BSA$

- PĐTT: $CSKLCTT > 95 g/m^2$ da nữ và $> 115 g/m^2$ da nam

2.7. Quy trình nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

2.8. Phương pháp phân tích số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm STATA MP 17.

2.8.1. Thống kê mô tả các đặc điểm của mẫu nghiên cứu

- Đối với biến định tính sử dụng tần số và tỉ lệ %.
- Đối với biến định lượng có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn.
- Đối với các biến định lượng có phân phối không chuẩn được trình bày dưới dạng số trung vị và khoảng tứ phân vị.

2.8.2. Các phép kiểm định thống kê được sử dụng

- Tìm các yếu tố liên quan đến các kết cục ĐTĐ, tử vong, mất chức năng thận sau ghép bằng mô hình hồi quy Cox đơn biến. Kết quả được báo cáo bằng tỉ số nguy hại (HR), khoảng tin cậy (KTC) 95% và giá trị p.
- Tìm các yếu tố liên quan đến kết cục thoái triển phì đại thất trái bằng mô hình hồi quy logistic đơn biến. Kết quả được báo cáo bằng tỉ số chênh (OR), khoảng tin cậy (KTC) 95% và giá trị p.

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh thông qua số 145/HĐĐĐ-ĐHYD và được Hội đồng Y đức Bệnh viện Chợ Rẫy cho phép thực hiện.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

3.1.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm Bn nghiên cứu

	Tất cả (N=296)	Tỉ lệ (%)
Tuổi ghép	$35,1 \pm 9,3$ (16 - 68)	
< 20 tuổi	6	2,0
20 - 29	83	28,0
30 - 39	134	45,3
40 - 49	46	15,5
≥ 50	27	9,1
Giới tính		
Nam	193	65,2
Nữ	103	34,8
Tiền căn trước phát hiện bệnh thận		
Tăng huyết áp	226	76,4
Đái tháo đường	12	4,1
BMI		
< 18,5	71	24,5
18,5 - 22,9	171	59
23 - 24,9	33	11,4
≥ 25	15	5,1
Người hiến chết não	15	5,1

3.1.2. Đặc điểm bệnh thận mạn và lọc máu trước ghép

Trung vị thời gian phát hiện BTM trước khi ghép thận là 25,2 (3,8-168,6) tháng, thời gian Bn được lọc máu là 11,3 (1-106,1) tháng.

3.1.3. Đặc điểm BMI trước ghép thận

Sự khác biệt về phân bố BMI theo thời gian phát hiện BTM và thời gian lọc máu không có ý nghĩa thống kê.

3.1.4. Tần số tim trước và sau ghép thận

Tần số tim trước ghép ở mức 81-100 lần/phút chiếm tỉ lệ cao nhất (66,2%). Sau ghép nhóm có tần số tim 61 - 80 lần/phút chiếm tỉ lệ cao nhất trong thời gian 3 năm, sau đó tại thời điểm 5 năm nhóm 81-100 lần/phút là cao nhất.

3.1.5. Tình trạng hemoglobin và hematocrit trước và sau ghép thận

HgB và Hct về mức bình thường trong khoảng thời gian 1 năm đầu sau ghép thận và giữ ở mức ổn định sau đó. ($p < 0,01$).

3.1.6. Biến đổi các xét nghiệm sinh hóa máu trước và sau ghép thận

Các chỉ số xét nghiệm về chức năng thận và điện giải đồ sau ghép thận hầu hết trở về giá trị gần như bình thường.

3.1.7. Các thuốc điều trị trước và sau ghép thận

Tỉ lệ THA khởi phát sau ghép là 19,25%, và nữ cải thiện cao hơn nam 2,64 lần, $p = 0,005$.

Tỉ lệ THA khởi phát sau ghép là 65,71%.

3.2. Thay đổi một số yếu tố nguy cơ chuyển hóa: tăng huyết áp, BMI, đái tháo đường, rối loạn lipid máu sau ghép thận

3.2.1. Thay đổi huyết áp trước và sau ghép thận

HATT và HATTr trước ghép trung bình: 133,4/84,2 mmHg, sau ghép 5 năm: 125,7/78,4 mmHg $p < 0,01$ (bảng 3.17).

Trước ghép, nhóm điều trị từ trên 3 loại thuốc huyết áp có huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương đều cao hơn nhóm dưới 3 loại thuốc ($p < 0,05$).

Huyết áp tâm thu giữa 2 nhóm điều trị CNI không khác biệt nhau.

3.2.2. Thay đổi BMI trước và sau ghép thận

Tỉ lệ Bn BMI ≥ 23 tăng tại thời điểm theo dõi sau ghép 1 năm, 3 năm và 5 năm, đồng thời so với trước ghép tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

BMI nhóm cyclosporine cao hơn tacrolimus sau ghép ($p < 0,05$).

3.2.3. Thay đổi đường huyết trước và sau ghép thận

Sau ghép thời điểm 3 năm và 5 năm sau ghép đường huyết nhóm cyclosporine cao hơn tacrolimus với $p = 0,003$.

Đái tháo đường khởi phát sau ghép thận có 16 trường hợp ghi nhận được là đái tháo đường mới khởi phát sau ghép thận (chiếm tỉ lệ 5,4% dân số chung).

Bảng 3.30. Các yếu tố nền làm tăng nguy cơ mắc đái tháo đường mới khởi phát sau ghép thận

	HR	KTC 95%	Giá trị p
Giới tính			
Nam	—	—	
Nữ	1,93	0,73 - 5,15	0,187
Nhóm tuổi			
< 50	—	—	
≥ 50	8,36	3,04 - 23,0	<0,001
Thời gian phát hiện suy thận			
< 12 tháng	—	—	
≥ 12 tháng	2,13	0,48 – 9,37	0,317
Thời gian lọc máu			
< 12 tháng	—	—	
≥ 12 tháng	0,81	0,28 – 2,34	0,699
Tăng huyết áp	0,98	0,22 - 4,32	0,980
Phân nhóm BMI			
18,5-22,9	—	—	
<18,5	1,03	0,27, 4,00	0,961
≥23	3,24	1,09, 9,64	0,035
CNI điều trị nền ngay sau ghép			
Cyclosporine	—	—	
Tacrolimus	1,97	0,45 – 8,68	0,369
Số thuốc huyết áp sử dụng			
<3 loại	—	—	
≥3 loại	0,58	0,20 – 1,67	0,315

3.2.4. Thay đổi lipid máu trước và sau ghép thận

Tỉ lệ rối loạn lipid máu trước và sau ghép thận:

Tỉ lệ tăng Cholesterol toàn phần, tăng Triglycerid và tăng LDL-C cao hơn ở các thời điểm sau ghép so với trước ghép có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Tỉ lệ giảm HDL-C thấp hơn ở các thời điểm sau ghép so với trước ghép, ở từng thời điểm 3 tháng, 1 năm, 3 năm, 5 năm đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với trước ghép ($p < 0,01$).

So sánh lipid máu giữa 2 nhóm điều trị CNI:

Cholesterol toàn phần ở nhóm điều trị với cyclosporine cao hơn tacrolimus và có ý nghĩa tại thời điểm 3 năm sau ghép ($p = 0,006$).

HDL-C tại thời điểm 5 năm sau ghép nhóm tacrolimus cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng cyclosporine ($p = 0,006$).

LDL-C không khác biệt giữa 2 nhóm điều trị CNI trước và sau ghép.

Triglycerid ở nhóm dùng cyclosporine cao hơn có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 3 năm và 5 năm sau ghép so với nhóm sử dụng tacrolimus ($p < 0,05$).

3.3. Thay đổi hình thái và chức năng thất trái trước và sau ghép thận

3.3.1. Thay đổi về hình thái thất trái

Trước ghép, các chỉ số LVDd, LVMI giới nam đều cao hơn giới nữ ($p < 0,001$).

Tỉ lệ PĐTT trên siêu âm tim trước ghép thận theo nhóm điều trị trước ghép từ 3 loại thuốc huyết áp trở lên cao hơn nhóm điều trị dưới 3 loại, $p = 0,007$.

Có 77 trường hợp có phì đại thất trái trước ghép, sau ghép tái cấu trúc không còn phì đại.

Bảng 3.39. Các yếu tố liên quan đến thoái triển phì đại thất trái

	OR	KTC 95%	Giá trị p
Giới tính			
Nam	—	—	
Nữ	0,31	0,14 – 0,68	0,004
Nhóm tuổi			
< 50	—	—	
≥ 50	0,37	0,09 – 1,35	0,136
Thời gian phát hiện suy thận			
< 12 tháng	—	—	
≥ 12 tháng	0,74	0,30 – 1,72	0,495
Thời gian lọc máu			
< 12 tháng	—	—	
≥ 12 tháng	0,54	0,24 – 1,21	0,137
Tăng huyết áp	0,45	0,07 – 1,98	0,339
Đái tháo đường	0,79	0,17 – 4,14	0,759
Phân nhóm BMI			
18,5-22,9	—	—	
<18,5	0,29	0,12, 0,69	0,006
≥23	0,32	0,11, 0,90	0,030
CNI điều trị nền ngay sau ghép			
Cyclosporine	—	—	
Tacrolimus	0,79	0,33 – 1,79	0,573
Số thuốc huyết áp sử dụng			
< 3 loại	—	—	
≥ 3 loại	2,48	1,17 – 5,42	0,020

3.3.2. Thay đổi về chức năng tim

Sau ghép thận phân suất tổng máu thất trái tăng và áp lực động mạch phổi tâm thu giảm có ý nghĩa thống kê khi so sánh từng thời điểm so với trước ghép ($p < 0,01$).

Phân suất tổng máu không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa 2 nhóm điều trị cyclosporine và tacrolimus tại các thời điểm 1 năm, 3 năm và 5 năm sau ghép.

3.3.3 Ảnh hưởng của thay đổi hình thái và cấu trúc chức năng thất trái lên tỉ lệ tử vong và mất chức năng thận ghép

Không ghi nhận các ảnh hưởng tình trạng phì đại thất trái trước ghép, sự thoái triển phì đại sau ghép lên tỉ lệ tử vong chung, tỉ lệ tử vong hoặc mất chức năng thận ghép.

Yếu tố nền tảng 3 lần tỉ lệ tử vong chung là tuổi khi ghép từ trên 50. Và BMI trước ghép từ trên 23 có nguy cơ 2,29 lần tỉ lệ tử vong hoặc mất chức năng thận ghép.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

4.1.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trong khoảng 30-39 chiếm tỉ lệ cao nhất (45,3%), sau đó là độ tuổi trong khoảng 20-29 (chiếm 28,0%) và trong khoảng 40-49 tuổi (chiếm 15,5%) (bảng 3.1).

Người nhận thận trong độ tuổi từ 20- 49 tuổi theo qui trình là tối ưu để nhận thận ghép, và trong trường hợp tuổi từ 50 trở lên thì phải đánh giá điều kiện sức khỏe sát sao nhằm đảm bảo cho phẫu thuật ghép thận, hồi sức sau ghép và các kết quả lâu dài của chăm sóc Bn ghép thận.

4.1.2. Đặc điểm suy thận và thời gian lọc máu trước ghép

Kết quả của chúng tôi cho thấy thời gian lọc máu trung vị là 11,3 tháng, (bảng 3.2) ngắn hơn trong nghiên cứu Bozhas S.S. (2011) 42 BN ghép thận với thời gian lọc máu trung bình 47 tháng; và trong kết luận của nghiên cứu này còn cho thấy thời gian lọc máu kéo dài ảnh hưởng lên sự phì đại thất trái.

4.1.3. Tình trạng hemoglobin, hematocrit trước và sau ghép thận

Sau ghép với thận mới có chức năng sẽ kích thích tuỷ hoạt động hiệu quả, giảm các quá trình tiêu thụ hồng cầu (tán huyết, mất máu). Sau ghép các chỉ số Hgb và Hct tăng dần về mức ổn định (bảng 3.8).

4.1.4. Thay đổi tần số tim trước và sau ghép thận

Bệnh lý thần kinh tự chủ của tim phát sinh khi có urê máu tăng hoặc bệnh lý đái tháo đường, và với thận ghép có chức năng đã giúp cải thiện rõ rệt chức năng tự chủ của tim thông qua tần số tim đưa về mức ổn định hơn ngay sau ghép thận **Error! Reference source not found.** (kết quả từ bảng 3.5 – 3.7).

4.2. Thay đổi về một số yếu tố nguy cơ chuyển hóa: tăng huyết áp, BMI, đái tháo đường, rối loạn lipid máu sau ghép thận

4.2.1. Thay đổi huyết áp trước và sau ghép thận

- So sánh huyết áp tâm thu, tâm trương trước và sau ghép thận

Tình trạng giảm quá tải thể tích do chức năng thận ghép có lại sau ghép giúp BN có nước tiểu nhiều đã cải thiện tình trạng THA trước ghép.

Kết quả của chúng tôi cho thấy giữa 2 loại thuốc cycloprin và tacrolimus trong nhóm CNI, không có sự khác biệt chỉ số huyết áp tâm thu trước và sau ghép thận và chỉ số huyết áp tâm trương thời điểm 5

năm sau ghép cao hơn ở nhóm tacrolimus ($p=0,01$) (bảng 3.24 và 3.25).

- Số thuốc điều trị THA trước và sau ghép thận

Trước ghép thận có 42,6% BN phải dùng phối hợp hơn 3 nhóm thuốc nhằm kiểm soát huyết áp, sau ghép tỉ lệ BN phải dùng 3 nhóm thuốc trở lên các thời điểm sau ghép 1 năm, 3 năm, và 5 năm lần lượt là: 19,2%, 20,3% và 19,6% (bảng 3.11).

4.2.2. Thay đổi BMI trước và sau ghép thận

Do cải thiện về tình trạng dinh dưỡng, tăng cảm giác thèm ăn do sử dụng corticoid góp phần tăng BMI sau ghép thận.

Kết quả từ bảng 3.35 cho thấy: sau ghép nhóm Bn được điều trị với cyclosporine có BMI cao hơn so với nhóm tacrolimus và có ý nghĩa thống kê với p tại các thời điểm 1 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là: 0,006, 0,036 và 0,007.

4.2.3. Thay đổi đường huyết trước và sau ghép thận

Trong kết quả của chúng tôi, có 16 trường hợp (5,4%) đái tháo đường mới khởi phát sau ghép thận.

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tuổi khi ghép ≥ 50 tăng nguy cơ ĐTĐMKP sau ghép thận lên 8,36 lần (bảng 3.41). BMI ≥ 23 , có nguy cơ ĐTĐMKP sau ghép thận cao hơn 3,24 lần. Đây là các đối tượng nên được tầm soát về tình trạng rối loạn dung nạp đường trước ghép, cần có sự theo dõi sát về ĐTĐMKP sau ghép.

Đường huyết trước ghép giữa nhóm điều trị với cyclosporine và tacrolimus là tương đương nhau. Sau ghép 5 năm nhóm cyclosporine có đường huyết cao hơn nhóm tacrolimus (bảng 3.35, 3.37 và 3.41).

4.2.4. Thay đổi lipid máu trước và sau ghép thận

Những yếu tố không miễn dịch có liên quan đến chức năng thận ghép, có 2 yếu tố nguy cơ tim mạch: THA và rối loạn lipid máu.

4.2.4.1. Tăng cholesterol toàn phần máu

Với phân tích đa biến trên 198 Bn nhận thận Wissing K. (2000) đã chứng minh rằng tăng cholesterol máu là yếu tố nguy cơ độc lập gây mất chức năng thận ghép mạn tính trên nhóm nam giới ($p < 0,05$).

4.2.4.2. Tăng LDL-Cholesterol máu

Kết quả trên 500 Bn theo nghiên cứu của Fazelzadeh A. (2006), khi phân tích đơn biến, LDL-C > 180 mg% có liên quan chặt chẽ với bệnh lý tim mạch.

4.2.4.3. Giảm HDL-Cholesterol máu

Sáu ghép tình trạng HDL-C cải thiện hơn và đây là yếu tố góp phần bảo vệ hệ tim mạch. (Bảng 3.40).

4.2.4.4. Tăng triglyceride máu

Trong kết quả của chúng tôi, tỉ lệ tăng triglyceride 1 năm, 3 năm và 5 năm sau ghép lần lượt: 42,8 %, 41,7 % và 43,9%; cao hơn trước ghép có ý nghĩa thống kê (bảng 3.40).

Các liên quan giữa thuốc chống thải ghép và các rối loạn chuyển hoá lipid máu: cyclosporine gây tình trạng rối loạn mỡ máu phụ thuộc vào liều, vì cyclosporine chuyển hoá thông qua con đường cytochrome P450 nên cản trở hoạt động của CYP27A1, và giảm sự tạo thành 27-hydroxycholesterol chậm tạo thành acid mật để di hoá cholesterol.

4.3. Thay đổi hình thái và chức năng thất trái trên siêu âm tim trước và sau ghép thận

4.3.1. Thay đổi hình thái và chức năng tim trước ghép thận

Bệnh cơ tim do tăng ure huyết được đặc trưng bởi sự phì đại thất trái.

4.3.2. Thay đổi hình thái và chức năng thất trái trên siêu âm tim ở BN sau ghép thận

- Thay đổi đường kính thất trái sau ghép thận

Tình trạng dẫn thất trái trước ghép thận trở về chỉ số bình thường là do quá trình quá tải thể tích tuần hoàn được cải thiện.

- Thay đổi độ dày vách liên thất và thành sau thất trái trước và sau ghép thận

Sau ghép thận các thành tim có khuynh hướng tái cấu trúc ngược.

- Phì đại thất trái trước và sau ghép

Kết quả của chúng tôi giới nữ có tình trạng chậm thoái triển phì đại thất trái hơn nam 0,31 lần với $p=0,004$ (bảng 3.40). Tình trạng BMI trước ghép trong khoảng 18,5 - 22,9 và việc điều trị từ 3 loại thuốc huyết áp trở lên tương quan thuận với thoái triển phì đại thất trái sau ghép có ý nghĩa (bảng 3.40). Vai trò của thận ghép có chức năng đã giúp cải thiện không những về điều trị huyết áp mà còn giảm phì đại thất trái đặc biệt trên các đối tượng khó kiểm soát huyết áp trong giai đoạn chờ ghép.

- Thay đổi chức năng tim trước và sau ghép thận: Chức năng tim cải thiện phản ánh quá trình tự điều chỉnh thông qua trục thận – tim, chức năng EF giảm không phải là một chống chỉ định trên Bn chờ ghép thận khi đã loại trừ được các nguyên nhân từ bệnh tim nền.

4.3.3. Ảnh hưởng của thay đổi cấu trúc chức năng thất trái lên tỉ lệ tử vong và mất chức năng thận ghép

Có 22 trường hợp (7,4%) bệnh nhân tử vong trong thời gian theo dõi sau ghép thận, và 16 trường hợp mất chức năng thận ghép (5,4%), trong đó 1 trường hợp tử vong sau khi mất chức năng thận ghép (bảng 3.44).

Các nguyên nhân gây tử vong thì nhiễm trùng là nguyên nhân cao nhất chiếm tỉ lệ 68,1%, các nguyên nhân còn lại là ung thư, đột quỵ và các nguyên nhân khác với tỉ lệ là: 13,6%, 4,5% và 13,6% (biểu đồ 3.9).

Kết quả của chúng tôi: tuổi nền ≥ 50 tăng nguy cơ tử vong sau ghép lên 3 lần (bảng 3.46). Nhóm BMI ≥ 23 tăng nguy cơ 2,29 lần tử vong hoặc mất chức năng thận ghép, $p = 0,029$ (bảng 3.48).

HẠN CHẾ ĐỀ TÀI

Do đây là nghiên cứu quan sát có tính chất hồi cứu nên:

- Thông tin phụ thuộc vào hồ sơ bệnh án.

Nghiên cứu không khai thác được nguyên nhân bệnh thận mạn cũng như các yếu tố nguy cơ tim mạch bệnh nền trên các đối tượng nghiên cứu

Các số liệu về lâm sàng phụ thuộc nhiều vào kết quả trên hồ sơ. Không theo dõi huyết áp tại nhà cũng như huyết áp lưu động nên chưa đánh giá đầy đủ về huyết áp thay đổi trước và sau ghép.

Không khảo sát được cộng hưởng từ tim là tiêu chuẩn vàng để định lượng cấu trúc và chức năng tim trong các nghiên cứu lâm sàng

- Không có nhóm chứng để so sánh.

KẾT LUẬN

1. Các thay đổi về một số yếu tố nguy cơ chuyển hóa:

Tình trạng huyết áp Bn sau ghép thận được cải thiện với:

- Huyết áp Bn trong vòng 5 năm sau ghép thận giảm so với trước ghép có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- Tỷ lệ THA khởi phát sau ghép là 65,71%.

- Tỷ lệ THA hồi phục sau ghép là 19,25%, nữ giới cao hơn nam giới gấp 2,64 lần, $p = 0,005$.

Có 16 trường hợp (5,4%) đái tháo đường khởi phát sau ghép thận. Tuổi trước ghép từ trên 50 và BMI trước ghép từ trên 23 làm tăng nguy cơ mắc đái tháo đường khởi phát sau ghép $p < 0,05$.

Tình trạng thay đổi chuyển hoá mỡ máu sau ghép:

- Tỷ lệ tăng triglyceride, tăng LDL cholesterol sau ghép cao hơn trước ghép và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Tỷ lệ giảm HDL cholesterol sau ghép thấp hơn so với trước ghép và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

So sánh giữa nhóm cyclosporine và tacrolimus cho thấy sau ghép:

- BMI nhóm cyclosporine cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Trị số trung bình cholesterol toàn phần, cao hơn ở nhóm cyclosporine có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 3 năm, với $p = 0,006$.

- Trị số trung bình HDL-C nhóm cyclosporine thấp hơn ở thời điểm 5 năm sau ghép có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,006$.

- Trị số trung bình triglyride cao hơn so ở nhóm cyclosporine có ý nghĩa thống kê ở thời điểm 3 và 5 năm sau ghép với $p < 0,05$.

- Trị số trung bình đường huyết đói cao hơn ở nhóm cyclosporine ở thời điểm 3 và 5 năm sau ghép, với $p < 0,01$.

2. Thay đổi về hình thái và chức năng thất trái trên siêu âm tim sau ghép thận

Các thông số về hình thái và chức năng thất trái cho thấy:

- Phân suất tống máu thất trái trung bình trước ghép là $60,02 \pm 7,43\%$, và sau ghép là $68,65 \pm 5,0\%$ với $p < 0,01$.

- Tỷ lệ PĐTT trước ghép là 87,9% và sau ghép là 35,7%, với $p < 0,01$.

- Sự thoái triển PĐTT sau ghép liên quan đến giới tính, BMI nền và tình trạng điều trị huyết áp với $p < 0,05$

Yếu tố ảnh hưởng lên tỉ lệ tử vong và mất chức năng thận ghép:

- Tuổi khi ghép thận từ 50 trở lên làm tăng nguy cơ tử vong sau ghép thận với $p = 0,03$.

- BMI khi ghép thận từ 23 trở lên làm tăng nguy cơ tử vong hoặc mất chức năng thận ghép với $p=0,029$.

KIẾN NGHỊ

- Các bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối có huyết áp khó kiểm soát khi được điều trị từ 3 loại thuốc hạ áp trở lên, kèm với tình trạng phì đại thất trái có thể xem xét ghép thận sớm.

- Cần có kế hoạch theo dõi định kỳ với đo huyết áp 24 giờ tại nhà trên các đối tượng bệnh nhân không tăng huyết áp trước ghép nhằm phát hiện sớm tình trạng tăng huyết áp khởi phát sau ghép.

- Điều trị chống thải ghép thận với nhóm CNI nên xem xét sử dụng tacrolimus để hạn chế các rối loạn chuyển hóa sau ghép so với cyclosporine.

- Các bệnh nhân khi ghép thận tuổi từ 50 trở lên nên theo dõi chặt chẽ hơn sau ghép nhằm phát hiện sớm tình trạng đái tháo đường khởi phát sau ghép thận.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN

1. Nguyễn Tất Đạt, Hoàng Văn Sỹ. Thay đổi huyết áp và nhịp tim ở Bn sau ghép thận tại bệnh viện Chợ Rẫy. *Tạp chí Y học Việt Nam (Vietnam Medical Journal)*. 2023. 524(1): 34-38.
2. Nguyen Tat Dat, Ho Huynh Quang Tri, Hoang Van Sy, et al. Structural and functional changes in the left ventricle in kidney transplant recipients. *Observational study Clin Ter*. 2023. 174(3): 275-280. doi:10.7417/CT.2023.2534.