

**ĐẠI HỌC HUẾ**  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**NGUYỄN MINH TUẤN**

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ OSTEOPROTEGERIN, PARATHYROID  
HORMONE HUYẾT TƯƠNG, TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH CẢNH  
VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN  
BỆNH THẬN MẠN LỌC MÁU CHU KỲ**

**LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC**

**HUẾ - 2020**

**ĐẠI HỌC HUẾ**  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**NGUYỄN MINH TUẤN**

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ OSTEOPROTEGERIN, PARATHYROID  
HORMONE HUYẾT TƯƠNG, TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH CẢNH  
VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN  
BỆNH THẬN MẠN LỌC MÁU CHU KỲ**

**Ngành: NỘI KHOA**

**Mã số : 9 72 01 07**

**LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học**

**GS.TS. VÕ TAM**

**PGS.TS. LÊ VIỆT THẮNG**

**HUẾ - 2020**

# Lời Cảm Ơn

Để hoàn thành luận án này, tôi xin chân thành gửi lời cảm ơn đến:

Ban Giám đốc Đại học Huế, Ban Giám hiệu Trường Đại học y dược Huế, Ban Giám Đốc Bệnh viện Trung ương Huế, đã tạo điều kiện cho tôi thực hiện nghiên cứu sinh tại Đại học Huế.

Ban Đào tạo Sau đại học - Đại học Huế, Phòng đào tạo sau đại học - Trường Đại học y dược Huế, Ban Chủ nhiệm Bộ môn Nội đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi được thực hiện luận án này.

Giáo sư Tiến sĩ Võ Tam, Phó Hiệu trưởng Trường Đại học y dược Huế, Trưởng Khoa Nội thận - cơ xương khớp Bệnh viện Trung ương Huế đã tận tình hướng dẫn tôi, góp ý những vấn đề liên quan đến luận án ngay từ khi bắt đầu tiến hành đến khi kết thúc.

Phó Giáo sư Tiến sĩ Lê Việt Thắng, Học viên Quân y đã tận tình hướng dẫn tôi rất nhiều, góp ý những vấn đề nhỏ có liên quan đến luận án.

Các bác sĩ, nhân viên trong Khoa Sinh hóa Bệnh viện Chợ Rẫy, Trung tâm chẩn đoán y khoa Hòa Hảo Thành phố Hồ Chí Minh; Các bác sĩ, nhân viên trong Khoa Thăm dò chức năng bệnh viện Chợ Rẫy.

Các bác sĩ, nhân viên trong Khoa Thận nhân tạo Bệnh viện Chợ Rẫy đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình nghiên cứu.

Tất cả các thầy cô Giáo sư, Phó giáo sư, Tiến sĩ, Bác sĩ, cán bộ thuộc Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế đã nhiệt tình giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi trong quá trình học tập nghiên cứu sinh.

Tất cả những người đi trước đã để lại cho tôi nguồn tài liệu tham khảo có giá trị giúp cho tôi hoàn thành luận án này.

Tất cả các bệnh nhân và thân nhân của bệnh nhân đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thu thập số liệu.

Những đồng nghiệp thân thương đã chia sẻ ngọt bùi và tạo điều kiện cho tôi trong thời gian học tập và nghiên cứu.

Những người thân trong gia đình: Mẹ và em đã giúp đỡ, động viên chia sẻ những khó khăn trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Lời cuối cùng, xin cảm ơn người Vợ thương yêu đã không quản gian khổ, giúp đỡ và chia sẻ với tôi lúc thuận lợi cũng như khó khăn để tôi có thể hoàn thành tốt công việc.

Huế, tháng 04 năm 2020

**Nguyễn Minh Tuấn**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

**Tác giả luận án**

**Nguyễn Minh Tuấn**

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

| CHỮ VIẾT TẮT | CỤM TỪ THAY THẾ                          |
|--------------|------------------------------------------|
| BMI          | Body mass index                          |
| BSA          | Body surface area                        |
| CRP          | C-reactive protein                       |
| Dd           | Đường kính lòng mạch thì tâm trương      |
| ĐKĐM         | Đường kính động mạch                     |
| ĐM           | Động mạch                                |
| ĐMC          | Động mạch chủ                            |
| Ds           | Đường kính lòng mạch thì tâm thu         |
| ĐTĐ          | Đái tháo đường                           |
| EDV          | End diastolic Velocity                   |
| HA           | Huyết áp                                 |
| HDL-C        | High density lipoprotein Cholesterol     |
| HST          | Huyết sắc tố                             |
| IMT          | Intima Media Thickness                   |
| IU           | International unit                       |
| KDIGO        | Kidney Disease Improving Global Outcomes |
| LDL-C        | Low density lipoprotein Cholesterol      |
| MLCT         | Mức lọc cầu thận                         |
| OPG          | Osteoprotegerin                          |
| PSV          | Peak Systolic Velocity                   |
| PTH          | Parathyroid hormone                      |
| RAA          | Renin-Angiotensin Aldosterol             |
| RANK         | Receptor activator of NF-KB              |
| RI           | Resistant index                          |
| RLLP         | Rối loạn Lipid                           |
| STM          | Suy thận mạn                             |

|       |                       |
|-------|-----------------------|
| STMT  | Suy thận mạn tính     |
| THA   | Tăng huyết áp         |
| TM    | Tĩnh mạch             |
| VCTM  | Viêm cầu thận mạn     |
| VTBTM | Viêm thận bể thận mạn |

# MỤC LỤC

*Trang*

|                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Trang phụ bìa                                                                                               |    |
| Lời cảm ơn                                                                                                  |    |
| Lời cam đoan                                                                                                |    |
| Danh mục các chữ viết tắt                                                                                   |    |
| Mục lục                                                                                                     |    |
| Danh mục các bảng                                                                                           |    |
| Danh mục các biểu đồ                                                                                        |    |
| Danh mục các hình                                                                                           |    |
| <b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....                                                                                     | 1  |
| <b>Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b> .....                                                                   | 3  |
| 1.1. Điều trị bệnh thận mạn tính giai đoạn cuối bằng thận nhân tạo .....                                    | 3  |
| 1.1.1. Khái niệm về bệnh thận mạn tính và suy thận mạn tính .....                                           | 3  |
| 1.1.2. Thận nhân tạo chu kỳ và một số biến chứng tim mạch .....                                             | 4  |
| 1.2. Các dấu ấn đánh giá rối loạn sinh học ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ .....                                 | 8  |
| 1.2.1. Vai trò các dấu ấn sinh học đánh giá một số rối loạn bệnh nhân lọc máu chu kỳ .....                  | 8  |
| 1.2.2. Biến đổi nồng độ parathyroid hormone, Osteoprotegerin huyết tương và quá trình xơ vữa mạch máu ..... | 10 |
| 1.2.3. Đặc điểm tổn thương động mạch cảnh ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ ....                                   | 19 |
| 1.2.4. Một số yếu tố liên quan đến tổn thương động mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ .....                    | 25 |
| 1.3. Những nghiên cứu trong và ngoài nước liên quan đến PTH, OPG huyết tương và tổn thương ĐM cảnh.....     | 28 |
| 1.3.1. Nghiên cứu nước ngoài .....                                                                          | 28 |
| 1.3.2. Nghiên cứu trong nước .....                                                                          | 35 |
| <b>Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....                                                  | 37 |
| 2.1. Đối tượng nghiên cứu .....                                                                             | 37 |
| 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng.....                                                                   | 37 |

|                                                                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng .....                                                                    | 37        |
| 2.2. Phương pháp nghiên cứu .....                                                                             | 38        |
| 2.2.1. Nội dung nghiên cứu .....                                                                              | 38        |
| 2.2.2. Các tiêu chuẩn chẩn đoán, phân loại, đánh giá sử dụng trong nghiên cứu.....                            | 47        |
| 2.2.3. Phương pháp xử lý số liệu .....                                                                        | 50        |
| 2.2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.....                                                                   | 50        |
| <b>Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>                                                                     | <b>52</b> |
| 3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu.....                                                                 | 52        |
| 3.2. Đặc điểm tổn thương động mạch cảnh, nồng độ OPG, PTH huyết tương ở<br>bệnh nhân nghiên cứu .....         | 55        |
| 3.2.1. Đặc điểm tổn thương ĐM cảnh ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu .....                                          | 55        |
| 3.2.2. Đặc điểm nồng độ OPG, PTH huyết tương ở đối tượng nghiên cứu .....                                     | 60        |
| 3.2.3. Liên quan nồng độ OPG, PTH huyết tương với một số đặc điểm tổn<br>thương ĐMC ở nhóm bệnh .....         | 61        |
| 3.3. Liên quan tổn thương động mạch cảnh, nồng độ OPG, PTH huyết tương với<br>một số đặc điểm bệnh nhân ..... | 65        |
| 3.3.1. Liên quan với tuổi.....                                                                                | 65        |
| 3.3.2. Liên quan với giới .....                                                                               | 66        |
| 3.3.3. Liên quan với thừa cân và béo phì .....                                                                | 67        |
| 3.3.4. Liên quan với đái tháo đường.....                                                                      | 69        |
| 3.3.5. Liên quan với tăng huyết áp .....                                                                      | 70        |
| 3.3.6. Liên quan với rối loạn lipid máu .....                                                                 | 71        |
| 3.3.7. Liên quan với giảm albumin máu.....                                                                    | 72        |
| 3.3.8. Liên quan với thời gian lọc máu.....                                                                   | 75        |
| 3.3.9. Liên quan với chức năng thận tồn dư .....                                                              | 80        |
| 3.3.10. Phân tích hồi qui đa biến các yếu tố tiên lượng xơ vữa ĐMC .....                                      | 81        |
| <b>Chương 4. BÀN LUẬN .....</b>                                                                               | <b>84</b> |
| 4.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu.....                                                                 | 84        |
| 4.2. Đặc điểm tổn thương động mạch cảnh, nồng độ OPG, PTH huyết tương ở<br>bệnh nhân nghiên cứu .....         | 90        |



|                                                                                                            |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.2.1. Đặc điểm tổn thương ĐM cảnh nhóm bệnh nhân nghiên cứu .....                                         | 90         |
| 4.2.2. Đặc điểm nồng độ OPG, PTH huyết tương ở đối tượng nghiên cứu .....                                  | 97         |
| 4.2.3. Liên quan nồng độ OPG, PTH huyết tương với đặc điểm tổn thương ĐMC ở đối tượng nghiên cứu .....     | 103        |
| 4.3. Liên quan tổn thương động mạch cảnh, nồng độ OPG, PTH huyết tương với một số đặc điểm bệnh nhân ..... | 106        |
| 4.3.1. Liên quan với tuổi và giới .....                                                                    | 107        |
| 4.3.2. Liên quan với thừa cân và béo phì .....                                                             | 108        |
| 4.3.3. Liên quan với đái tháo đường .....                                                                  | 108        |
| 4.3.4. Liên quan với tăng huyết áp và rối loạn lipid máu .....                                             | 109        |
| 4.3.5. Liên quan với giảm albumin máu .....                                                                | 111        |
| 4.3.6. Liên quan với thời gian lọc máu .....                                                               | 112        |
| 4.3.7. Liên quan với chức năng thận tồn dư .....                                                           | 113        |
| 4.3.8. Phân tích hồi qui đa biến các yếu tố tiên lượng xơ vữa ĐMC, tăng PTH, và tăng OPG huyết tương ..... | 114        |
| 4.4. Hạn chế của đề tài .....                                                                              | 115        |
| <b>KẾT LUẬN .....</b>                                                                                      | <b>116</b> |
| <b>KIẾN NGHỊ .....</b>                                                                                     | <b>118</b> |
| <b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN</b>                               |            |
| <b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>                                                                                  |            |
| <b>PHỤ LỤC</b>                                                                                             |            |

## DANH MỤC CÁC BẢNG

### *Trang*

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Bảng 1.1. Phân chia giai đoạn bệnh thận mạn tính theo Hội thận học Hoa Kỳ năm 2012 .....                  | 3  |
| Bảng 1.2. Một số dấu ấn đánh giá một số vấn đề cơ bản của kết quả lọc máu.....                            | 9  |
| Bảng 1.3. Phân biệt động mạch cảnh trong với động mạch cảnh ngoài .....                                   | 22 |
| Bảng 2.1. Phân chia mức độ thiếu máu (theo K/DOQI) .....                                                  | 47 |
| Bảng 2.2. Phân loại RLLP máu theo hội tim mạch Việt Nam.....                                              | 48 |
| Bảng 2.3. Các chỉ số sinh hoá bất thường.....                                                             | 49 |
| Bảng 3.1. So sánh tuổi, giới giữa hai nhóm .....                                                          | 52 |
| Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi (n= 150) .....                                                 | 52 |
| Bảng 3.3. Nguyên nhân gây suy thận mạn tính (n=150) .....                                                 | 53 |
| Bảng 3.4. Phân bố bệnh nhân theo thời gian lọc máu (n=140).....                                           | 53 |
| Bảng 3.5. Đặc điểm BMI nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n=150).....                                             | 53 |
| Bảng 3.6. Tỷ lệ bệnh nhân theo mức độ thiếu máu (n=136) .....                                             | 54 |
| Bảng 3.7. Kết quả một số xét nghiệm cận lâm sàng nhóm nghiên cứu (n=150) ....                             | 55 |
| Bảng 3.8. Tỷ lệ bệnh nhân theo một số yếu tố nguy cơ vữa xơ ĐMC.....                                      | 55 |
| Bảng 3.9. So sánh độ dày lớp nội trung mạc nhóm bệnh và nhóm tham chiếu.....                              | 56 |
| Bảng 3.10. So sánh tình trạng xơ vữa và hẹp ĐMC ở nhóm bệnh và tham chiếu....                             | 57 |
| Bảng 3.11. So sánh một số chỉ số huyết động ĐMC nhóm bệnh và tham chiếu .....                             | 58 |
| Bảng 3.12. So sánh tỷ lệ bệnh nhân có tăng; giảm một số chỉ số huyết động ĐMC nhóm bệnh .....             | 58 |
| Bảng 3.13. Tương quan giữa chỉ số IMT với PSV, EDV và đường kính ĐM (n=150) ...                           | 58 |
| Bảng 3.14. So sánh giá trị trung bình nồng độ OPG, PTH huyết tương nhóm bệnh nhân và nhóm tham chiếu..... | 60 |
| Bảng 3.15. Tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ OPG, PTH huyết tương ở nhóm bệnh ....                          | 61 |
| Bảng 3.16. Liên quan nồng độ OPG, PTH với tình trạng lớp nội trung mạc ĐMC nhóm bệnh .....                | 61 |
| Bảng 3.17. Liên quan nồng độ OPG, PTH với tình trạng giảm ĐKĐM nhóm bệnh nhân .....                       | 62 |

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Bảng 3.18. Liên quan nồng độ OPG, PTH với tình trạng vữa xơ ĐMC ở nhóm bệnh nhân.....                      | 63 |
| Bảng 3.19. Liên quan nồng độ OPG, PTH với tăng PSV của ĐMC ở nhóm bệnh nhân.....                           | 63 |
| Bảng 3.20. Liên quan nồng độ OPG, PTH với tăng EDV của ĐMC ở nhóm bệnh nhân.....                           | 64 |
| Bảng 3.21. Liên quan nồng độ OPG, PTH với tăng RI của ĐMC ở nhóm bệnh nhân.....                            | 64 |
| Bảng 3.22. Liên quan các chỉ số hình thái, huyết động ĐMC với tuổi (n=150).....                            | 65 |
| Bảng 3.23. Liên quan nồng độ OPG, PTH với tuổi .....                                                       | 66 |
| Bảng 3.24. Liên quan các chỉ số hình thái, huyết động ĐMC với giới .....                                   | 66 |
| Bảng 3.25. Liên quan nồng độ OPG, PTH với giới .....                                                       | 67 |
| Bảng 3.26. Liên quan các chỉ số hình thái, huyết động ĐMC với thừa cân béo phì ....                        | 67 |
| Bảng 3.27. Liên quan nồng độ OPG, PTH với thừa cân, béo phì.....                                           | 68 |
| Bảng 3.28. Tương quan giữa chỉ số BMI và IMT, đường kính ĐM, PSV, EDV, RI, OPG và PTH (n=150).....         | 68 |
| Bảng 3.29. Liên quan các chỉ số hình thái, huyết động ĐMC với tình trạng ĐTĐ ....                          | 69 |
| Bảng 3.30. Liên quan nồng độ OPG, PTH với ĐTĐ .....                                                        | 70 |
| Bảng 3.31. Liên quan các chỉ số hình thái, huyết động ĐMC với THA.....                                     | 70 |
| Bảng 3.32. Liên quan nồng độ OPG, PTH với THA .....                                                        | 71 |
| Bảng 3.33. Liên quan các chỉ số hình thái, huyết động ĐMC với RLLP máu .....                               | 71 |
| Bảng 3.34. Liên quan nồng độ OPG, PTH với RLLP máu.....                                                    | 72 |
| Bảng 3.35. Liên quan các chỉ số hình thái, huyết động ĐMC với giảm albumin máu...                          | 72 |
| Bảng 3.36. Liên quan nồng độ OPG, PTH với giảm albumin .....                                               | 73 |
| Bảng 3.37. Tương quan giữa nồng độ albumin với IMT, đường kính ĐM, PSV, EDV, RI, OPG và PTH (n=150).....   | 73 |
| Bảng 3.38. Liên quan các chỉ số hình thái, huyết động ĐMC với thời gian lọc máu .....                      | 75 |
| Bảng 3.39. Liên quan nồng độ OPG, PTH với thời gian lọc máu .....                                          | 76 |
| Bảng 3.40. Tương quan giữa thời gian lọc máu với IMT, đường kính ĐM, PSV, EDV, RI, OPG và PTH (n=150)..... | 76 |
| Bảng 3.41. Liên quan các chỉ số hình thái, huyết động ĐMC với chức năng thận tồn dư.....                   | 80 |

|                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Bảng 3.42. Liên quan nồng độ OPG, PTH với chức năng thận tồn dư .....                                                  | 81  |
| Bảng 3.43. Hồi quy logistic các yếu tố tiên lượng xơ vữa ĐMC .....                                                     | 81  |
| Bảng 3.44. Hồi quy logistic các yếu tố tiên lượng tăng PTH .....                                                       | 82  |
| Bảng 3.45. Hồi quy logistic các yếu tố tiên lượng tăng OPG.....                                                        | 83  |
| Bảng 4.1. So sánh kết quả nghiên cứu về độ dày lớp nội trung mạc của ĐM cảnh<br>trên siêu âm giữa các nghiên cứu ..... | 94  |
| Bảng 4.2. So sánh kết quả nghiên cứu về nồng độ OPG huyết tương giữa các<br>nghiên cứu .....                           | 101 |

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

|                                                                      | <i>Trang</i> |
|----------------------------------------------------------------------|--------------|
| Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ thiếu máu nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n=150) ..... | 54           |
| Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ bệnh nhân có IMT dày (n=150) .....                | 56           |
| Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ BN có giảm đường kính ĐMC.....                    | 57           |
| Biểu đồ 3.4. Tương quan giữa IMT với PSV .....                       | 59           |
| Biểu đồ 3.5. Tương quan giữa IMT với EDV.....                        | 59           |
| Biểu đồ 3.6. Tương quan giữa IMT với ĐKĐM .....                      | 60           |
| Biểu đồ 3.7. Tương quan giữa BMI với IMT .....                       | 69           |
| Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa Albumin với IMT .....                   | 74           |
| Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa Albumin với ĐKĐM.....                   | 74           |
| Biểu đồ 3.10. Tương quan giữa thời gian lọc máu và IMT .....         | 77           |
| Biểu đồ 3.11. Tương quan giữa thời gian lọc máu và ĐKĐM .....        | 77           |
| Biểu đồ 3.12. Tương quan giữa thời gian lọc máu và PSV .....         | 78           |
| Biểu đồ 3.13. Tương quan giữa thời gian lọc máu và EDV .....         | 78           |
| Biểu đồ 3.14. Tương quan giữa thời gian lọc máu và RI .....          | 79           |
| Biểu đồ 3.15. Tương quan giữa thời gian lọc máu và PTH.....          | 79           |

## DANH MỤC CÁC HÌNH

### *Trang*

|                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Hình 1.1. Liên quan osteoprotegerin với PTH trong quá trình vữa xơ và canxi hoá mạch máu.....                  | 13 |
| Hình 1.2. Liên quan PTH với quá trình vữa xơ và canxi hoá động mạch.....                                       | 18 |
| Hình 1.3. Dòng chảy lớp và cửa sổ phễu trên phễu Doppler.....                                                  | 20 |
| Hình 1.4. Phễu Doppler bình thường của động mạch cảnh chung, động mạch cảnh trong và động mạch cảnh ngoài..... | 21 |
| Hình 1.5. Doppler màu bình thường của động mạch cảnh chung.....                                                | 21 |
| Hình 1.6. Đánh giá mức độ hẹp lòng mạch.....                                                                   | 23 |
| Hình 2.1. Tư thế siêu âm động mạch cảnh.....                                                                   | 43 |
| Hình 2.2. Cấu trúc động mạch cảnh chung trên siêu âm 2D.....                                                   |    |
| Hình 2.3. Doppler màu hẹp động mạch cảnh chung.....                                                            | 44 |
| Hình 2.4. Khảo sát PSV và EDV trên siêu âm Doppler.....                                                        | 45 |

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy thận mạn tính là hậu quả cuối cùng của các bệnh lý thận tiết niệu mạn tính và các bệnh khác ngoài thận như tăng huyết áp, đái tháo đường. Tỷ lệ bệnh nhân suy thận mạn tính ngày càng gia tăng trên thế giới cũng như tại Việt nam do sự gia tăng các bệnh lý gây tổn thương nhu mô thận [112], [126]. Bệnh nhân suy thận mạn tính cần được điều trị thay thế thận suy bằng lọc máu hoặc ghép thận khi mức lọc cầu thận  $< 15$  ml/phút.

Canxi hoá mạch máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính là một quá trình diễn biến âm thầm, bắt đầu bằng quá trình suy chức năng nội mạc mạch máu, xơ thành mạch máu, chuyển dạng tế bào từ tế bào cơ trơn (thành phần chủ yếu thành mạch máu) thành tế bào trung mô, có khả năng hình thành xương. Quá trình chuyển dạng tế bào này được sự tác động của các cytokine sinh ra trong quá trình chết theo chương trình của tế bào (apoptosis), các yếu tố nguy cơ như tăng ure, canxi, phospho, vitamin D hoạt động, homocysteine... Osteoprotegerin (OPG) là một protein tham gia vào quá trình chuyển hoá xương, có vai trò điều chỉnh canxi hoá mạch máu. Nhiều nghiên cứu cho thấy OPG thường tăng lên ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính và liên quan đến canxi hoá mạch máu, cũng như là yếu tố tiên lượng tử vong ở bệnh nhân suy thận mạn có nồng độ OPG cao, với bệnh nhân ghép thận nồng độ OPG sẽ giảm [33], [72], [85]. Xơ vữa và canxi hoá mạch máu là một trong những biểu hiện thường gặp ở bệnh nhân suy thận mạn tính đặc biệt những bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ [50], [128]. Có nhiều yếu tố liên quan đến xơ vữa và canxi hoá mạch máu bao gồm: rối loạn lipid máu, rối loạn chuyển hoá canxi, phospho liên quan đến hormon tuyến cận giáp (Parathyroid hormone - PTH) và cường chức năng tuyến cận giáp. Bên cạnh đó hiện tượng viêm hệ thống là yếu tố tham gia và thúc đẩy cơ chế bệnh sinh của canxi hoá mạch máu [70], [110].

Bệnh nhân lọc máu chu kỳ có nhiều yếu tố nguy cơ gây canxi hoá mạch máu bao gồm tuổi cao, đái tháo đường, tăng canxi, phospho, tăng PTH, chế độ ăn nhiều canxi, viêm mạn tính và đặc biệt thời gian lọc máu kéo dài. Khi động mạch bị canxi hoá gây

hiện tượng hẹp lòng động mạch, mạch dễ bóc tách [40], [62], [110]. Tử vong ở người bệnh lọc máu chu kỳ thường do các biến cố tim mạch bao gồm: nhồi máu cơ tim do xơ vữa hẹp tắc động mạch vành, đột quy não do vỡ hoặc hẹp tắc động mạch não...Để nâng cao chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống còn cho người bệnh lọc máu chu kỳ, kiểm soát các yếu tố nguy cơ tim mạch, cũng như hạn chế biến cố tim mạch là một vấn đề quan trọng cần quan tâm, hiểu rõ.

Ở Việt Nam, có một số nghiên cứu về biến đổi một số chỉ số hình thái, huyết động của ĐM cảnh ở bệnh nhân suy thận mạn tính chưa lọc máu, tuy nhiên nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ osteoprotegerin, hormone tuyến cận giáp trong huyết tương với tổn thương ĐM cảnh ở bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ và một số yếu tố liên quan với tổn thương động mạch cảnh còn chưa có nhiều. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài “**Nghiên cứu nồng độ osteoprotegerin, parathyroid hormone huyết tương, tổn thương động mạch cảnh và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ**” nhằm các mục tiêu sau:

#### **Mục tiêu tổng quát:**

Nghiên cứu xác định nồng độ của OPG, parathyroid hormone huyết tương, tổn thương động mạch cảnh cũng như mối liên quan giữa OPG, PTH với tổn thương ĐM cảnh với một số đặc điểm bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ. Từ kết quả của đề tài góp phần làm rõ mối liên quan giữa nồng độ OPG, PTH huyết tương với một số thay đổi hình thái, huyết động của ĐM cảnh ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

#### **Mục tiêu cụ thể:**

1. *Khảo sát nồng độ osteoprotegerin, parathyroid hormone, một số chỉ số hình thái và huyết động của động mạch cảnh bằng siêu âm Doppler ở bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ.*

2. *Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ osteoprotegerin, parathyroid hormone huyết tương, một số chỉ số hình thái và huyết động của động mạch cảnh với một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ.*



## Chương 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. ĐIỀU TRỊ BỆNH THẬN MẠN TÍNH GIAI ĐOẠN CUỐI BẰNG THẬN NHÂN TẠO

##### 1.1.1. Khái niệm về bệnh thận mạn tính và suy thận mạn tính

\* *Bệnh thận mạn tính (Chronic Kidney Disease – CKD):*

Theo KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) của Hội thận học Hoa Kỳ - 2012 [65], bệnh thận được coi là mạn tính khi có 1 trong 2 tiêu chuẩn sau:

(1) Tổn thương thận kéo dài  $\geq 3$  tháng dẫn đến sự thay đổi về cấu trúc và chức năng thận. Những rối loạn này có thể làm giảm hoặc không làm giảm mức lọc cầu thận (MLCT), được thể hiện ở các tổn thương về mô bệnh học, biến đổi về sinh hóa máu, nước tiểu hoặc hình thái của thận qua chẩn đoán hình ảnh.

(2) Mức lọc cầu thận (Glomerular Filtration Rate - GFR) giảm  $< 60$  ml/phút/1.73 m<sup>2</sup> liên tục trên 3 tháng, có thể có tổn thương cấu trúc thận đi kèm hoặc không.

\* *Suy thận mạn tính (Chronic Renal Failure – CRF):* là một Hội chứng lâm sàng và sinh hóa tiến triển mạn tính qua nhiều năm tháng, hậu quả của xơ hóa các nephron chức năng, gây giảm sút từ từ mức lọc cầu thận, thận không còn đủ khả năng duy trì tốt sự cân bằng của nội môi dẫn đến hàng loạt các biến loạn về lâm sàng và sinh hóa các cơ quan trong cơ thể.

**Bảng 1.1.** Phân chia giai đoạn bệnh thận mạn tính theo Hội thận học Hoa Kỳ năm 2012

| Giai đoạn | Đặc điểm                                          | MLCT<br>(ml/phút/1,73 m <sup>2</sup> ) |
|-----------|---------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 1         | Thận có tổn thương với MLCT bình thường hoặc tăng | 90 - 130                               |
| 2         | Chức năng thận giảm nhẹ                           | 60 - 89                                |
| 3a        | Chức năng thận giảm nhẹ đến trung bình            | 45 - 59                                |
| 3b        | Chức năng thận giảm trung bình đến nặng           | 30 - 44                                |
| 4         | Chức năng thận giảm nặng                          | 15 - 29                                |
| 5         | Chức năng thận giảm rất nặng                      | $< 15$                                 |

Khái niệm bệnh thận mạn tính đã bao hàm cả suy thận mạn. Suy thận mạn tương ứng với bệnh thận mạn giai đoạn 3-5 (MLCT < 60 ml/phút).

\* *Bệnh thận giai đoạn cuối (End Stage Renal Disease - ESRD)*: hay bệnh thận mạn tính giai đoạn cuối là giai đoạn nặng nhất của bệnh thận mạn. Suy thận mạn giai đoạn cuối tương ứng với bệnh thận mạn tính giai đoạn 5 (mức lọc cầu thận < 15 ml/phút hoặc bệnh nhân lọc máu) [65]

### **1.1.2. Thận nhân tạo chu kỳ và một số biến chứng tim mạch**

#### **1.1.2.1. Thận nhân tạo chu kỳ**

Điều trị bệnh nhân bệnh thận mạn tính giai đoạn cuối bằng thận nhân tạo chu kỳ là một phương pháp điều trị phổ biến. Tất cả các bệnh nhân có MLCT < 15 ml/phút đều có thể áp dụng phương pháp này.

Thận nhân tạo chu kỳ (Lọc máu ngoài cơ thể) là quá trình lọc máu diễn ra ở ngoài cơ thể bằng máy lọc máu để lấy ra khỏi máu các sản phẩm cặn bã và nước dư thừa, dựa trên hai cơ chế cơ bản là khuếch tán và siêu lọc [24], [28]. Để tiến hành lọc máu ngoài cơ thể, người ta phải thiết lập hệ thống tuần hoàn ngoài cơ thể gồm đường dẫn máu ra khỏi cơ thể đến bộ lọc (đường động mạch), máu qua bộ lọc nhân tạo, đường dẫn máu từ bộ lọc trở lại cơ thể (đường tĩnh mạch)...

Với các bệnh nhân lọc máu chu kỳ, mỗi tuần cần lọc 12 giờ, thường chia làm 3 buổi, mỗi buổi lọc 4 giờ, màng lọc high flux. Phương pháp lọc máu chỉ thay thế được một phần chức năng đào thải các sản phẩm cặn của chuyển hoá, nước dư thừa và lập lại cân bằng điện giải, cân bằng kiềm toan, không thay thế được cho các chức năng nội tiết của thận. Do đó vẫn phải kết hợp với phương pháp điều trị bảo tồn. Lọc máu bằng kỹ thuật thận nhân tạo được áp dụng rộng rãi trên các bệnh nhân suy thận mạn tính, loại trừ khi bệnh nhân có bệnh tim mạch nặng như: truy tim mạch, nhồi máu cơ tim, rối loạn nhịp tim nặng, suy tim nặng; đang trong tình trạng sốc; rối loạn đông máu - chảy máu...

\* *Đánh giá hiệu quả lọc máu tốt qua lâm sàng:*

Sự phục hồi lại sức khỏe tối đa cho các bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối điều trị lọc máu chu kỳ được coi là chất lượng lọc máu hay lọc máu tối ưu. Mục đích của lọc máu tối ưu là kéo dài tuổi thọ và mang lại chất lượng cuộc sống cho

bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối gần giống với người bình thường. Có thể chia làm 2 nhóm tiêu chuẩn của lọc máu tối ưu:

- Cải thiện chất lượng cuộc sống: đây được coi là tiêu chuẩn quan trọng nhất, tuy nhiên đây lại là vấn đề khó đánh giá chính xác. Sự hồi phục lại cuộc sống gia đình, xã hội và nghề nghiệp cho bệnh nhân được coi là những tiêu chuẩn xác thực.

- Tăng tuổi thọ của bệnh nhân
- Không có triệu chứng lâm sàng của hội chứng Ure máu cao.
- Huyết áp ổn định.
- Không có triệu chứng thiếu máu.
- Khôi phục lại cân bằng nước điện giải và cân bằng kiềm toan.
- Giữ được cân bằng phospho-canxi.
- Bệnh nhân không bị suy dinh dưỡng.
- Không chế bệnh lý B2Microglobulin.

*\* Các thông số đánh giá lọc máu tốt qua các thông số [16], [17], [28], [45]:*

- **Khái niệm Kt/V ure:** Hay còn gọi là độ thanh thải từng phần Ure.

Bệnh nhân lọc máu chu kỳ có nồng độ ure máu thay đổi theo qui luật: giảm nhanh trong buổi lọc máu sau đó nồng độ ure tăng dần giữa hai kỳ lọc. Có sự liên quan giữa nồng độ ure máu ở cuối buổi lọc (ký hiệu là Ct) và nồng độ Ure máu ở đầu buổi lọc (ký hiệu là Co) theo công thức:

$$C_t = C_o \times e^{(-Kt/V)}$$

Với K: là độ thanh thải Ure của màng lọc

t: là thời gian lọc máu

V: là thể tích khuếch tán của Ure

e = 2,718

Từ công thức trên người ta tính được Kt/V ure như sau:

$$Kt/V = \ln(C_o/C_t)$$

Đây là công thức có thể tính toán được Kt/V ure mà chỉ cần dựa vào Co và Ct, không cần biết t, K, V.

Ngoài ra còn có nhiều công thức khác để tính Kt/V, trong đó có công thức của Daugirdas II là hay được sử dụng [45]:

$$Kt/V = -\ln((Ct/Co) - 0,008 \times t) + (4-3,5 \times (Ct/Co)) \times (Uf/W)$$

Với Uf: thể tích siêu lọc tính bằng lít (hoặc Kg)

W: là trọng lượng bệnh nhân sau lọc tính bằng Kg.

Công thức này tính Kt/V dựa trên cơ sở của lượng Ure lấy ra khỏi cơ thể bằng cả cơ chế thẩm thấu qua màng lọc và cả bằng cơ chế siêu lọc.

Cuộc lọc máu tốt khi  $Kt/V > 1,4$ , cuộc lọc máu đạt yêu cầu khi  $Kt/V > 1,2$ .

**+ Tỷ lệ giảm Ure sau cuộc lọc - URR (Urea Reduction Ratio):**

Là tỉ lệ % ure máu giảm được sau buổi lọc máu so với ure máu trước buổi lọc.

$$URR = (Co - Ct) / Co \%$$

URR cho phép ước lượng phần ure đã được lấy ra khỏi cơ thể trong một buổi lọc máu. Chỉ số này được sử dụng rộng rãi ở các trung tâm lọc máu trên toàn thế giới để đánh giá hiệu quả của buổi lọc máu đối với bệnh nhân. Việc tính toán Kt/V và URR bằng cách sử dụng công thức toán phụ thuộc rất nhiều vào độ chính xác của kết quả nồng độ ure máu trước và sau lọc đặc biệt là nồng độ ure máu sau lọc thường thấp hơn nồng độ ure máu thực tế.

URR đạt yêu cầu  $> 0,65$ , tức hiệu quả giảm nồng độ ure sau cuộc lọc  $> 65\%$ .

#### **1.1.2.2. Một số biến chứng tim mạch ở bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ**

Suy thận mạn tính tiến triển kéo dài, gây nhiều biến chứng nặng về tim mạch, huyết học, hô hấp, tiêu hóa, chuyển hóa, rối loạn nước điện giải, thăng bằng kiềm toan, rối loạn chuyển hóa canxi phospho và nhiều biến chứng khác [5], [12], [25], [126], [128]. Trong số đó, biến chứng tim mạch ngày càng gia tăng và là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tăng tỷ lệ bệnh phổi hợp và tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân STM. Thận nhân tạo chu kỳ là phương pháp lọc sạch được các chất độc tích tụ do quá trình suy thận gây nên và siêu lọc rút nước ra khỏi cơ thể để bệnh nhân không quá tải thể tích. Quá trình lọc máu tốt sẽ nâng cao hiệu quả kiểm soát huyết áp, điều trị thiếu máu cũng như giảm tỷ lệ bệnh xương.

Ở các bệnh nhân được lọc máu, tỷ lệ tử vong do bệnh lý tim mạch là 50% và 30% phải nhập viện. Phát hiện và đánh giá đúng tình trạng tim mạch và các yếu tố nguy cơ có vai trò quan trọng trong phòng ngừa, điều trị và kéo dài cuộc sống cho người bệnh. Biến chứng trên hệ tim mạch rất đa dạng, bởi nhiều yếu tố

nguy cơ, gây tổn thương các cơ quan đích khác nhau bao gồm các biến chứng chính sau [43], [49], [54], [59]:

\* *Tăng huyết áp*: Tăng huyết áp (THA) gặp ở khoảng 80%- 90% các bệnh nhân suy thận mạn tính giai đoạn cuối [22], trong đó thường gặp cả THA tâm thu và tâm trương, THA tâm thu đơn độc hoặc THA tâm thu nổi trội hơn THA tâm trương. Nhiều yếu tố góp phần gây THA trong suy thận mạn tính, bao gồm giữ muối và nước, tăng hoạt tính của hệ thống renin-angiotensin. Khả năng bài tiết muối của thận bị giảm sút khi có suy thận, mặc dù đã có sự thích nghi về chức năng bài tiết của ống thận. THA thường xuất hiện trong tình trạng giữ muối nước mạn tính, hoặc do tăng lượng muối trong khẩu phần ăn. THA thường được cải thiện tốt sau lọc máu rút đi khối lượng dịch thừa. Sự tăng bài tiết các renin là do thiếu máu cận cầu thận, nhưng cũng có thể do sự mất điều hòa, tăng sản xuất renin do giữ muối nước. Các yếu tố khác cũng góp phần gây THA trong suy thận như hệ thần kinh phụ thuộc catecholamine, hormone chống bài niệu, rối loạn điều hòa hệ thống prostaglandin, các kinin, yếu tố lợi niệu tâm nhĩ. THA ở bệnh nhân thận nhân tạo tính sẽ gây các biến chứng nặng ở tim, não, mắt... làm tăng tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân này. Việc kiểm soát dịch không tốt gây quá tải thể tích; thiếu máu nặng cũng như vôi hoá và canxi hoá mạch máu là những yếu tố gây THA khó kiểm soát hơn.

\* *Bệnh lý cơ tim và bệnh mạch vành*: Tổn thương cơ tim là hậu quả của cả hai gánh nặng: áp lực và thể tích. Tăng huyết áp là nguyên nhân quan trọng nhất, là yếu tố gây tăng áp lực lên thất trái và dẫn tới phì đại thất trái hướng tâm do phì đại các tế bào cơ tim. Suy thận mạn tính điển hình gây bệnh cơ tim do quá tải, vì thất trái chịu hậu quả của tăng gánh áp lực và thể tích [79], [106], [110], [131], [136]. Tình trạng này gây xơ hóa và chết các tế bào cơ tim, giảm mật độ mao mạch và giảm tưới máu cơ tim. Hẹp động mạch vành, cường cận giáp, suy dinh dưỡng và các rối loạn khác do tăng ure máu góp phần làm tăng chết tế bào cơ tim.

Bệnh thiếu máu cơ tim cục bộ thường là hậu quả của hẹp các động mạch vành. Các yếu tố nguy cơ tim mạch kinh điển: tuổi, giới, THA, rối loạn lipid

máu, tiểu đường, thuốc lá và phì đại thất trái góp phần gia tăng biến chứng này. Ở các bệnh nhân thận nhân tạo, 27% số bệnh nhân có các triệu chứng thiếu máu cơ tim không phải do bệnh xơ vữa động mạch gây nên, mà là do hậu quả của các yếu tố như: bệnh cơ tim do suy thận, bệnh lý các động mạch vành nhỏ (do tăng huyết áp, tiểu đường và lắng đọng canxi phospho), giảm mật độ mao mạch và rối loạn chuyển hóa tế bào cơ tim. Như vậy, ở các bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ, hẹp động mạch vành là do hậu quả của các yếu tố nguy cơ kinh điển phối hợp với các biến chứng chuyển hóa đặc biệt chuyển hoá canxi phospho do suy thận gây nên [110], [128].

\* *Bệnh lý mạch máu:* Ở bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ, có nhiều yếu tố liên quan đến tổn thương mạch máu [18], [19]. Những rối loạn ngay từ khi bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính như: THA, rối loạn lipid máu, viêm...là khởi đầu cho quá trình tổn thương mạch máu. Quá trình lọc máu chu kỳ, còn nhiều yếu tố khác ảnh hưởng, liên quan đến tổn thương mạch máu trong đó phải kể đến chất lượng cuộc lọc máu. Hậu quả, quá trình tổn thương mạch máu thường bắt đầu bằng xơ vữa mạch máu, canxi hoá mạch máu, cứng mạch, có thể tắc mạch...Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, quá trình động mạch hoá tĩnh mạch ở những cầu nối thông động tĩnh mạch cũng góp phần làm tổn thương mạch máu nặng nề hơn. Nhiều nghiên cứu cho thấy, tổn thương mạch máu ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ là tổn thương hệ thống tất cả các mạch máu trong cơ thể.

## **1.2. CÁC DẤU ẤN ĐÁNH GIÁ RỐI LOẠN SINH HỌC Ở BỆNH NHÂN LỌC MÁU CHU KỲ**

### **1.2.1. Vai trò các dấu ấn sinh học đánh giá một số rối loạn bệnh nhân lọc máu chu kỳ**

Có nhiều yếu tố giúp đánh giá tình trạng bệnh nhân lọc máu chu kỳ, trong đó có các dấu ấn sinh học, để làm rõ cơ chế sinh học phân tử liên quan đến một số rối loạn ở bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ liên quan đến quá trình xơ vữa động mạch.

**Bảng 1.2.** Một số dấu ấn đánh giá một số vấn đề cơ bản của kết quả lọc máu [42]

| <b>Dấu ấn sinh học</b>                                                                                                                                                                                  | <b>Cơ chế và các rối loạn</b>                                                                                                                                                                                                                              | <b>Liệu pháp can thiệp</b>                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Đánh giá dinh dưỡng:</b> albumin, prealbumin, cholesterol, transferin, creatinine, bicarbonate, leptin, visfatin, adiponectine, thyroid hormones, CRP, IL-6, TNF-alpha, amyloid A, lymphocyte count. | Phức tạp, không được xác định rõ. Có thể bao gồm các hiệu ứng qua trung gian thông qua khối lượng cơ và mỡ thấp hơn, suy giảm miễn dịch, kháng insulin và chức năng tiêu hóa bất thường. Hầu hết các dấu ấn sinh học không liên quan đến cơ chế hoạt động. | - Bổ sung dinh dưỡng qua đường uống hoặc đường tiêm.<br>- Liệu pháp đồng hóa với hormone tăng trưởng của người hoặc testosterone<br>- Lọc máu tốt hàng ngày |
| <b>Dấu ấn viêm:</b> CRP, IL-6, TNF-alpha, amyloid A...                                                                                                                                                  | Xơ vữa động mạch nặng lên, rối loạn chức năng nội mô và stress oxy hóa.                                                                                                                                                                                    | Một số nghiên cứu rõ ràng về tác dụng chống viêm của các thuốc: Etanercept, thiazolidinediones, statin, sevelamer, hydrochloride                            |
| <b>Dấu ấn rối loạn khoáng xương:</b> canxi, phospho, PTH, 25(OH), 1,25(OH) <sub>2</sub> , vitamin D, OPG, osteopontin, FGF23...                                                                         | Vôi hóa mạch máu.<br>Các bất thường về tim mạch, chuyển hóa, huyết học và miễn dịch liên quan đến chuyển hóa vitamin D và tăng PTH                                                                                                                         | Chất kết dính photphat.<br>Điều trị cường cận giáp thứ phát bằng liệu pháp dựa trên vitamin D và chất nhạy cảm thụ thể canxi.                               |
| Kali máu                                                                                                                                                                                                | Rối loạn nhịp tim                                                                                                                                                                                                                                          | Điều trị thay thế thận ở bệnh nhân chạy thận.<br>Sử dụng thuốc ảnh hưởng đến bài tiết kali thận và ngoài thận và phân phối tế bào.                          |

|                                                                            |                                                                                                                                                             |                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Bicarbonate                                                                | Yếu cơ, giảm tổng hợp albumin, suy giảm chức năng tim, tích tụ microglobulin beta-2, viêm mạn tính và rối loạn hormone tăng trưởng và chức năng tuyến giáp. | Thay thế bicarbonate thông qua bổ sung bằng đường uống và/hoặc tiêm |
| <b>Dấu ấn liên quan chuyển hoá glucose:</b> glucose máu, HbA1C, albumin... | Cơ chế hoạt động phức tạp liên quan đến các cơ chế vi mạch và mạch máu, thần kinh và miễn dịch.                                                             | Sử dụng các liệu pháp làm hạ glucose máu                            |

### **1.2.2. Biến đổi nồng độ parathyroid hormone, Osteoprotegerin huyết tương và quá trình xơ vữa mạch máu**

#### **1.2.2.1. Vai trò của parathyroid hormone, Osteoprotegerin huyết tương trong quá trình xơ vữa và canxi hoá mạch máu**

*\* Một số vấn đề cơ bản về osteoprotegerin:*

Osteoprotegerin (OPG) là 1 protein ở người, mã hoá bởi gen TNFRSF11B, được biết đến với tên khác là yếu tố ức chế quá trình huỷ cốt bào, có trọng lượng phân tử 60 kDa, gồm 401 axit amin, có vai trò trong quá trình chuyển hóa xương liên quan đến quá trình sửa chữa xương. Nó có vai trò trong sự phát triển và hoạt hóa các hủy cốt bào, trong phản ứng viêm và mất xương. Ngoài vai trò của nó trong phản ứng viêm và mất xương, OPG xuất hiện để điều chỉnh nồng độ canxi trong mô xương. RANK (receptor activator of NF – KB = chất hoạt hóa thụ thể của NF – KB). Phôi tử của RANK có tác dụng cảm ứng hiện tượng tiêu xương. Chất osteoprotegerin (OPG) là một protein, thuộc họ các thụ thể của yếu tố hoại tử khối u (TNF) có khả năng ngăn chặn tác dụng trên của phôi tử của RANK invitro cũng như in vivo [37], [66], [71], [107].

OPG được tiết ra ở một số mô, đặc biệt là ở các tế bào tiền tạo cốt bào, nó được xem như yếu tố bảo vệ xương. Dùng một liều đơn nhất OPG là 3mg/kg, tiêm



dưới da cho những phụ nữ sau mãn kinh, đã làm giảm 80% một chất chỉ thị của quá trình tiêu xương, là chất NTX. Tuy nhiên, sau khi tiêm 3 tháng, mức độ tiêu xương lại trở lại như cũ do hình thành trong cơ thể chất kháng thể kháng OPG. Sự hình thành kháng thể kháng OPG đã hạn chế việc ứng dụng OPG trong điều trị. Khi nồng độ OPG tăng lên trong máu, thể hiện quá trình tăng tạo xương, canxi hoá tổ chức [68], [72], [74].

OPG còn được xem như yếu tố điều hoà viêm, tăng quá trình tự miễn, quá trình biệt hoá và sống sót của tế bào. Gần đây, nhiều nghiên cứu cho rằng OPG là một yếu tố liên quan giữa xương và bệnh lý tim mạch, đặc biệt xơ cứng mạch, nó cũng liên quan với các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường và bệnh nhân bệnh thận mạn tính [108], [116], [117], [122].

*\* Vai trò của parathyroid hormone trong rối loạn chuyển hoá canxi, phospho và hiện tượng canxi hoá mạch máu, cứng mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.*

+ Một số đặc điểm của parathyroid hormone:

Parathyroid hormone (PTH) được tổng hợp tại tế bào chính của tuyến cận giáp, là một chuỗi Polypeptid đơn gồm 84 acid amin, có 2 đầu tận cùng: đầu tận cùng Amino và đầu tận cùng Carboxyl. Trọng lượng phân tử là 9500 Daltons. PTH được chứa trong các hạt dự trữ trong bào tương tế bào tuyến cận giáp và chỉ được dự trữ cho sự bài tiết tối đa là 1,5 giờ. PTH sẽ được giải phóng đáp ứng nhanh chóng với tình trạng hạ Canxi máu, hoặc sẽ được thoái hoá ngay tại tế bào khoảng 20 phút sau khi PTH được tổng hợp. Vì vậy, PTH cần được tổng hợp và bài tiết liên tục. Nồng độ bình thường của PTH toàn phần trong huyết tương là 10-55 ng/l hay 1-5 pmol/l. Yếu tố chính kích thích bài tiết PTH là Canxi máu. Tăng bài tiết PTH khi Ca máu giảm, và giảm bài tiết PTH khi Canxi máu tăng [120], [123].

+ Vai trò của PTH trong điều hòa nồng độ canxi và phospho máu.

PTH kích thích quá trình phân hủy xương, giải phóng Canxi từ xương vào máu làm tăng hấp thu Canxi và Phospho ở ruột do kích thích sản sinh Calcitriol do đó PTH làm tăng nồng độ Canxi máu. Khi nồng độ PTH tăng, thì nồng độ Canxi máu tăng, nồng độ Phospho máu giảm và ngược lại, khi nồng độ PTH giảm thì nồng độ Canxi máu giảm và Phospho sẽ tăng [8], [13], [15], [39]. Hậu quả làm tăng tái

hấp thu Canxi tại ống lượn xa và làm giảm tái hấp thu Phospho tại ống thận. Làm tăng số lượng và hoạt động của tạo cốt bào do đó làm tăng sự tạo xương.

+ Mối liên quan giữa Canxi, Phospho, PTH và bệnh xương ở bệnh thận mạn tính

Rối loạn chuyển hóa khoáng chất và bệnh xương là những biến chứng phổ biến ở bệnh nhân bệnh cầu thận mạn tính, và là yếu tố nguy cơ góp phần làm tăng tỷ lệ tử vong cho bệnh nhân, với đặc trưng là sự mất cân bằng về nồng độ PTH, Canxi, Phospho huyết tương, và sự biến đổi về xương, đó là: sự thay đổi về cấu trúc xương, sự mất chất khoáng, về thể tích xương, chiều dài cũng như độ vững chắc của xương [41], [139], [140].

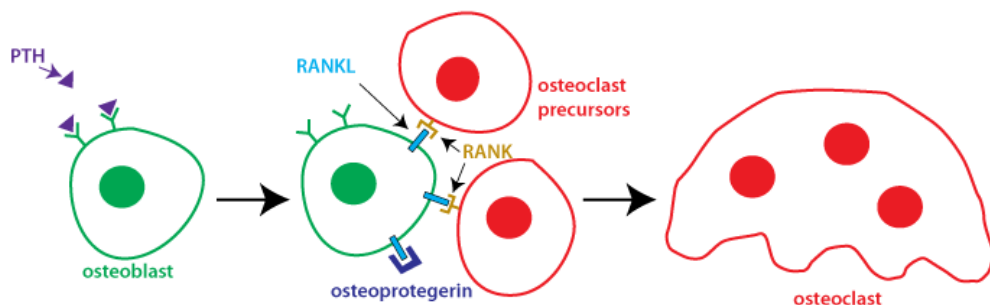
Ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn, thận không bài xuất đủ lượng Phospho cần bài xuất mà Phospho vẫn tiếp tục được hấp thu từ ruột, làm Phospho bị tích lũy trong cơ thể làm tăng Phospho máu. Vì Phospho và Canxi tạo thành một phức hệ, nên tăng Phospho máu sẽ làm giảm nồng độ Canxi máu, mặt khác tích lũy Phospho cũng làm giảm sản sinh calcitriol dẫn đến làm giảm hấp thu Canxi ở ruột và làm giảm Canxi máu [35], [78]. Khi Canxi máu giảm sẽ kích thích tuyến cận giáp giải phóng PTH, làm tăng giải phóng Canxi từ xương gây loạn dưỡng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn có suy thận. Loạn dưỡng xương là tổn thương xương chung của bệnh xương ở bệnh nhân thận [76], [81], [89].

Mặt khác tăng phospho là do giảm tổng hợp 1,25 dihydro- vitamin D và do sự giảm bài xuất phospho từ thận. Đặc biệt tăng phospho gặp hầu hết trong các bệnh nhân bệnh thận mạn có suy thận giai đoạn 3, ít khi có tăng Phospho trước khi mức lọc cầu thận xuống dưới mức 30-40ml/phút. Tăng Phospho máu có thể trực tiếp dẫn đến làm giảm nồng độ Canxi huyết tương, có thể làm cản trở đến khả năng sản xuất 1,25- hydroxyvitamin D, do làm giảm hấp thu Canxi từ ruột và vì vậy làm giảm Canxi huyết tương, sự thay đổi này dẫn đến làm tăng tổng hợp và tăng tiết PTH, kích thích phân hủy Canxi, Phospho từ xương và sản xuất 1,25 dihydroxyvitamin D từ thận, những yếu tố này lại kích thích tuyến cận giáp tiếp tục tăng tiết PTH [129], [132], [139], [140].

*\* Vai trò của osteoprotegerin trong biến chứng tim mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ*

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã khẳng định, OPG là một cytokine, liên quan đến các biến cố tim mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, đặc biệt biến cố xơ cứng mạch [84], [96], [111], [137]. Canxi hoá mạch máu là vấn đề thường gặp ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Hiện tượng canxi hoá mạch máu thường gặp ở lớp nội trung mạc hoặc lớp áo giữa của thành mạch máu. Canxi hoá lớp nội trung mạc liên quan đến xơ cứng mạch máu, còn canxi hoá lớp áo giữa là một vòng xoắn bệnh của xơ cứng động mạch. Cả 2 hiện tượng này đều thường gặp ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính nói chung, bệnh nhân lọc máu nói riêng, trong đó xơ cứng ĐM có vai trò quan trọng trong cứng ĐM. Canxi hoá lớp nội trung mạc liên quan đến các yếu tố nguy cơ truyền thống như hút thuốc lá, rối loạn lipid máu...trước khi bắt đầu lọc máu trong khi canxi hoá lớp trung mạc lại liên quan đến thời gian lọc máu dài, rối loạn chuyển hoá canxi phospho...

Osteoprotegerin là một cytokine liên quan đến quá trình điều hoà chuyển hoá xương, vai trò quan trọng trong cứng mạch và đặc biệt kết hợp với rối loạn chuyển hoá xương trong sinh bệnh lý gây cứng ĐM ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính. OPG ức chế hoạt động của tiêu huỷ xương và chết tế bào theo chương trình. Ở bệnh nhân lọc máu nồng độ OPG là yếu tố đánh giá độc lập kết hợp với cứng mạch, có thể cho thấy tăng OPG có thể một phần giải thích liên quan đến canxi hoá mạch vành ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính. Nhiều nghiên cứu đã tìm thấy mối liên quan thuận giữa nồng độ OPG huyết tương với canxi hoá mạch máu ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.



**Hình 1.1.** Liên quan osteoprotegerin với PTH trong quá trình vữa xơ và canxi hoá mạch máu [137]

### **1.2.2.2. Đặc điểm bệnh nhân lọc máu liên quan đến quá trình xơ vữa và xơ cứng động mạch**

#### ***\* Tái cấu trúc mạch máu trong suy thận mạn tính***

Có hiện tượng tái cấu trúc lại động mạch của bệnh nhân STM thể hiện bằng giãn, phì đại lớp nội trung mạc của các động mạch lớn ở trung tâm, và phì đại thành mạch riêng biệt ở các động mạch ngoại vi [46], [47]. Ở các bệnh nhân này, sự tái cấu trúc mạch máu đi kèm với sự cứng động mạch do thay đổi đặc tính nội sinh của thành mạch chủ yếu ở các động mạch ít bị xơ vữa, như động mạch chi trên.

Các động mạch lớn như động mạch chủ hay động mạch cảnh gốc bị giãn hơn ở các bệnh nhân suy thận khi so sánh với nhóm chứng tương ứng theo tuổi và huyết áp. Giãn động mạch được phát hiện sớm khi bắt đầu lọc máu, gợi ý tái cấu trúc mạch xuất hiện sớm trong quá trình suy thận.

Kích thước của các động mạch lớn bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố. Ở bệnh nhân suy thận mạn tính, hiện tượng quá tải mạn tính của thể tích/ dòng chảy do thiếu máu, nổi động tĩnh mạch, ứ nước và muối tạo điều kiện cho tái cấu trúc động mạch [47], [60]. Độ dày lớp nội trung mạc của các động mạch loại chun tỷ lệ thuận với các thay đổi về đường kính, còn ở các động mạch loại cơ lại đặc trưng bởi sự phì đại thành mạch. Thay đổi nồng độ các chất được sản sinh từ quá trình suy thận gây ra đáp ứng phì đại động mạch, gọi là “bệnh lý mạch máu do tăng ure máu”.

Ở bệnh nhân suy thận mạn tính, phì đại động mạch thường đi kèm với các thay đổi đặc tính chun nội sinh của thành mạch từ đó tạo nên gánh nặng về áp lực. Sự biến đổi này tác động đến các động mạch chun và cơ, bao gồm cả các động mạch không có mảng xơ vữa như động mạch quay. Quan sát cả trên lâm sàng và xét nghiệm đều cho thấy có sự dày lớp nội mạc dạng sợi chun, tăng cơ chất ngoại bào và lượng canxi cao với tình trạng canxi hóa lớp trung mạc nhiều ở những bệnh nhân này.

Cuối cùng, hiện tượng rối loạn chức năng nội mạc lan tỏa ở bệnh nhân tăng urê máu cũng góp phần gây biến đổi động mạch ở bệnh nhân suy thận mạn. Thay đổi các động mạch lớn đi kèm với giảm giãn động mạch sau thiếu máu và giảm tốc độ tổng máu, gợi ý mối liên quan giữa sự thay đổi động mạch và rối loạn chức năng nội mô.

Hệ thống động mạch ở bệnh nhân suy thận mạn tính cũng trải qua quá trình tái cấu trúc tương tự như các thay đổi trong quá trình lão hoá, đặc trưng là sự giãn mạch, phì đại và cứng lên lan toả ở động mạch chủ và các động mạch lớn. Mặc dù các biến đổi động mạch ở bệnh nhân suy thận mạn tính liên quan tới quá trình lão hoá thì một số biểu hiện tái cấu trúc động mạch quan sát thấy ở bệnh nhân suy thận mạn tính lại khác biệt so với những biểu hiện của quá trình lão hoá tự nhiên.

Tái cấu trúc là một quá trình chủ động nhằm mục đích duy trì ổn định lực căng và/hoặc lực xé. Tái cấu trúc động mạch thường xuất hiện để đối phó với các biến đổi dài hạn của tình trạng huyết động một cách sinh lý, dưới sự tương tác giữa các yếu tố tăng trưởng, các cơ chất hoạt mạch và các chất trung gian gây viêm được sinh ra tại chỗ [52], [57], [74]. Hiện tượng tái cấu trúc động mạch ở các bệnh nhân suy thận mạn tính lại có những đặc trưng riêng.

+ Các thay đổi động mạch đi kèm với các biến đổi dòng chảy: Các biến động cấp tính về dòng chảy và lực xé làm thay đổi đường kính của động mạch thông qua hiện tượng giãn mạch phụ thuộc dòng chảy. Khi dòng máu tăng, lực xé cũng tăng gây ra các biến đổi về chức năng để thích nghi như tăng bán kính mạch máu với tác dụng phản hồi âm tính để đưa lực về bình thường. Điều này được thực hiện thông qua sự giải phóng NO (yếu tố giãn phụ thuộc nội mô), yếu tố tăng phân cực và giải phóng prostacyclin. Dòng máu tăng mạn tính sẽ dẫn đến tình trạng tăng trưởng mạch do nở rộng cấu trúc của khẩu kính động mạch sau khi các thành phần tế bào và ngoài tế bào của thành mạch được tổ chức lại. Các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy giảm dòng máu làm giảm đường kính động mạch và lớp trung mạc, còn việc tạo thông động tĩnh mạch và tăng dòng máu mạn tính dẫn đến tình trạng giãn động mạch. Ở bệnh nhân suy thận, người ta cũng quan sát thấy hiện tượng tương tự khi có nối thông động tĩnh mạch để lọc máu chu kỳ [18], [56]. Bên cạnh đó, các biểu hiện bệnh lý ở bệnh nhân suy thận mạn tính như thiếu máu, nối động-tĩnh mạch hoặc thừa dịch gây tình trạng tăng thể tích/ tăng gánh dòng chảy mạn tính trên toàn hệ thống, đi kèm với tăng dòng máu và tăng tốc độ dòng chảy hệ thống hoặc trong khu vực, tạo ra các điều kiện cho sự tái cấu trúc hệ thống động mạch. Hiện tượng động mạch nở rộng có thể được hạn chế nhờ rút bỏ đủ nước thừa trong quá trình lọc máu.

+ Các thay đổi động mạch đi kèm với tăng lực căng: Lực căng là yếu tố quyết định đối với cấu trúc mạch máu. Tăng lực căng mạn tính, chẳng hạn như trong THA, dẫn đến phì đại mạch máu kèm với tăng độ dày lớp nội trung mạc động mạch và giảm kích thước lòng mạch. Theo định luật Laplace lực căng thành mạch tỷ lệ thuận với bán kính động mạch và áp lực trong động mạch, tỷ lệ nghịch với độ dày thành mạch, do đó có tình trạng phì đại bù trừ cho tăng huyết áp hoặc bán kính để duy trì lực căng bình thường. Độ dày của lớp nội trung mạc của các động mạch lớn ở bệnh nhân suy thận mạn tính tăng cao hơn khi so sánh với những bệnh nhân không bị tăng ure máu. Cũng như ở người bình thường, bệnh nhân suy thận mạn tính có độ dày thành động mạch tăng theo tuổi, làm tăng áp lực và đường kính động mạch. Mức độ tăng độ dày thành mạch tỷ lệ với các biến đổi về đường kính. Tuy nhiên, cũng theo định luật này, khi huyết áp tăng, tỷ lệ giữa thành mạch/lòng mạch cũng phải tăng để đưa lực căng về bình thường. Điều này được quan sát thấy ở những người không tăng ure máu, nhưng không thấy ở những bệnh nhân suy thận mạn tính. Nguyên nhân gây ra sự khác nhau này còn chưa sáng tỏ. Có thể các động mạch dẫn máu có khả năng đáp ứng hạn chế với tình trạng tăng gánh hỗn hợp về dòng chảy và áp lực.

Hiện tượng này cũng được nhận thấy ở động mạch quay bên phía có thông động-tĩnh mạch ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối [18], [57]. Các đoạn tĩnh mạch nhân tạo phải chịu tác dụng của nhiều yếu tố cơ học riêng rẽ như sự kéo căng và các biến đổi về tốc độ dòng chảy. Các biến đổi dòng chảy ảnh hưởng đến sự dày lên của lớp nội mạc, còn sự dày lên của lớp trung mạc lại đáp ứng với các biến đổi về lực lên thành mạch. Sự dày lên của lớp nội mạc xuất hiện để đối phó với tốc độ dòng chảy thấp, còn sự dày lên của lớp trung mạc lại xuất hiện để đối phó với áp lực lên thành mạch tăng.

Ở bệnh nhân suy thận mạn tính, tăng độ dày lớp nội trung mạc thành động mạch đi kèm với giảm khả năng căng giãn của động mạch, tăng tốc độ lan truyền sóng mạch và sóng phản hồi trở về sớm, tăng áp lực đàn hồi cao hơn so với người không bị tăng ure máu có độ tuổi và huyết áp tương ứng. Giảm khả năng căng giãn động mạch dẫn đến phì đại thành động mạch [56], [67], [87], [88]. Trên thực

nghiệm người ta cũng nhận thấy có sự dày lên của lớp nội mạc có cấu trúc sợi đàn hồi, canxi hoá lớp đàn hồi và lắng đọng các chất nền khi có tăng ure máu.

*\* Quá trình canxi hóa mạch máu*

- **Rối loạn chức năng nội mạch máu:** Canxi hoá động mạch bắt đầu với sự rối loạn chức năng nội mạc mạch máu là một quá trình viêm chậm, thúc đẩy sự oxy hoá phân tử LDL-C, chất có khả năng thâm nhập vào thành mạch bị nuốt bởi đại thực bào, và hoạt hoá VCAM-1 cũng như các phân tử (ligand), cytokine và kích hoạt quá trình miễn dịch dẫn đến sự phát triển mảng xơ vữa không ổn định, tiếp theo là nứt mảng xơ vữa và khi máu tiếp xúc với lõi lipid bên trong mảng, hoạt hoá tiểu cầu và hệ đông máu, hình thành huyết khối ngay tại vị trí tổn thương.

Có thể bắt đầu quá trình canxi hoá là quá trình xơ vữa mạch máu hoặc hai quá trình tiến triển song song. Đặc tính mảng xơ vữa không ổn định là vỏ bọc fibrin rất mỏng và cục máu đông tiếp xúc gần gũi với các tế bào viêm như đại thực bào, tế bào lympho T và lõi lipid lớn. Lõi lipid phát triển do sự tích lũy các lipid, xác của đại thực bào nhiễm lipid và sự tích lũy các màng tế bào hồng cầu sau khi xuất huyết trong mảng xơ.

- **Tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu và chuyển dạng tế bào:** Tăng homocystein ở bệnh nhân STM có thể thúc đẩy stress oxy hóa và peroxit lipid bao gồm cả tình trạng vi nhiễm khuẩn. Tần suất mảng xơ vữa và độ dày lớp áo giữa và trong của động mạch cảnh gia tăng có ý nghĩa ở nhóm suy thận và tương quan với tuổi, nồng độ homocystein toàn phần và CRP. Sự tương tác các yếu tố trên sẽ thúc đẩy xơ vữa động mạch ở bệnh nhân STM giai đoạn cuối.

Homocystein thiolactone kết hợp LDL-C tạo thành LDL-homocystein thiolactone bị nuốt bởi đại thực bào trong thành mạch máu và trở thành tế bào bọt. Các tế bào bọt này cũng như homocystein kích hoạt các dạng oxy phản ứng gây nên sự tăng sinh tế bào cơ trơn thành mạch.

Như vậy, homocystein hoạt động như yếu tố bệnh nguyên xơ vữa thông qua sự thúc đẩy chemokin, các dạng oxy phản ứng tạo ra sản phẩm oxy hóa LDL-C và bằng cách ấy biến đổi mảng xơ vữa ổn định thành tổn thương không ổn định dễ gây tắc mạch và homocystein còn tác động qua đường N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAr) làm tăng phì đại lớp áo giữa và trong của thành mạch máu.

- **Vai trò của PTH và rối loạn chuyển hóa canxi - phospho:** Có rất nhiều yếu tố tăng trưởng và ức chế tham gia vào cơ chế sinh bệnh học của quá trình xơ

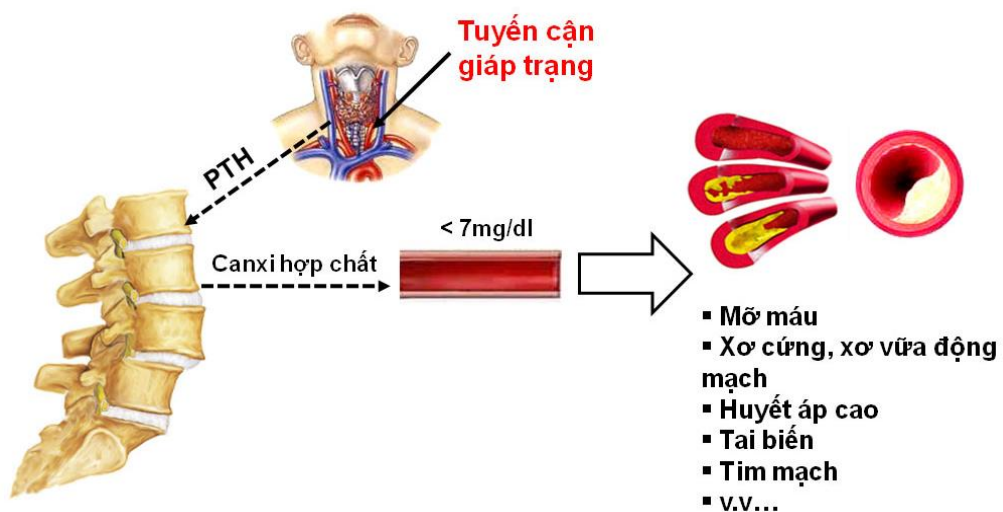
vữa mạch và xơ động mạch [36], [38], [127]. Các nghiên cứu gần đây tiến hành trên tế bào nội mô cho thấy huyết tương người bị tăng urê máu có tác dụng trực tiếp lên lớp dưới nội mô mạch máu, làm giảm gắn kết tế bào nội mô với cơ chất này. Các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy calcitriol làm gia tăng sự tạo thành lực kháng trở trên động mạch, và phối hợp với nicotine làm giảm độ căng giãn của động mạch.

Biến chứng động mạch đáng kể ở các bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối là các nghẽn và/ hoặc xơ cứng động mạch do nguyên nhân chính là tăng canxi và tăng quá trình canxi hóa. Lắng đọng canxi dưới dạng apatit sinh học là dấu hiệu đặc trưng của canxi hóa mạch máu, có thể xuất hiện ở thành mạch, cơ tim và các van tim. Canxi hóa nội mạc xuất hiện trong các tổn thương xơ vữa còn canxi hóa trung mạc thường xuất hiện tăng lên theo tuổi và thời gian bị bệnh. Trong suy thận giai đoạn cuối, có thể xuất hiện đồng thời cả canxi hóa nội mạc và trung mạc.

Tăng phospho máu là hiện tượng thường gặp ở bệnh nhân suy thận mạn tính, có liên quan mạnh với tình trạng canxi hóa mạch máu và bệnh lý mạch máu, nồng độ phospho máu cũng có mối tương quan với tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Đặc biệt Ca x P tăng cao có giá trị tiên lượng cho tỷ lệ bệnh tim mạch và tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân này.

+ Liên quan PTH với quá trình xơ vữa và canxi hoá mạch máu:

Với đặc điểm hormone PTH liên quan đến quá trình chuyển hoá canxi phospho, ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính thường các rối loạn này xuất hiện ngày càng nặng nề.



**Hình 1.2.** Liên quan PTH với quá trình vữa xơ và canxi hoá động mạch



*\* Hậu quả của canxi hoá và xơ cứng động mạch trên bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ:*

Hậu quả là sự cứng động mạch, gây tăng lực tác động hậu gánh tại thất trái thì tâm thu, hậu quả là phì đại thất trái và biến đổi tưới máu mạch vành kèm giảm tưới máu dưới nội tâm mạc [67], [87]. Ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, có mối liên quan rõ rệt giữa tim và mạch máu. Đường kính thất trái và đường kính động mạch tương quan với nhau và có mối tương quan giữa độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh gốc và/hoặc diện tích cắt ngang của lớp nội trung mạc với độ dày thành thất trái và/hoặc khối lượng cơ thất trái. Tuy nhiên, ở các bệnh nhân này, mối tương quan giữa đường kính động mạch và đường kính tâm trương thất trái gợi ý có một mối liên quan trực tiếp giữa sự giãn động mạch và sự phì đại tâm thất trái.

Hậu quả quan trọng thứ hai của tình trạng cứng động mạch là gây giảm tưới máu mạch vành. Thiếu máu tim và thay đổi tưới máu dưới nội tâm mạc thường được quan sát thấy ở bệnh nhân tăng urê máu mặc dù các động mạch vành vẫn thông [67],[87].

### **1.2.3. Đặc điểm tổn thương động mạch cảnh ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ**

#### **1.2.3.1. Vai trò của siêu âm trong đánh giá tổn thương động mạch cảnh**

Có nhiều phương pháp đánh giá tổn thương ĐMC trên lâm sàng như: siêu âm, chụp cắt lớp vi tính, chụp mạch qua da, siêu âm nội mạch... tuy nhiên phương pháp siêu âm là một phương pháp dễ thực hiện, cho kết quả có độ tin cậy cao.

*\* Siêu âm ĐM cảnh bình thường:*

Động mạch cảnh nằm trong hệ thống ĐM cơ thể, quá trình tổn thương cũng diễn ra như các ĐM khác, tuy nhiên do ĐM cảnh nằm nông nên việc đánh giá dễ dàng hơn. Đánh giá tổn thương ĐM cảnh được xem xét trên 2 mặt là hình thái và huyết động, chính vì vậy siêu âm Doppler mạch máu là một phương pháp đánh giá tốt tổn thương ĐM cảnh trên cả 2 mặt [1].

*+ Trên siêu âm 2D:*

- Trên mặt cắt dọc động mạch có hình dạng như một ống rỗng âm có hai thành trước và sau. Các thành này gồm hai đường thẳng song song, đường ngoài cùng

tương ứng với lớp ngoại mạc, đường rất mảnh trong cùng tương ứng với lớp nội mạc. Giữa hai đường trên có một lớp rỗng âm, tương ứng với lớp trung mạc.

- Trên mặt cắt ngang động mạch là một vòng tròn rỗng âm (lòng mạch có màu đen), thành mạch cũng gồm các lớp như trên.

- Đường kính lòng mạch máu được đo bằng khoảng cách giữa hai lớp nội mạc thành gần và thành xa trên mặt cắt dọc và ngang.

- Đường kính động mạch cảnh chung được đo tại vị trí trước chỗ chia đôi 2 cm.

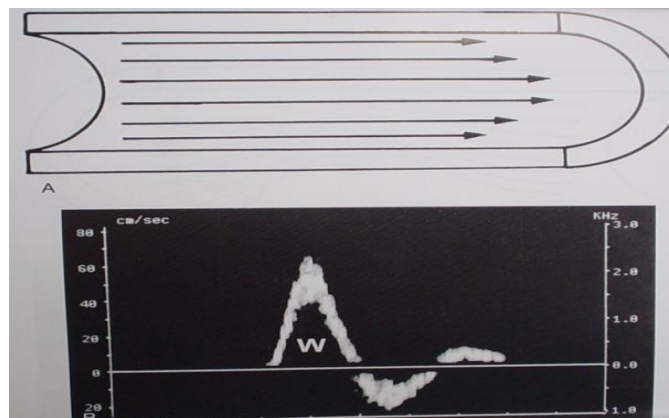
- Đường kính động mạch cảnh trong được đo tại vị trí sau chỗ chia đôi 1 cm.

- Bề dày của lớp nội - trung mạc (IMT: Intima Media Thickness) được đo từ mặt trong của lớp nội mạc đến mặt trong của lớp ngoại mạc, bình thường  $< 0,7\text{mm}$ .

+ Trên siêu âm Doppler.

- Doppler xung.

Ở động mạch bình thường dòng máu chảy theo một trật tự, ở trung tâm dòng máu có vận tốc cao hơn ở gần thành mạch, hiện tượng này gọi là dòng chảy lớp (laminar flow), ở cùng một lớp các tế bào máu di chuyển cùng một vận tốc, thể hiện trên phổ Doppler bằng một đường mỏng bao quanh một khoảng sáng gọi là cửa sổ phổ [1].

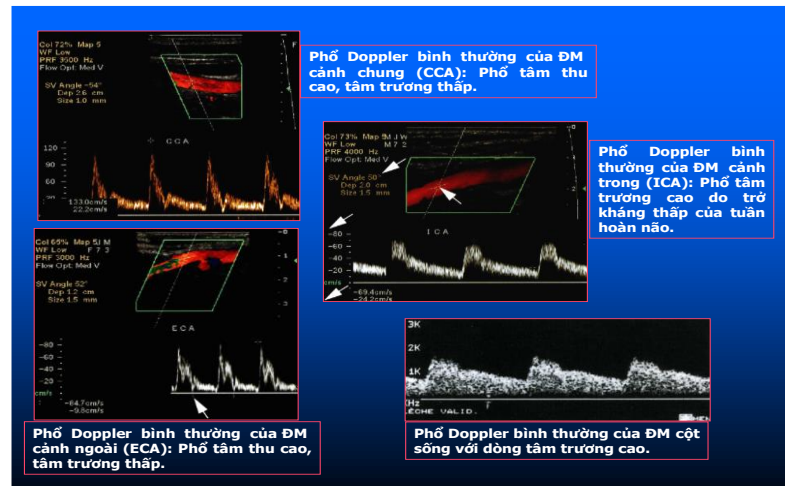


**Hình 1.3.** Dòng chảy lớp và cửa sổ phổ trên phổ Doppler [1].

Khảo sát phổ Doppler xung của ĐMC với các thông số như:

- ✓ Vận tốc đỉnh thời kỳ tâm thu (PSV).
- ✓ Vận tốc cuối thời kỳ tâm trương (EDV).
- ✓ Chỉ số kháng lực (RI).

Chú ý điều chỉnh góc Doppler (góc tạo bởi hướng tia siêu âm với trục mạch máu – góc  $\alpha$ ) luôn  $< 60^\circ$ .

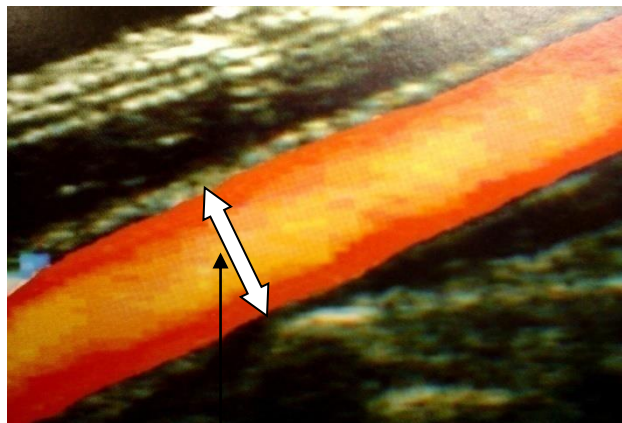


**Hình 1.4.** Phổ Doppler bình thường của động mạch cảnh chung, động mạch cảnh trong và động mạch cảnh ngoài [1].

- Doppler màu:

Xác định được hướng dòng chảy bình thường lên não do màu đỏ biểu thị cho luồng máu chảy về phía đầu dò, màu xanh biểu thị cho dòng chảy xa đầu dò, màu sáng hơn tiêu biểu cho tốc độ dòng chảy cao, màu tối hơn biểu thị tốc độ thấp.

Hình ảnh trên siêu âm màu có sự đổi màu từ ngoài vào trung tâm lòng mạch vì tốc độ máu chảy gần thành mạch thấp hơn ở giữa lòng mạch.



Lòng động mạch cảnh chung

**Hình 1.5.** Doppler màu bình thường của động mạch cảnh chung [1].

\* *Siêu âm động mạch cảnh bệnh lý:*

Khảo sát tuần tự từ động mạch cảnh chung đến động mạch cảnh trong, từ bên phải đến bên trái, chú ý vùng chia đôi của động mạch cảnh chung [1].

Phân biệt động mạch cảnh trong với động mạch cảnh ngoài dựa vào các đặc điểm sau:

**Bảng 1.3.** Phân biệt động mạch cảnh trong với động mạch cảnh ngoài

| Đặc điểm         | ĐM cảnh ngoài | ĐM cảnh trong  |
|------------------|---------------|----------------|
| Kích thước       | Thường nhỏ    |                |
| Phân nhánh       | Có            | Không          |
| Hướng đi của ĐM  | Về phía trước | Về phía sau    |
| Dạng phổ Doppler | Kháng lực cao | Kháng lực thấp |

+ Trên siêu âm 2D.

- Phát hiện dày lớp IMT.

- Phát hiện các mảng xơ vữa với các tính chất và mức độ gây hẹp lòng mạch khác nhau: Dựa vào mức độ cản âm của mảng xơ vữa tương ứng với thành phần của mảng xơ vữa:

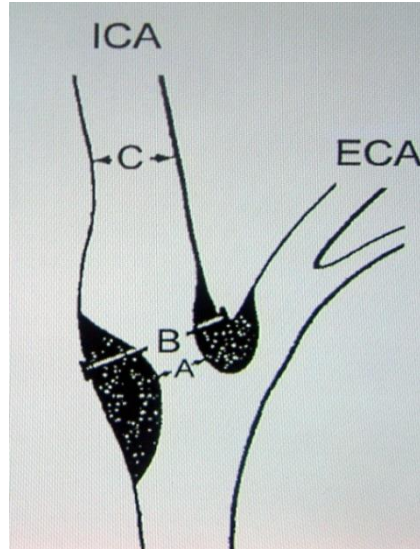
Tổn thương có độ cản âm thấp: còn gọi là tổn thương vệt mỡ (Fatty streak) hay tổn thương loại I, là tổn thương chứa một lượng lớn lipid. Độ cản âm của tổn thương thấp hơn khi so với cơ ức đòn chũm, đôi khi tổn thương có độ cản âm kém rất khó phát hiện trên siêu âm. Tổn thương có độ cản âm thấp có thể dễ dàng phát hiện với dấu hiệu khuyết màu trên hình ảnh siêu âm màu.

Tổn thương có độ cản âm trung bình: còn gọi là tổn thương mảng xơ (Fibrous plaques) hay tổn thương loại II, là tổn thương có chứa nhiều collagen bên trong tổn thương. Độ cản âm của tổn thương cao hơn khi so với cơ ức đòn chũm nhưng thấp hơn lớp ngoại mạc thành động mạch, tổn thương dễ dàng được phát hiện trên siêu âm.

Tổn thương có độ cản âm cao: còn gọi là tổn thương có biến chứng (Complicated lesion) hay tổn thương loại III, là tổn thương có hiện tượng canxi hoá có thể có loét hay xuất huyết trong tổn thương. Tổn thương dễ dàng phát hiện và thường có bóng lưng.

- Đánh giá mức độ hẹp lòng mạch bằng cách đo đường kính lòng mạch tại chỗ hẹp và đường kính lòng mạch bình thường sau chỗ hẹp.

Theo Hội phẫu thuật tim mạch Bắc Mỹ (NASCET): Phần trăm độ hẹp =  $[1 - A/C] \times 100$  (A là đường kính tại chỗ hẹp, C là đường kính bình thường sau chỗ hẹp)



**Hình 1.6.** Đánh giá mức độ hẹp lòng mạch [1]

+ Trên siêu âm TM (Time Motion).

Đo đường kính lòng mạch thì tâm thu (Ds) và thì tâm trương (Dd) của ĐM: Dùng siêu âm 2D cắt dọc ĐM, điều chỉnh con trỏ đường cắt TM đi theo đường kính trước sau của động mạch, chuyển sang kiểu siêu âm TM. Vị trí đo Ds trên siêu âm TM là thời điểm lòng mạch giãn lớn nhất hay tương đương vị trí đỉnh sóng T trên điện tim. Vị trí đo Dd trên siêu âm TM là thời điểm lòng mạch co nhỏ nhất hay tương đương vị trí đầu phức bộ QRS trên điện tim.

Chỉ số giãn mạch được tính bằng công thức:

$$\text{Chỉ số giãn mạch (\%)} = \frac{Ds - Dd}{Ds} \times 100$$

+ Trên siêu âm Doppler.

- Đánh giá mức độ hẹp của lòng mạch thông qua phổ Doppler tại chỗ hẹp với các thông số như sau:

- + Vận tốc đỉnh thì tâm thu (PSV).
- + Vận tốc cuối thì tâm trương (EDV).
- + Chỉ số trở kháng (RI).

- Trên siêu âm Doppler màu có thể phát hiện chỗ hẹp nhờ hiện tượng khuyết màu tại chỗ hẹp hoặc khảm màu sau chỗ hẹp do dòng chảy rối và có tốc độ cao, ngoài ra còn có thể phát hiện bất thường về hướng dòng chảy (Ví dụ: khi tắc hoàn

toàn động mạch cảnh gốc thì có thể thấy dòng chảy động mạch cảnh ngoài đổi chiều ngược lại để đưa máu vào động mạch cảnh trong).

Siêu âm mạch với độ phân giải cao là một kỹ thuật cơ bản để thăm dò mạch máu. Việc thăm dò động mạch với kỹ thuật này cho phép đánh giá sự thay đổi cấu trúc mạch máu, sự lan rộng của mảng xơ vữa mà còn đánh giá tình trạng huyết động nơi tổn thương. Độ dày nội trung mạc đã được chứng minh có giá trị đại diện cho tổn thương xơ vữa mạch sớm, tiên lượng cho các nguy cơ tim mạch và tử vong do tim mạch trong quần thể dân cư nói chung. Vì lý do này nó được sử dụng để đánh giá các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch.

#### ***1.2.3.2. Tổn thương động mạch cảnh ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ***

*\* Biến đổi hình thái ĐM cảnh:*

Ở bệnh nhân suy thận mạn tính, lọc máu chu kỳ, thường có biến đổi hình thái động mạch cảnh. Các nghiên cứu đều cho thấy, các yếu tố nguy cơ gây xơ vữa động mạch ở bệnh nhân suy thận mạn tính thường kết hợp với nhau. Các nghiên cứu về siêu âm mạch cảnh ở bệnh nhân suy thận mạn tính cho thấy rất hữu ích để đánh giá độ nặng của các tổn thương xơ vữa mạch, tình trạng canxi hóa, hẹp mạch trong các giai đoạn của suy thận [27], [32], [109], [141]. Biến đổi hình thái ĐM cảnh thường gặp là:

- Hẹp lòng động mạch do mảng xơ vữa
- Dày lớp nội trung mạc
- Dày lớp áo ngoài ĐM cảnh
- Xơ vữa và canxi hoá động mạch
- Một số bệnh nhân có hiện tượng phình, bóc tách thành ĐM cảnh

Các yếu tố liên quan đến các biến đổi hình thái ĐM cảnh ở bệnh nhân suy thận mạn tính thường kết hợp bởi các yếu tố nguy cơ kinh điển và các yếu tố nguy cơ mới như viêm, tăng homocystein huyết tương... Sự biến đổi nội mạc mạch máu xuất hiện ngay từ khi bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính, giai đoạn chưa có suy chức năng thận và tăng dần khi bệnh nhân suy thận mạn. Nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước đều cho thấy dày lớp nội trung mạc, xơ vữa và vôi hoá ĐM cảnh là những biểu hiện thường gặp ở bệnh nhân suy thận mạn tính có và chưa có lọc máu.

*\* Biến đổi chức năng:*

Những thay đổi huyết động của ĐM cảnh ở bệnh nhân suy thận mạn tính có và chưa có lọc máu là phổ biến. Ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính, thay đổi huyết động có thể xuất hiện ngay từ khi chưa có tổn thương thực thể ĐM cảnh, bởi sự liên quan đến áp lực dòng chảy trên bệnh nhân THA. Bệnh nhân bệnh thận mạn tính, THA là phổ biến chiếm tới trên 70% số bệnh nhân. Những bệnh nhân THA, không chỉ biểu hiện thay đổi chức năng ĐM cảnh mà còn thể hiện ở các ĐM khác như ĐM đùi, ĐM cánh tay... Các thay đổi huyết động thường gặp:

- Giảm vận tốc dòng chảy.
- Tăng chỉ số kháng trở
- Tăng chỉ số đập
- Tăng chỉ số cứng động mạch...

Những biến đổi về huyết động của ĐM cảnh ở bệnh nhân suy thận mạn tính có và chưa có lọc máu chu kỳ liên quan đến thay đổi cấu trúc như xuất hiện các mảng xơ vữa mạch máu và vôi hoá các mảng xơ vữa [27], [109], [141].

Hầu hết các nghiên cứu chỉ ra siêu âm Doppler tốt cho việc đánh giá các tổn thương ĐM cảnh ở giai đoạn sớm trên các bệnh nhân bệnh thận mạn tính cũng như giai đoạn muộn trên các bệnh nhân suy thận có và chưa có lọc máu, góp phần tiên lượng tỷ lệ bệnh phối hợp và tỷ lệ tử vong do tim mạch ở các bệnh nhân này [1], [32].

#### **1.2.4. Một số yếu tố liên quan đến tổn thương động mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ**

*+ Tuổi cao:*

Trong đời sống sinh lý của con người, từ lúc mới sinh đến tuổi già, các cơ quan trong cơ thể đều lão hóa theo tiến trình của thời gian, trong đó có các mạch máu dần dần bị xơ cứng, giảm tính đàn hồi [34], [70], [97]. Các bệnh lý tim mạch thường gặp ở người cao tuổi là tình trạng xơ vữa động mạch làm cấu trúc mạch máu bị biến đổi, thành mạch dày lên và lòng mạch hẹp lại những thay đổi này sẽ gây bệnh tăng huyết áp, các mạch máu bị xơ vữa lại hẹp sẽ gây ra thiếu máu cơ tim, nặng hơn nữa là nhồi máu cơ tim, hậu quả cuối cùng là suy tim.

Về nguyên nhân, bắt đầu từ sự lão hóa của hệ thống tim và mạch, các mạch máu giảm tính đàn hồi, tạo điều kiện cho các mảng xơ vữa mạch máu xuất hiện, canxi hoá mạch máu làm cho lòng mạch chít hẹp. Dinh dưỡng có hưởng đến bệnh lý tim mạch người cao tuổi, trong sinh hoạt hàng ngày người cao tuổi ít vận động hơn, cho nên nhu cầu về năng lượng cũng giảm theo, mục đích để tránh tình trạng thừa năng lượng tạo tiền đề để tăng cholesterol, đặc biệt là loại cholesterol trọng lượng phân tử thấp sẽ lắng đọng trên thành mạch máu gây hậu quả là hẹp, tắc và làm mạch máu dễ bị tổn thương. Béo phì sẽ gây hậu quả tất yếu là xơ vữa động mạch, tăng huyết áp và tiểu đường làm tăng tỷ lệ tử vong và giảm đi chất lượng cuộc sống.

+ *Béo phì và THA*: Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, tỷ lệ thừa cân béo phì không nhiều đặc biệt trên người Việt nam. Béo phì thường liên quan đến rối loạn lipid máu, THA và đái tháo đường typ 2 là những yếu tố có quan hệ nhân quả với xơ vữa động mạch, khởi đầu của canxi hóa mạch máu.

+ *Đái tháo đường*: Xơ vữa và canxi hoá mạch máu là biến chứng thường gặp của đái tháo đường, phát triển nhanh chóng và sớm, ảnh hưởng một cách hệ thống và rộng lớn tới thận và các vi mạch. Tăng các sản phẩm đường hóa cuối cùng, thông qua tác hại của protein tới đường hoặc các dẫn chất đặc biệt từ đường, giữ vai trò chính cho các rối loạn lipid và tăng xơ vữa mạch trong đái đường. Có hiện tượng tăng sinh chất trung gian do sự tương tác tế bào với các chất tiếp nhận đặc hiệu. Sự hình thành các sản phẩm đường hóa cuối cùng và điều hòa quá mức chất tiếp nhận gây khởi phát bệnh thận mạn tính. Các sản phẩm đường hóa cuối cùng gây biến đổi các LDL, tích tụ cholesterol và cholesterol este hóa vào trong đại thực bào và hình thành nên các tế bào bọt, làm nặng rối loạn chức năng nội mô và kích hoạt xơ vữa mạch. Hơn thế nữa, tăng sự hình thành lipoprotein oxy hóa và kết dính, làm mòn cơ chế chống oxy hóa cũng góp phần vào phát triển và tăng lên của xơ vữa ở các bệnh nhân đái tháo đường [20], [98], [114].

Đái tháo đường là một trong những nguyên nhân quan trọng nhất gây suy thận mạn tính. Gần 30-40% các bệnh nhân bị đái tháo đường sẽ tiến triển tới suy thận giai đoạn cuối và cần phải điều trị thay thế. Tỷ lệ tử vong của bệnh thận đái đường cao, và một nửa trong số này tử vong do biến chứng tim mạch. Các bệnh nhân đái



đường thường có các biến chứng mạch máu như tắc mạch chi dưới, canxi hóa động mạch và tắc động mạch khoeo mà không có tuần hoàn bàng hệ. Tỷ lệ nhồi máu cơ tim do đái đường cao hơn rõ ràng so với nhóm không bị đái đường.

Chức năng thận và xơ vữa mạch ở bệnh nhân đái tháo đường có mối quan hệ qua lại: đái đường là yếu tố nguy cơ lớn cho xơ vữa mạch và bệnh thận mạn tính, ngược lại giảm chức năng thận gây kích thích xơ vữa mạch ở đái tháo đường và bệnh thận mạn tính lại là một yếu tố nguy cơ độc lập cho xơ vữa ở các bệnh nhân này.

+ *Thời gian lọc máu dài*: Lọc máu bằng thận nhân tạo chu kỳ là một phương pháp phổ biến tại Việt nam. Để lọc máu đủ, bệnh nhân thường được lọc máu tuần 3 lần, cách ngày, mỗi lần 4 giờ. Thời gian lọc máu càng dài, tổn thương hệ động mạch càng phổ biến và nặng nề. Các nghiên cứu thấy có vai trò của rối loạn lipid máu, rối loạn chuyển hóa canxi phospho và PTH, làm xơ vữa, canxi hóa mạch máu nhiều hơn [113], [115].

+ *Viêm mạn tính và suy dinh dưỡng*: Một loạt yếu tố nguy cơ lý giải cho tần suất hiện mắc bệnh mạch máu ở bệnh nhân lọc máu mới đây đã được xác định [113], [115], [121]. Trong số đó, viêm được coi là một yếu tố nguy cơ quan trọng về dịch tễ học đối với bệnh lý tim mạch. Trên 50% các trường hợp bệnh thận mạn tính trước lọc máu có viêm. Viêm có thể gây nên và /hoặc được tạo nên từ tổn thương nội mô, dẫn tới rối loạn chức năng nội mạc và sau cùng là hình thành mảng vữa. Thêm vào đó viêm có thể là hậu quả của xơ vữa, canxi hoá mạch máu. Nhiều nghiên cứu cho thấy viêm có liên quan chặt chẽ với tình trạng suy dinh dưỡng, bệnh lý tim mạch như nhồi máu cơ tim, xơ vữa mạch và các bệnh mạch máu ngoại vi. Viêm là yếu tố tiên lượng mạnh cho tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và do bệnh lý tim mạch ở các bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

Các nguyên nhân gây viêm liên quan tới suy thận gồm: Sự thay đổi sau tổng hợp của các protein, Stress oxy hóa do suy thận mạn tính do sản xuất các gốc tự do trong tế bào và gây hoạt hóa yếu tố tiền viêm [113], [115]. Ngược lại, viêm sẽ kích thích các đại thực bào trong thận để tạo các gốc tự do. Gánh nặng oxy hóa và viêm là nguyên nhân hoặc hậu quả của suy chức năng nội mô trong suy thận. Tăng stress

oxy hóa xuất hiện ngay cả trước khi lọc máu. Sau lọc máu, nguy cơ tổn thương oxy hóa các thành phần máu lưu hành vẫn tồn tại vì lọc máu không làm giảm tổn thương oxy hóa mà thậm chí có thể làm tăng stress oxy hóa. Sự tiếp xúc của máu với màng lọc không có tính hòa hợp sinh học cao gây hoạt hóa các bạch cầu đơn nhân lưu hành do đó gây khởi phát quá trình viêm. Sử dụng dịch lọc kém vô khuẩn hay thẩm thấu ngược các lipopolysaccharid qua màng lọc có thể gây phản ứng viêm.

Suy dinh dưỡng là một vấn đề thường gặp ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, kết hợp với viêm, xơ vữa động mạch tạo hội chứng viêm-vữa xơ-suy dinh dưỡng [113], [115]. Các yếu tố này thường liên quan với nhau đặc biệt ở bệnh nhân lọc máu dài ngày.

+ *Chức năng thận tồn dư*: Chức năng thận tồn dư có vai trò quan trọng cho bệnh nhân lọc máu chu kỳ trong kiểm soát quá trình tăng cân giữa 2 lần lọc, giảm viêm đường niệu cũng như tăng hiệu quả điều trị tăng huyết áp, suy tim, thiếu máu ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Ở bệnh nhân còn chức năng thận tồn dư, tỷ lệ và mức độ THA, rối loạn lipid giảm đi dẫn đến giảm quá trình vữa xơ động mạch [51], [98].

+ *Homocysteine*: Những nghiên cứu đã báo cáo gần đây cho thấy mối liên hệ giữa tăng homocysteine toàn phần và bệnh lý xơ vữa và canxi hoá mạch máu động mạch vành, động mạch cảnh và động mạch ngoại biên [51], [83]. Nhiều cơ chế được các tác giả trình bày bao gồm rối loạn chức năng nội mạc, phì đại tế bào cơ trơn mạch máu, tăng hình thành các chất oxit hoá của lipid và tăng đông máu.

### **1.3. NHỮNG NGHIÊN CỨU TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC LIÊN QUAN ĐẾN PTH, OPG HUYẾT TƯƠNG VÀ TỔN THƯƠNG ĐM CẢNH**

#### **1.3.1. Nghiên cứu nước ngoài**

Nitta K và cộng sự 2004 [103] đã nghiên cứu nồng độ OPG huyết tương và đo chỉ số canxi hoá ĐM chủ trên chụp cắt lớp vi tính ở 102 bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ. Dựa trên chỉ số canxi hoá ĐM chủ chia làm 4 nhóm: nhóm 1: chỉ số canxi hoá từ 0 – 10%, nhóm 2: 11 – 30%, nhóm 3: 31 – 50% và nhóm 4: 51 – 100%. Kết quả cho thấy: tuổi TB là 60 tuổi, thời gian lọc máu trung bình là 8,3 năm, tỷ lệ các yếu tố nguy cơ tim mạch: THA 78%, 38% ĐTĐ, 6% rối loạn lipid máu và 25% hút thuốc lá. Nồng độ OPG trung bình là  $238,4 \pm 104,3$  pg/ml cao hơn nhóm chứng

khỏe mạnh có ý nghĩa  $p < 0,001$  (nồng độ OPG nhóm chứng là  $66,6 \pm 38,4$  pg/ml). Nồng độ OPG tăng theo mức độ canxi hoá ĐMC: nhóm 1 là  $158,0 \pm 58,3$  pg/ml, nhóm 2:  $247,0 \pm 108,3$  pg/ml, nhóm 3:  $266,6 \pm 105,6$  pg/ml,  $319,7 \pm 82,7$  pg/ml,  $p < 0,01$ . Nồng độ OPG tương quan thuận với tuổi  $r = 0,325$ ,  $p < 0,001$ . Chỉ số canxi hoá ĐM tương quan thuận với OPG ( $r = 0,483$ ,  $p < 0,0001$ ), CRP máu ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,001$ ).

Moe SM và cộng sự (2005) [90] nghiên cứu vai trò của fetuin-A, MGP và OPG đối với canxi hóa thành động mạch ở bệnh nhân CKD giai đoạn 5, kết quả cho thấy nồng độ OPG tương quan thuận có ý nghĩa với điểm canxi hóa thành động mạch ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,045$ ); thực nghiệm nuôi cấy tế bào cơ trơn thành động mạch trong môi trường huyết tương nồng độ urea cao thấy tăng biểu thị gen sản xuất OPG khi so sánh với nhóm chứng ( $p < 0,04$ ).

Morena M và cộng sự (2006) [94] theo dõi nồng độ OPG và tử vong do các nguyên nhân ở 185 bệnh nhân lọc máu chu kỳ trong vòng 02 năm, kết quả thấy nồng độ OPG máu cao có liên quan đến tình trạng tử vong chung ( $RR = 2,67$ ;  $p = 0,006$ ) và tử vong do bệnh lý tim mạch ( $RR = 3,15$ ;  $p = 0,03$ ). Nồng độ OPG là yếu tố tiên lượng độc lập, mạnh về nguy cơ tử vong ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ và nồng độ OPG có thể coi là một yếu tố nguy cơ tim mạch.

Ở bệnh nhân ghép thận, nghiên cứu của Hjelmeseath J và cộng sự (2006) [58] trên 172 bệnh nhân CKD sau ghép, được theo dõi trong 8 năm về các biến cố tử vong do nguyên nhân chung và nguyên nhân tim mạch, kết quả thấy bệnh nhân có nồng độ OPG cao (tứ phân vị trên) có nguy cơ tử vong chung ( $HR = 6,3$ ;  $p < 0,001$ ) và nguy cơ tử vong do bệnh lý tim mạch ( $HR = 8,2$ ;  $p < 0,001$ ) cao hơn nhóm bệnh nhân có nồng độ OPG thấp. Không thấy mối liên quan giữa nồng độ OPG và thải loại mảnh ghép. Phân tích mô hình Cox cho thấy nồng độ OPG cao là yếu tố độc lập tiên lượng nguy cơ tử vong chung và nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch.

Năm 2007 trong nghiên cứu của Levin A và cộng sự [75], trên 1814 bệnh nhân từ giai đoạn 2-5 của bệnh thận mạn tính có kết quả: Nồng độ PTH huyết tương  $> 65$  pg/ml chiếm 60% ở nhóm bệnh nhân có GFR là 30-59 ml/phút, 70% ở nhóm bệnh nhân có GFR từ 15 - 29 ml/phút, và xấp xỉ 90% ở nhóm bệnh nhân có GFR  $< 15$  ml/phút. Nồng độ Ca  $< 8,4$  mg/dl chiếm tỉ lệ  $< 10\%$  ở nhóm bệnh nhân có GFR

từ 30-39 ml/phút, khoảng 20% ở nhóm bệnh nhân có GFR < 20ml/phút. Nồng độ P > 4,6mg/dl ở nhóm bệnh nhân có GFR từ 30-39 ml/phút là <10%, và khoảng 40% ở nhóm bệnh nhân có GFR < 20ml/phút.

Kadoglou NP và cộng sự 2008 [64] trong một nghiên cứu về vai trò của thuốc hạ lipid máu ảnh hưởng đến điểm canxi hoá ĐM cảnh (đánh giá bằng siêu âm Doppler mạch) đến một số marker canxi hoá ĐM trong đó có OPG ở 97 bệnh nhân có hẹp ĐM cảnh > 40% chưa có chỉ định can thiệp mạch. Kết quả cho thấy, nhóm bệnh nhân có hẹp ĐM cảnh do mảng vữa xơ canxi hoá có nồng độ OPG trung bình là  $7,54 \pm 2,78$  pmol/l cao hơn so với nồng độ trung bình OPG ở 52 người khoẻ mạnh là  $3,39 \pm 1,64$  pmol/l,  $p < 0,001$ .

Doumouchitsis KK và cộng sự (2008) [48] nghiên cứu ở 54 bệnh nhân lọc máu chu kỳ thấy mối tương quan âm giữa nồng độ OPG và mật độ xương ở cổ xương đùi ( $r = -0,333$ ;  $p = 0,014$ ), nồng độ OPG máu có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phân nhóm bệnh nhân xương bình thường, giảm sinh xương và thấp nhất ở các bệnh nhân có loãng xương. Ngưỡng nồng độ OPG là 21,5 pmol/l để chẩn đoán loãng xương ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ với độ nhạy 76,5% và độ đặc hiệu 62,2%.

Nghiên cứu của Nishiura R và cộng sự (2008) [102] ở 99 bệnh nhân lọc máu chu kỳ mới (tuổi trung bình 58,9; nam chiếm 65%), theo dõi trong hơn 60 tháng, thấy nhóm bệnh nhân có nồng độ OPG máu tăng có tỷ lệ biến cố tim mạch cao hơn (HR = 2,88;  $p = 0,033$ ), nồng độ OPG cao thời điểm bắt đầu lọc máu có liên quan đến tuổi, giới tính nam và chỉ số canxi hóa động mạch chủ cao.

Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, các nghiên cứu của Speer G. và cộng sự (2008), cho thấy nồng độ OPG có liên quan chặt chẽ với vận tốc sóng mạch chủ - chậu và cảnh – chậu, độc lập với các yếu tố nguy cơ khác, bao gồm cả tình trạng viêm khi nghiên cứu trên 98 bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ [124].

Ở trẻ em bệnh thận mạn tính, nghiên cứu của Van Husen M. và cộng sự (2009) tiến hành theo dõi ở 80 trẻ, bao gồm 35 trẻ được ghép thận, kết quả thấy nồng độ OPG, tỷ lệ RANKL/OPG cao ở bệnh nhi CKD giai đoạn 3 khi so sánh với bệnh nhi CKD giai đoạn 1, 2; chưa thấy mối tương quan giữa nồng độ OPG, tỷ lệ RANKL/OPG với tuổi, mức lọc cầu thận; có tương quan thuận mức độ yếu giữa nồng độ OPG và nồng độ PTH ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,028$ ) [130].

Morena M và cộng sự (2009) đã tính giá trị điểm cắt của nồng độ OPG để tiên lượng tình trạng canxi hóa mạch vành được chẩn đoán thông qua chụp cắt lớp vi tính đa đầu dò ở bệnh nhân CKD không lọc máu là 757,7 pg/mL [91].

Tuy nhiên, nghiên cứu của Mesquita M và cộng sự (2010) có kết quả chức năng thận có liên quan với tình trạng canxi hóa mạch vành và động mạch chủ hơn là nồng độ OPG [85].

Năm 2011, Hamano T và cộng sự, nghiên cứu trên 773 bệnh nhân ở Osaka từ 18 tuổi trở lên ở các giai đoạn 3a, 3b, 4 hoặc 5 của bệnh cho kết quả: Tuổi, PTH, P tăng lên cùng với sự suy giảm của chức năng thận, nồng độ Ca duy trì ổn định trong giai đoạn 3a,3b, 4 sau đó giảm nặng ở giai đoạn 5 [55].

Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, nghiên cứu của Nakashima A và cộng sự (2011) cho thấy nồng độ OPG nồng độ OPG có liên quan chặt chẽ với vận tốc sóng mạch chủ - chậu và cảnh – chậu, độc lập với các yếu tố nguy cơ khác, bao gồm cả tình trạng viêm [95].

Nghiên cứu CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort Study) của Scialla JJ và cộng sự (2011) đánh giá nồng độ OPG ở 351 bệnh nhân CKD, kết quả cho thấy nồng độ OPG tăng cao có liên quan đến tuổi, giới nữ, huyết áp tâm thu, sự giảm của mức lọc cầu thận và nồng độ albumin máu thấp. Trong nghiên cứu này, ở 226 bệnh nhân được đo tốc độ sóng động mạch chủ thấy nhóm nồng độ OPG cao có liên quan với tăng vận tốc sóng động mạch chủ, sau khi hiệu chỉnh các yếu tố nguy cơ có liên quan như các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống, mức lọc cầu thận, nồng độ albumin máu, CRP, tình trạng cường tuyến cận giáp thứ phát [119].

Koo HM và cộng sự (2011) nghiên cứu ở 176 bệnh nhân lọc màng bụng (Tuổi trung bình 52,0; nam chiếm 50,6% và thời gian lọc màng bụng trung bình 105,3 tháng) về nồng độ OPG máu và mối liên quan với tình trạng viêm, thiếu dưỡng và bệnh lý tim mạch mới khởi phát. Các bệnh nhân nghiên cứu được phân chia thành nhóm OPG thấp (88 bệnh nhân) và nhóm OPG cao (88 bệnh nhân). Theo đó ở nhóm bệnh nhân có OPG cao nồng độ hsCRP cao hơn, trong khi nồng độ albumin máu và tỷ lệ nạc cơ trong cơ thể thấp hơn nhóm còn lại. Các bệnh nhân OPG cao có 40,9% mắc mới bệnh lý tim mạch, cao hơn ở nhóm OPG thấp (17%) có ý nghĩa thống kê

( $p=0,002$ ). Phân tích theo mô hình Cox cho thấy OPG cao làm tăng nguy cơ mắc mới bệnh lý tim mạch ở bệnh nhân lọc màng bụng ( $HR = 1,44$ ;  $p=0,034$ ) [73].

Morena M và cộng sự 2012 đã nghiên cứu nồng độ OPG và tình trạng canxi hoá ĐM vành qua chụp cắt lớp vi tính đa dãy ở 195 bệnh nhân bệnh thận mạn tính chưa lọc máu. Kết quả nghiên cứu cho thấy: tuổi trung bình là 70,8 tuổi, MLCT trung bình là 33,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (có 9,7% bệnh nhân có MLCT > 60), BMI trung bình là 26,7. Tỷ lệ bệnh nhân THA là 92,3%, ĐTĐ là 32,3%, hút thuốc lá 49,0%, bệnh mạch vành 20,0%. Nồng độ OPG trung bình là 9,1 pmol/L, độ canxi hoá ĐM vành là 188 điểm. Tăng OPG huyết tương liên quan đến tăng điểm canxi hoá ĐMV ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính [93].

Janda K và cộng sự 2013 nghiên cứu độ dày lớp nội trung mạc ĐM cảnh ở 67 bệnh nhân lọc màng bụng liên tục ngoại trú trong mối liên quan với một số yếu tố ảnh hưởng đến quá trình canxi hoá ĐM. Kết quả cho thấy có mối tương quan thuận giữa độ dày lớp nội trung mạc ĐM cảnh với tuổi ( $r=0,54$ ,  $p< 0,001$ ), với BMI ( $r=0,39$ ,  $p=0,003$ ), với OPG ( $r=0,38$ ,  $p=0,004$ ) và đặc biệt OPG tương quan thuận với thời gian lọc màng bụng ( $r=0,55$ ,  $p<0,0001$ ) [62].

Winther S và cộng sự (2013) theo dõi 206 bệnh nhân lọc máu chu kỳ trong 2 năm, nồng độ OPG được đo tại thời điểm bắt đầu vào nghiên cứu và tại thời điểm 24 tháng, kết quả thấy nồng độ OPG cao có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong chung. Các bệnh nhân được phân hạng thành 03 nhóm theo nồng độ OPG, nhóm 1 nồng độ OPG 1,346 - 4,120 (ng/l), nhóm 2 nồng độ OPG 4,120- 6,042 (ng/l), nhóm 3 nồng độ OPG 6,042- 31,32 (ng/l). Nếu lấy nhóm 1 làm tham chiếu thì nồng độ OPG có liên quan tăng nguy cơ tử vong ở nhóm 2 ( $HR = 1,7$ ) và nhóm 3 ( $HR=1,63$ ) [135].

Scialla JJ và cộng sự (2014) đánh giá về các dấu ấn sinh học có liên quan tình trạng canxi hóa động mạch và tử vong ở bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), theo dõi ở 602 bệnh nhân ESRD có lọc máu thấy nồng độ OPG cao và nồng độ fetuin-A thấp có liên quan tới tăng nguy cơ tử vong. Cụ thể, ở bệnh nhân ESRD không có ĐTĐ nồng độ OPG cao có liên quan đến tử vong ( $HR=2,42$ ) hơn là ở những bệnh nhân có ĐTĐ ( $HR=1,26$ ). Nồng độ OPG và fetuin-A có thể là yếu tố nguy cơ tử vong chung cũng như tử vong do nguyên nhân tim mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối [118].

Nascimento MM và cộng sự 2014 đã nghiên cứu và khẳng định tăng OPG là một yếu tố nguy cơ xơ cứng mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính giai đoạn 3-5 qua nghiên cứu 145 người trong đó có 36 bệnh nhân chạy thận nhân tạo, 55 bệnh nhân lọc màng bụng và 54 bệnh nhân bệnh thận mạn tính 3-5 chưa lọc máu. Siêu âm Doppler ĐM cảnh chung ở tất cả các đối tượng để tính độ dày lớp nội trung mạc. Bệnh nhân được lấy giá trị trung bình của OPG ở 3 nhóm để đánh giá nhóm có OPG cao và OPG thấp. Kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân có nồng độ OPG máu cao có độ dày lớp nội trung mạc cao hơn nhóm bệnh nhân có nồng độ OPG thấp ( $1,04 \pm 0,43$  cm so với  $0,83 \pm 0,29$  cm,  $p < 0,001$ ). Bên cạnh đó nhóm bệnh nhân có nồng độ OPG cao có tuổi, tỷ lệ tử vong, nồng độ hs-CRP, nồng độ PTH, nồng độ phospho, nồng độ troponin T và khối lượng cơ thất trái cao, ngược lại nồng độ huyết sắc tố trung bình thấp hơn nhóm bệnh nhân có nồng độ OPG thấp,  $p < 0,05$  đến  $0,0001$ . Đặc biệt ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn tính giai đoạn 3-5, nồng độ OPG huyết tương ở nhóm OPG cao thấp hơn nhóm bệnh nhân OPG thấp,  $p < 0,0001$  [99].

West SL và cộng sự (2014) nghiên cứu ở 97 nam và 67 nữ bệnh nhân CKD giai đoạn 3-5, kết quả cho thấy nồng độ OPG ở nhóm bệnh nhân có gãy xương bệnh lý cao hơn nhóm bệnh nhân không bị gãy xương ( $9,42 \pm 4,08$  so với  $8,06 \pm 3,11$  pmol/L,  $p = 0,02$ ), sau khi hiệu chỉnh bởi tuổi, có mối liên quan giữa tăng nồng độ OPG máu với tình trạng gãy xương (OR=1,13) [133].

Lewis JR và cộng sự (2015) nghiên cứu ảnh hưởng của tăng nồng độ OPG máu và tình trạng mất chức năng thận để tiên lượng nguy cơ tử vong sau 15 năm, được tiến hành ở 1292 phụ nữ bệnh CKD giai đoạn I đến III, thời gian theo dõi 15 năm. Nhóm bệnh nhân có mức lọc cầu thận  $< 60$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup> và nồng độ OPG tăng có nguy cơ tử vong chung tăng 61%, nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch tăng 75% (HR =1,61 cho nguy cơ tử vong chung; HR = 1,75 cho nguy cơ tử vong bệnh tim mạch) khi so sánh với nhóm bệnh nhân có mức lọc cầu thận  $\geq 60$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup> và nồng độ OPG thấp. Nguy cơ tử vong có liên quan với mức suy giảm chức năng thận ( $p < 0,05$ ); các nguyên nhân tử vong đặc trưng ở nhóm bệnh nhân CKD giai đoạn III có OPG máu tăng bao gồm bệnh mạch vành, suy thận và bệnh phổi phế quản tắc nghẽn mạn tính ( $p < 0,05$ ) [77].

Ở đối tượng bệnh nhân CKD nói chung, Morena và cộng sự (2015) thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ OPG cao với tình trạng canxi hóa mạch vành (chỉ số thô  $OR=11,47$ ;  $p<0,001$ ), mối quan hệ này độc lập với các yếu tố nguy cơ khác như tuổi, giới, tình trạng béo phì, đái tháo đường (ĐTĐ), chỉ số BMI và hút thuốc lá (sau hiệu chỉnh  $OR=5,69$ ;  $p=0,02$ ) [92].

Nemeth ZK và cộng sự (2015) theo dõi ở 969 bệnh nhân CKD chuẩn bị ghép thận (tuổi trung bình  $51,57\%$  nam giới, 215 ĐTĐ, mức lọc cầu thận trung bình  $51\pm 20$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup>) thấy nồng độ OPG tương quan thuận với áp lực mạch ( $r=0,284$ ;  $p<0,001$ ), OPG có mối liên quan độc lập với áp lực mạch sau khi hiệu chỉnh các yếu tố đồng liên quan ( $\beta=0,143$ ;  $p<0,001$ ) [101].

Nghiên cứu KNOW-CKD (2016) ở 1423 bệnh nhân CKD được thực hiện bởi Kim CS và cộng sự, chẩn đoán loãng xương bằng nghiệm pháp đo hấp phụ tia X kép (DEXA) để đánh giá mật độ xương, kết quả cho thấy ở bệnh nhân CKD có mối liên quan độc lập giữa nồng độ OPG với giảm mật độ xương ở các vị trí xương cột sống ( $B = -0,489$ ;  $p=0,015$ ) và xương chậu ( $B = -0,349$ ;  $p=0,027$ ). Tuy nhiên, nồng độ OPG liên quan đến nguy cơ loãng xương ở nữ ( $OR=4,72$ ;  $p=0,015$ ) và liên quan không rõ ở nam bệnh nhân CKD ( $OR = 0,21$ ;  $p = 0,095$ ) [69].

Yilmaz MI và cộng sự (2016) theo dõi ở 291 bệnh nhân CKD giai đoạn 1 -5 không lọc máu chu kỳ, thời gian theo dõi trung bình 36 tháng, kết quả phân tích mô hình Cox cho thấy nồng độ OPG liên quan độc lập với các biến cố tim mạch của bệnh nhân sau khi hiệu chỉnh với các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống và các yếu tố nguy cơ đặc hiệu với bệnh lý thận. Nồng độ OPG huyết tương cao có liên quan với mức lọc cầu thận giảm, giai đoạn sau của bệnh thận, nồng độ hemoglobin máu thấp, nồng độ hs CRP cao, cũng như nồng độ iPTH cao, FGF23 cao có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) [138].

Nói chung các nghiên cứu nước ngoài đều khẳng định canxi hoá ĐM ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính nói chung, lọc máu chu kỳ nói riêng là phổ biến. Mặc dù OPG có tác dụng bảo vệ hệ thống mạch máu và xương tuy nhiên, hiện tượng tăng OPG ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính là thường gặp và thường kết hợp với tăng PTH huyết tương và canxi hoá ĐM, tăng nguy cơ tử vong.



### 1.3.2. Nghiên cứu trong nước

Năm 2010, Nguyễn Thị Kim Thủy đã công bố kết quả nghiên cứu nồng độ canxi, Phospho, PTH huyết tương và tình trạng loãng xương ở bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ. Nghiên cứu cắt ngang ở 40 bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ: tuổi trung bình  $49,3 \pm 11,8$  (31 nam, 9 nữ), thời gian lọc máu trung bình  $5,7 \pm 4,3$  năm. Kết quả cho thấy: Nồng độ Canxi ion hóa không khác biệt so với mức bình thường:  $10,5 \pm 1,46\text{mg/dl}$  so với  $10,3\text{mg/dl}$ . Nồng độ Phospho và tích  $\text{Ca} \times \text{P}$  tăng có ý nghĩa so với mức bình thường là:  $18,6 \pm 5,44\text{mg/dl}$  so với  $4,5\text{mg/dl}$  và  $200,96 \pm 76,04 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$  so với mức bình thường  $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ . Nồng độ PTH huyết tương tăng  $108,1 \pm 100,08 \text{ pg/dl}$  so với  $65\text{pg/dl}$  nhóm chứng. Nồng độ PTH huyết tương có tương quan nghịch tương đối chặt chẽ với mật độ xương cổ xương đùi, liên mấu chuyển xương đùi, tổng mật độ xương đùi ( $r = -0,604$ ;  $r = -0,588$ ;  $r = -0,621$ ). Nồng độ PTH tương quan nghịch mức độ trung bình với MĐX cột sống TL1, TL4, tổng MĐX cột sống TL ( $r = -0,42$ ;  $r = -0,43$ ;  $r = -0,37$ ) [21].

Năm 2010, tác giả Vũ Lệ Anh và cộng sự nghiên cứu cắt ngang 173 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn từ 3 -5 theo K/DOQI chưa được điều trị thay thế thận. Kết quả cho thấy: Nồng độ Ca huyết tương giảm, giảm dần theo độ nặng của suy thận ( $r = 0,169$ ;  $p = 0,026$ ). Nồng độ P huyết tương tăng, tăng dần theo mức độ suy thận ( $r = -0,568$ ;  $p < 0,001$ ). Nồng độ PTH huyết tương tăng, tăng dần theo độ nặng của suy thận ( $r = -0,594$ ;  $p < 0,001$ ). Ca tương quan nghịch với P ( $r = -0,208$ ;  $p = 0,006$ ). P tương quan thuận với PTH ( $r = 0,442$ ;  $p < 0,001$ ). Tương quan giữa PTH và Ca không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,032$ ) [2].

Nghiên cứu của Hoàng Bùi Bảo 2007, Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2015) trên đối tượng bệnh nhân suy thận mạn tính chưa lọc máu đều nhận định, tăng PTH huyết tương là phổ biến ở nhóm bệnh nhân này. Nồng độ PTH huyết tương liên quan đến mức lọc cầu thận, một số rối loạn canxi phospho ở nhóm bệnh nhân suy thận mạn có ý nghĩa,  $p < 0,05$  [4], [23].

Nguyễn Hải Thủy (2008) nghiên cứu sự liên quan một số yếu tố nguy cơ và tổn thương xơ vữa ĐMC ở người lớn trên 203 người  $> 60$  tuổi, kết quả có sự gia tăng tỷ lệ tổn thương xơ vữa ĐMC theo tuổi, nhóm bệnh nhân THA, ĐTĐ, RLLP máu có độ dày lớp IMT cao hơn nhóm bình thường [20].

Trên đối tượng bệnh nhân bệnh thận mạn tính, Đặng Thị Việt Hà 2013 đã thực hiện nghiên cứu tổn thương động mạch cảnh, động mạch đùi bằng siêu âm Doppler ở 327 người được chia thành ba nhóm: nhóm đối chứng 66 người có chức năng thận bình thường, nhóm 203 bệnh nhân suy thận mạn tính được điều trị bảo tồn chưa điều trị thay thế là và nhóm 58 bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Kết quả cho thấy nội trung mạc động mạch cảnh và động mạch đùi nhóm lọc máu chu kỳ ( $0,893 \pm 0,213$  mm và  $0,88 \pm 0,105$  mm) dày hơn có ý nghĩa so với nhóm suy thận mạn tính điều trị bảo tồn ( $0,835 \pm 0,110$  mm và  $0,829 \pm 0,114$  mm) và người bình thường ( $0,713 \pm 0,092$  mm và  $0,731 \pm 0,095$  mm) với  $p < 0,001$ . Tỷ lệ có mảng xơ vữa, tỷ lệ mảng xơ vữa bề mặt không đều, đậm độ echo không đồng nhất, tỷ lệ canxi hóa mảng xơ vữa và hẹp mạch ở các bệnh nhân suy thận cao hơn so với người bình thường ( $p < 0,05 - 0,001$ ) [7].

Như vậy, tại Việt nam mới chỉ có một số ít nghiên cứu với số lượng bệnh nhân không nhiều về hình thái và chức năng ĐM cảnh và nồng độ PTH huyết tương trên bệnh nhân lọc máu chu kỳ, đặc biệt chưa có nghiên cứu nào đánh giá nồng độ OPG huyết tương, nồng độ PTH huyết tương, biến đổi các chỉ số hình thái và huyết động ĐM cảnh trên siêu âm Doppler mạch và mối liên quan với một số yếu tố nguy cơ vữa xơ động mạch ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu 200 đối tượng được chia thành 2 nhóm:

- Nhóm bệnh: gồm 150 bệnh nhân điều trị lọc máu chu kỳ tại Khoa Thận nhân tạo, Bệnh viện Chợ Rẫy, Hồ Chí Minh từ tháng 2/2015 đến tháng 12/2017

- Nhóm tham chiếu: 50 người khỏe mạnh.

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng

*\* Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:*

- Bệnh nhân STM giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ.
- Thời gian lọc máu chu kỳ  $\geq 3$  tháng.
- Tuổi của bệnh nhân  $\geq 18$ .
- Bệnh nhân đều được lọc máu bằng một loại quả lọc có hệ số siêu lọc thấp.
- Các bệnh nhân được điều trị thiếu máu, tăng huyết áp và các rối loạn khác theo hướng dẫn của Hội lọc máu thế giới
- Bệnh nhân hợp tác, tham gia nghiên cứu.

*\* Tiêu chuẩn chọn đối tượng thuộc nhóm tham chiếu:*

- Người trưởng thành khỏe mạnh: Là các nhân viên đang làm việc tại Khoa Thận nhân tạo, Bệnh viện Chợ rẫy
- Không có tiền sử bệnh thận- tiết niệu
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng

*\* Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân thuộc nhóm bệnh:*

- Lọc máu  $< 3$  tháng
- Suy tim mạn tính nặng
- Nhiễm virus viêm gan B, C hoặc suy gan nặng
- Mắc ung thư giai đoạn cuối kèm theo.
- Đang mắc các bệnh cấp tính như: nhiễm khuẩn, nhồi máu cơ tim, suy tim cấp, đột quỵ não...

- Khó khăn trong thực hiện đường vào mạch máu làm ảnh hưởng đến chất lượng lọc máu.

- Bệnh nhân có tình trạng bệnh lý đòi hỏi chế độ lọc đặc biệt như phù phổi cấp, nồng độ K<sup>+</sup> máu cao phải lọc máu cấp cứu.

- Bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh ngoại khoa, hoặc bệnh nhân đã có can thiệp phẫu thuật trong 1 tháng.

- Bệnh nhân ung thư tuyến cận giáp, bệnh lý về xương...

- Các bệnh nhân đang phải dùng các thuốc và chế phẩm làm hạ phospho máu, chế phần canxi, thuốc tăng chu chuyển xương như vitamin D....

- Không hợp tác nghiên cứu hoặc đang điều trị bị tử vong hoặc chuyển cơ sở khác điều trị.

*\* Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng nhóm tham chiếu*

- Mắc một số bệnh mạn tính như: viêm khớp mạn tính, bệnh lý dạ dày- tá tràng mạn tính...

- Dư cân, béo phì

- Thói quen uống rượu bia

- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú

## **2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, so sánh bệnh với nhóm tham chiếu khỏe mạnh.

**Cỡ mẫu:** Chọn cỡ mẫu thuận tiện theo thời gian nghiên cứu

### **2.2.1. Nội dung nghiên cứu**

#### **2.2.1.1. Đối với nhóm tham chiếu người khỏe mạnh**

- + Hỏi tiền sử sức khỏe bệnh tật: tiền sử bệnh thận tiết niệu, tăng huyết áp, bệnh lý dạ dày tá tràng...

- + Khám lâm sàng: toàn thân tình trạng phù, da niêm mạc, đo chiều cao cân nặng, đo huyết áp, khám sơ bộ các chuyên khoa.

- + Các xét nghiệm cận lâm sàng:

- Công thức máu: HC, HST, HCT, BC, công thức BC, tiểu cầu

- Sinh hóa máu: định lượng glucose, ure, creatinin, lipid máu, SGOT/SGPT, axit uric máu, điện giải đồ...

- Xét nghiệm nước tiểu 10 thông số
- Điện tim, chụp x-quang tim phổi thẳng
- + Sau khi xác định là người khỏe mạnh tiến hành định lượng PTH và OPG huyết tương. Phương pháp và các bước tiến hành như định lượng nhóm bệnh nhân.

#### **2.2.1.2. Đối với bệnh nhân**

##### *\* Khai thác bệnh sử*

Các thông tin được khai thác từ bệnh nhân, người nhà bệnh nhân và hồ sơ bệnh án lọc máu của bệnh nhân. Các nội dung được khai thác như sau:

- + Thời gian phát hiện bệnh thận- tiết niệu, đái tháo đường, tăng huyết áp, lupus ban đỏ hệ thống...
- + Thời gian phát hiện suy thận mạn tính
- + Các biện pháp đã điều trị suy thận mạn tính
- + Thời gian lọc máu chu kỳ
- + Các biến chứng đã xảy ra trong quá trình điều trị
- + Chế độ lọc máu trước khi nghiên cứu: số lần lọc/ tuần, loại quả sử dụng, tốc độ lọc, khối lượng siêu lọc, còn bảo tồn nước tiểu hay không, tăng cân giữa hai lần lọc...

##### *\* Hỏi phát hiện các triệu chứng lâm sàng*

- + Tình trạng mệt mỏi
- + Có rối loạn giấc ngủ, kiểu rối loạn như thế nào
- + Tình trạng chóng mặt, buồn nôn và nôn
- + Tình trạng ngứa toàn thân
- + Tình trạng khó thở có hay không, thời gian nào, có tư thế giảm khó thở không...
- + Khám phát hiện các triệu bất thường của hệ xương khớp...
- + Tình trạng vận động của cổ tay hai bên
- + Tình trạng đi tiểu, mức độ và những thay đổi khi đi tiểu
- + Tình trạng ăn uống, hoạt động thể lực.
- + Những cản trở trong sinh hoạt hàng ngày.

##### *\* Khám lâm sàng*

- + Toàn thân: tình trạng sốt, phù, da niêm mạc, tình trạng lông tóc móng, hạch ngoại vi, tình trạng xuất huyết dưới da...

+ Đo chiều cao, cân nặng, tính BMI. Các bệnh nhân được đo chiều cao, cân nặng tính BMI vào sau cuộc lọc máu.

+ Tim mạch: tần số tim, các tiếng tim bệnh lý. Đo huyết áp động mạch với các chỉ số: HATT, HATTr, HA trung bình. Phát hiện các dấu hiệu của suy tim

Đo huyết áp ĐM cánh tay tại bên không có cầu tay, đo 2 lần mỗi lần cách nhau 5 phút theo phương pháp Krotkof, đo cả 2 thời điểm trước cuộc lọc và sau cuộc lọc máu các ngày.

+ Hô hấp: Xác định tần số thở, mức độ khó thở (nếu có). Nghe phổi phát hiện sơ bộ các bất thường ở phổi.

+ Tiêu hóa: tình trạng gan to, tuần hoàn bàng hệ, dịch tự do trong ổ bụng...

+ Cơ, xương, khớp: tình trạng teo cơ, biến dạng khớp, đau nhức xương, những bất thường ở khớp cổ tay, khớp vai...

+ Tiết niệu: khám phát hiện bất thường về thận, tiết niệu.

+ Tâm thần kinh: khám phát hiện tổn thương 12 đôi dây thần kinh sọ não, tổn thương thần kinh ngoại vi...

*\* Các xét nghiệm cận lâm sàng:*

+ Công thức máu:

- Lấy trước cuộc lọc đầu tiên của tuần, trước khi bệnh nhân dùng quả lọc mới.

Ví dụ bệnh nhân lọc chu kỳ vào các ngày 2,4,6 thì lấy máu trước cuộc lọc ngày thứ 2; bệnh nhân lọc chu kỳ vào 3,5,7 thì lấy máu trước cuộc lọc ngày thứ 3.

- Xác định số lượng BC, HC, hemoglobin, hematocrite...

+ Hóa sinh máu:

- Lấy máu như thời điểm làm công thức máu

- Các chỉ tiêu: glucose, ure, creatinin, protein, albumin, cholesterol, triglycerid, HDL-C, LDL-C, CRP, điện giải máu, nồng độ phospho và  $\beta$ 2Microglobulin máu.

+ Xét nghiệm vi sinh vật: HbsAg và anti-HCV

+ Điện tâm đồ: xác định các bất thường trên điện tim

+ Chụp X-quang tim phổi thẳng

+ Siêu âm ổ bụng đánh giá tình trạng chung của ổ bụng và hệ tiết niệu.

\* Một số yếu tố nguy cơ vữa xơ mạch máu:

Có rất nhiều yếu tố là nguy cơ vữa xơ mạch máu, trong nghiên cứu này chúng tôi xác định một số yếu tố sau:

- Tuổi từ 60 trở lên
- Tình trạng thừa cân, béo phì
- ĐTĐ
- THA
- RLLP máu
- Giảm albumin
- Thời gian lọc máu kéo dài từ 5 năm trở lên
- Mất chức năng thận tồn dư

\* Định lượng nồng độ PTH và OPG huyết tương:

+ *Định lượng PTH huyết tương:*

- Lấy 3 ml máu chống đông bằng EDTA, tách huyết tương để xét nghiệm. Máu có thể được lưu giữ trong 3 ngày với nhiệt độ 2-8 độ C, hoặc 6 tháng với nhiệt độ - 25 đến - 15 độ C.

- Nguyên lý: Miễn dịch hoá phát quang kẹp 1 kháng nguyên và 2 kháng thể

Trong lần ủ đầu tiên, PTH trong mẫu thử kết hợp với kháng thể đa dòng gắn kết với dẫn xuất isoluminol có độ đặc hiệu cao ở vị trí N của chuỗi peptide 1-84 PTH.

Trong lần ủ tiếp theo, một KT đa dòng thứ 2 phủ trên bề mặt các vi hạt nhiễm từ sẽ gắn vào vị trí C của chuỗi peptide 1-84 PTH tạo thành liên hợp KT-KN-KT.

Sau khi rửa trôi các thành phần không gắn kết, thuốc thử starter được thêm vào để kích hoạt phản ứng hóa phát quang, độ phát quang của liên hợp sẽ được đo bởi thiết bị quang phổ.

Nồng độ PTH trong mẫu thử tỉ lệ trực tiếp với lượng đơn vị ánh sáng tương đối (RLU), được tính toán căn cứ vào thông tin đường chuẩn chính qua mã vạch trên hộp thuốc thử và hệ số Slope có được khi hiệu chuẩn thử nghiệm.

- Máy xét nghiệm LIAISON, thuốc thử của hãng Diasorin, làm tại khoa sinh hóa Bệnh viện Chợ rẫy.

- Đơn vị tính: pg/ml

+ *Định lượng OPG huyết tương:*

- Lấy 3 ml máu chống đông bằng EDTA, ly tâm 10000 vòng/phút để lấy huyết tương để xét nghiệm. Máu có thể được lưu giữ trong 3 ngày với nhiệt độ 2-8 độ C, hoặc 6 tháng với nhiệt độ - 25 đến - 15 độ C. Trong nghiên cứu các mẫu huyết tương được lưu giữ trong 30 ngày sau đó xét nghiệm.

- Nguyên lý: Phương pháp ELISA kẹp 1 kháng nguyên và 2 kháng thể

Xét nghiệm sử dụng kỹ thuật “ sandwich” với KT đặc hiệu kháng OPG.

Chất chuẩn, chất kiểm tra, và mẫu pha loãng muốn đo OPG được cho vào các well được phủ KT đa dòng đề kháng OPG.

Trong bước đầu tiên OPG được gắn với KT thứ nhất cố định. Sau đó 1 KT đơn dòng chuột biotinylated kháng OPG được thêm vào.

Bước kế tiếp Streptavidin peroxidase conjugate được thêm vào, và 1 sandwich gồm Kháng thể thứ nhất – OPG – KT biotinylated – streptavidin peroxidase conjugate được tạo thành.

Peroxidase substrate dùng Tetramethyl benzidine.

Cuối cùng ngừng phản ứng bằng 1 dung dịch acid, màu chuyển từ xanh qua vàng, cường độ màu tỷ lệ thuận với nồng độ OPG.

Đo ở bước sóng 450 nm, vẽ đường cong chuẩn từ các OD ứng với các nồng độ chuẩn.

- Máy xét nghiệm ELISA tự động Immunomate Base, thuốc thử Osteoprotegerin Elisa Kit, của công ty Immundiagnostik AG, Bensheim làm tại khoa sinh hóa Bệnh viện Chợ rẫy.

- Đơn vị tính: pmol/l

\* Siêu âm động mạch cảnh:

Tất cả các bệnh nhân đều được làm siêu âm sau cuộc lọc máu, thực hiện siêu âm do 1 bác sỹ chuyên khoa có kinh nghiệm làm.

- Thứ tự siêu âm: Siêu âm 2D, Doppler màu [1]

- Vị trí: ĐM cảnh gốc cả 2 bên phải và trái.

- Các thông số được sử dụng đánh giá trong nghiên cứu này gồm:

Các chỉ số hình thái: Đường kính lòng ĐMC, độ dày lớp nội trung mạc và tình trạng có hay không vữa xơ mạch máu.



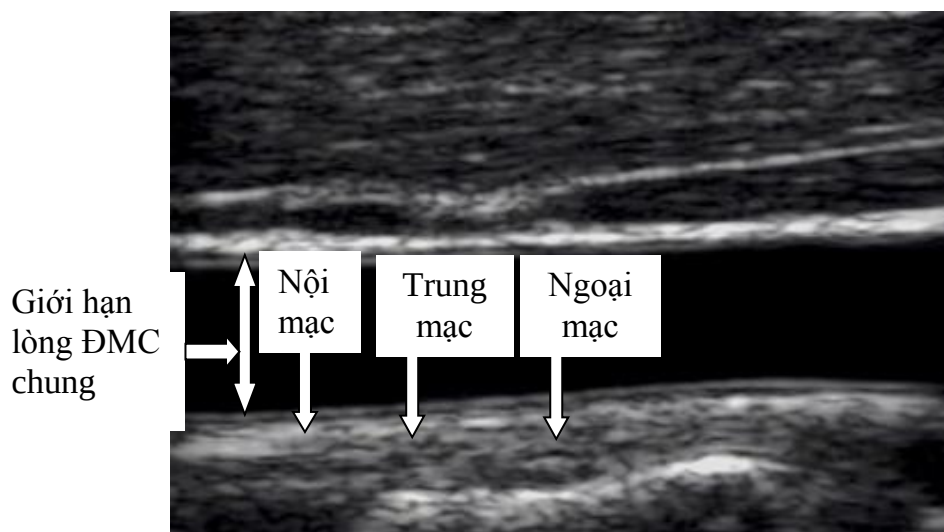
Các thông số huyết động: Vận tốc đỉnh tâm thu (PSV), vận tốc cuối tâm trương (EDV) và chỉ số kháng trở ĐMC (RI).

- Tư thế bệnh nhân: nằm ngửa, đầu xoay nhẹ sang bên đối diện, hơi ngửa ra sau.
- Người làm siêu âm ngồi phía trên đầu hay bên phải bệnh nhân.



**Hình 2.1.** Tư thế siêu âm động mạch cảnh

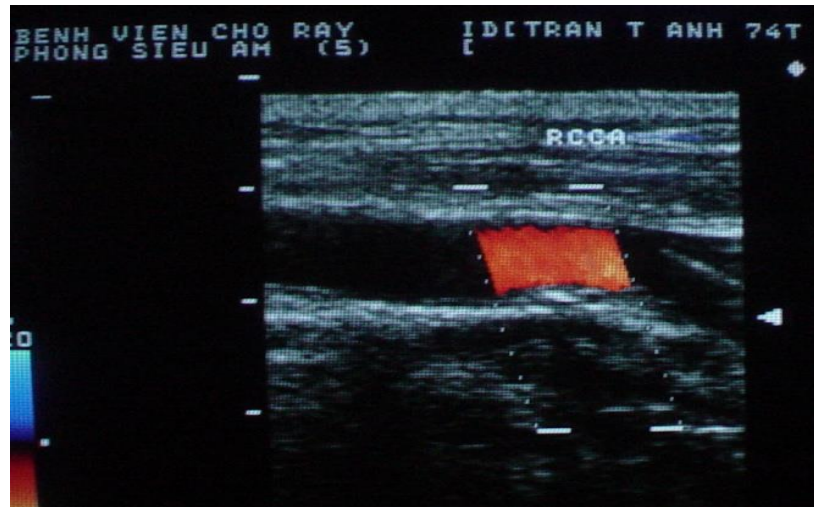
- Khảo sát bằng siêu âm 2D [1]:
  - Sau khi xác định được động mạch cảnh ở mặt cắt ngang, xoay đầu dò 90 độ để cắt dọc.
  - Đo đường kính lòng mạch và bề dày lớp nội trung mạc:



**Hình 2.2.** Cấu trúc động mạch cảnh chung trên siêu âm 2D  
(Bệnh nhân Nguyễn Văn T., 44 tuổi)

Đường kính lòng động mạch, bề dày nội trung mạc được xác định như **hình 2.2**. Đơn vị tính là mm.

- Khảo sát tình trạng xơ vữa và xác định mức độ hẹp ĐMC:



**Hình 2.3.** Doppler màu hẹp động mạch cảnh chung  
(Bệnh nhân Trần T.A. 74 tuổi)

Đánh giá tình trạng xơ vữa: Dựa vào độ cản âm của cơ ức đòn chũm cùng bên. Khi siêu âm 2D thấy mức độ cản âm thành mạch máu (từ lớp nội mạc đến ngoại mạc: **Hình 2.2**) tăng hơn so với mức cản âm của cơ ức đòn chũm được xác định có xơ vữa mạch máu (Hình ảnh mảng xơ vữa gây hẹp lòng mạch ở **hình 2.3**).

Hẹp lòng mạch: Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ xác định có hay không có hẹp lòng mạch không xác định mức độ hẹp. Hẹp lòng mạch được xác định khi có ít nhất 1 vị trí ở vùng ĐM cảnh khảo sát có mảng xơ vữa chiếm diện tích lòng mạch (**Hình 2.3**). Đường kính tại chỗ hẹp thấp hơn 2 vị trí trước và sau chỗ hẹp.

- Khảo sát bằng siêu âm Doppler [1]:

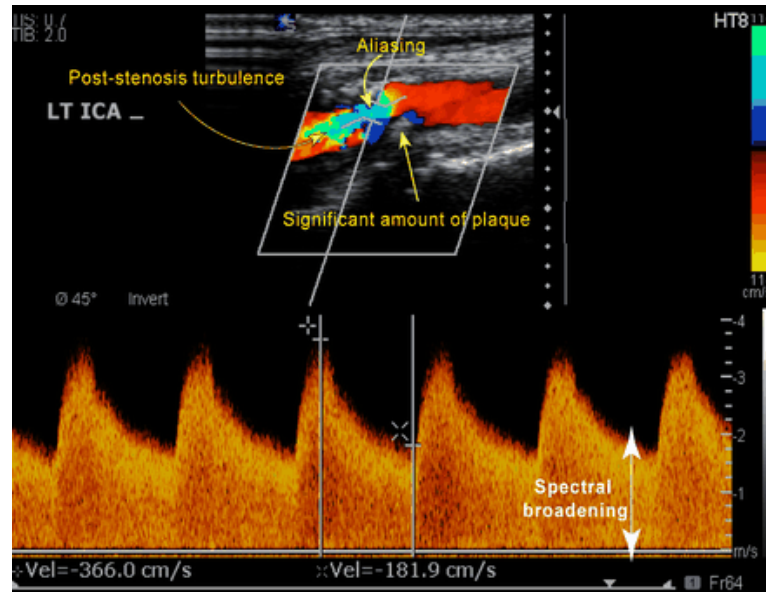
- Với Doppler màu:

Khảo sát cả ở mặt cắt ngang và mặt cắt dọc của động mạch cảnh, giúp xác định vị trí hẹp nhờ dấu hiệu khuyết màu và khảm màu, xác định hướng dòng chảy trong động mạch cảnh.

- Với Doppler xung:

Khảo sát tại vị trí hẹp, trước và sau chỗ hẹp đo các chỉ số (**Hình 2.4**):

- . Vận tốc đỉnh tâm thu (PSV): Đo ở đỉnh cao nhất của sóng tâm thu (cm/s)
- . Vận tốc cuối tâm trương (EDV): đo ở đoạn cuối tâm trương, trước lúc xuất phát một sóng tâm thu tiếp theo (cm/s).



**Hình 2.4.** Khảo sát PSV và EDV trên siêu âm Doppler  
(Bệnh nhân Trần T.A. 74 tuổi)

- . Chỉ số trở kháng mạch (RI) được xác định tự động trên máy theo công thức sau:

$$RI = \frac{PSV - EDV}{PSV}$$

Chỉ số RI bình thường < 0,7

*Các số liệu đo đạc, tính toán là trung bình cộng của 2 bên phải và trái*

*\* Các biện pháp điều trị cơ bản:*

- + Hướng dẫn có kiểm soát chế độ ăn [125]
- Lượng natri ăn hàng ngày 2 – 2,5 g/24h.
- Lượng nước vào hàng ngày khoảng 500ml.
- Nếu BN thừa nước nhiều (tăng cân giữa hai kỳ lọc máu >10% trọng lượng cơ thể) thì hướng dẫn bệnh nhân làm giảm cảm giác khát (xúc miệng, xịt phun vào miệng một chút nước cho đỡ khát, tạo thói quen ăn nhạt và khô...)
- Lượng protein ăn hàng ngày 1,0 -1,2 g/kg thể trọng, hướng dẫn bệnh nhân ăn khoảng 200- 300 gram thịt cá nạc, thay bằng lượng tương đương trứng, sữa.. hạn chế thức ăn nhiều kali, nhiều phosphat (pho mát, thịt xông khói...), bổ sung thức ăn nhiều can xi (tôm, cua, xương sườn...).

- Phương pháp hướng dẫn bệnh nhân: tại đầu giường, tập huấn cho lớp học với những bệnh nhân đang được điều trị ở Khoa Thận nhân tạo với chuyên đề “Chế độ ăn cho bệnh nhân suy thận mạn được điều trị thận nhân tạo chu kỳ”.

- Kiểm soát sự tuân thủ chế độ ăn của bệnh nhân bằng cân nặng trước và sau lọc máu rồi nhắc nhở trực tiếp BN hoặc thông qua gia đình.

+ Điều trị tăng huyết áp [12], [25]:

- Có thể dùng 1 thuốc hoặc nhiều thuốc điều trị tăng huyết áp.

- Nguyên tắc phối hợp thuốc điều trị THA với quy trình điều trị lọc máu sao cho kiểm soát được huyết áp của BN bằng liều lượng thuốc và nhóm thuốc hợp lý cho từng giai đoạn điều trị, với từng bệnh nhân.

+ Điều trị thiếu máu [25] dùng erythropoietin tái tổ hợp: epokine, hemax...

*Liều lượng tấn công:*

- Nếu tiêm dưới da: 20 UI/kg x 3 lần/tuần hoặc 60 UI/kg x 1 lần/tuần hoặc

- Nếu tiêm tĩnh mạch: 40 UI/kg x 3 lần/tuần hoặc 120UI/kg x 1 lần/tuần.

- Mục tiêu là đạt đích tăng hemoglobin 10-20g/l trong vòng 4 tuần điều trị và đích cuối cùng của BN là 100g/lít đến 110 g/l.

- Nếu hemoglobin chỉ tăng thêm < 10 g/l trong vòng 4 tuần điều trị thì tăng liều 25% tổng liều đang sử dụng.

- Khi đạt đích (tức là tăng thêm 10- 20g/lít hoặc đạt 100g/lít) thì giảm liều dần, nếu hemoglobin tăng thêm > 20g/l trong vòng 4 tuần điều trị thì giảm liều erythropoietin từ 25- 50% tổng liều đang sử dụng.

*Liều lượng duy trì:* Khi đạt được đích thì giảm liều, theo dõi hemoglobin 4 tuần/ lần nếu đạt đích (tăng thêm 10-20g/l hoặc chỉ số của BN đạt 100 – 110g/l) thì giảm liều 25% mỗi tháng.

+ Điều trị lọc máu chu kỳ:

- Bệnh nhân được lọc máu 3 lần/tuần, cách ngày với tổng lượng thời gian 12 giờ/tuần.

- Sử dụng quả lọc có hệ số siêu lọc thấp, tái sử dụng 3- 6 lần

- Dịch lọc là loại bicarbonate

- Tốc độ lọc duy trì tùy theo từng bệnh nhân: từ 250 đến 320 ml/phút

- Chống đông bằng Heparin thông thường hoặc Heparin có trong lượng phân tử thấp.

- Rút cân giữa 2 lần lọc < 5% trọng lượng cơ thể

### 2.2.2. Các tiêu chuẩn chẩn đoán, phân loại, đánh giá sử dụng trong nghiên cứu

\* *Tiêu chuẩn chẩn đoán suy thận mạn tính*: theo Nguyễn Văn Xang [25]:

Dựa vào 6 tiêu chuẩn sau:

+ Có tiền sử bệnh thận tiết niệu mạn tính, tái phát nhiều lần hoặc tiền sử Lupus, đái tháo đường...

+ Có phù (bệnh cầu thận) hoặc không phù (bệnh ống- kẽ thận, bệnh mạch thận...).

+ Có thiếu máu- suy thận càng tăng, thiếu máu càng nặng.

+ Có tăng huyết áp (trên 80% bệnh nhân), có thể có suy tim.

+ Có protein niệu, trụ niệu.

+ Mức lọc cầu thận giảm (dưới 60ml/phút), ure, creatinin máu, acid uric tăng.

\* *Chẩn đoán đái tháo đường*: dựa vào 1 trong 3 tiêu chí [61]:

- Glucose huyết lúc đói (sau > 8 giờ nhịn ăn)  $7,0 \geq$  mmol/lít, ít nhất 2 lần làm xét nghiệm liên tiếp

- Xét nghiệm một mẫu glucose huyết bất kỳ trong ngày  $\geq 11,1$ mmol/lít với các biểu hiện lâm sàng: ăn nhiều, uống nhiều, tiểu nhiều, gầy sút cân.

- Xét nghiệm glucose huyết 2 giờ sau khi uống 75g glucose  $\geq 11,1$ mmol/lít

- Những bệnh nhân đã được chẩn đoán ĐTĐ từ trước có bằng chứng sử dụng thuốc làm hạ glucose máu (Dựa trên hỏi bệnh và xem đơn điều trị)

\* *Chẩn đoán và phân độ thiếu máu*:

Theo WHO: thiếu máu khi Hb < 130g/l ở nam và Hb < 120g/l ở nữ [134].

**Bảng 2.1.** Phân chia mức độ thiếu máu (theo K/DOQI), [104]

| Mức độ | Hemolobin(g/l)                   |
|--------|----------------------------------|
| Nhẹ    | Nam: $100 \leq$ Hemoglobin < 130 |
|        | Nữ: $100 \leq$ Hemoglobin < 120  |
| Vừa    | $80 \leq$ Hemoglobin < 100       |
| Nặng   | Hemoglobin < 80                  |

\* *Chẩn đoán THA*: theo Hội tim mạch Việt nam 2015 [9].

- HA tâm thu  $\geq 140$ mmHg và/hoặc HA tâm trương  $\geq 90$  mmHg ở ít nhất 1 lần đo trước hoặc sau cuộc lọc máu

- Hoặc những bệnh nhân có huyết áp bình thường mà đang phải dùng thuốc hạ huyết áp.

\* *Chẩn đoán rối loạn lipid máu*: theo khuyến cáo của Hội tim mạch học Việt Nam, có RLLP máu khi một trong các chỉ số ở mức [14].

**Bảng 2.2.** Phân loại RLLP máu theo hội tim mạch Việt Nam

| Chỉ số (mmol/l) | Rối loạn   |
|-----------------|------------|
| Cholesterol     | $\geq 5,2$ |
| Triglycerid     | $\geq 2,3$ |
| LDL-C           | $\geq 3,2$ |
| HDL-C           | $\leq 0,9$ |

Bệnh nhân được chẩn đoán RLLP máu khi có ít nhất chỉ số lipid máu có giá trị bất thường.

\* *Chẩn đoán thừa cân, béo phì*: để đánh giá béo ở người lớn dựa vào chỉ số khối lượng cơ thể BMI

$$\text{BMI} = \frac{\text{Trọng lượng cơ thể (kg)}}{\text{Chiều cao (m}^2\text{)}}$$

Theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới áp dụng cho vùng Tây Thái Bình Dương [30]:

Gầy: BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>

Bình thường: BMI từ 18,5 đến 22,9 kg/m<sup>2</sup>

Thừa cân và béo phì: BMI  $\geq 23,0$  kg/m<sup>2</sup>.

- Diện tích da cơ thể (BSA) được tính theo công thức Dubois:

BSA (m<sup>2</sup>) = 0,007184 x W<sup>0,425</sup> x H<sup>0,725</sup> (W là trọng lượng cơ thể tính bằng kg, H là chiều cao tính bằng cm).

- Trọng lượng cơ thể được cân sau cuộc lọc, dựa vào trọng lượng khô của bệnh nhân.

\* *Chẩn đoán còn chức năng thận tồn dư (còn bảo tồn nước tiểu):* (theo Daugirdas, 2007. Handbook of Dialysis) [45], dựa vào số lượng nước tiểu 24 giờ bệnh nhân.

- Không còn chức năng thận tồn dư (không còn bảo tồn nước tiểu): số lượng nước tiểu  $24 < 500$  ml

- Còn chức năng thận tồn dư (còn bảo tồn nước tiểu): số lượng nước tiểu  $\geq 500$  ml/24 giờ

\* *Biến đổi một số chỉ số sinh hoá máu:*

**Bảng 2.3.** Các chỉ số sinh hoá bất thường

(Theo chỉ số sinh học người Việt Nam)

| Chỉ số           |     | Đơn vị | Giá trị bất thường           |
|------------------|-----|--------|------------------------------|
| Protein          |     | g/dl   | Giảm $< 6$                   |
| Albumin          |     | g/dl   | Giảm $< 3,5$                 |
| Ure              |     | mg/dl  | Tăng $> 20$                  |
| Creatinin        |     | mg/dl  | Tăng $> 1,5$                 |
| $\text{Na}^+$    |     | mmol/l | Giảm $< 135$<br>Tăng $> 145$ |
| $\text{K}^+$     |     | mmol/l | Giảm $< 3,5$<br>Tăng $> 5,0$ |
| $\text{Ca}^{++}$ |     | mmol/l | Giảm $< 2,2$                 |
| Phospho          |     | mg/dl  | Tăng $> 42$                  |
| Acid uric        | Nam | mg/dl  | Tăng $> 7,0$                 |
|                  | Nữ  | mg/dl  | Tăng $> 6,0$                 |

\* *Biến đổi nồng độ PTH và OPG huyết tương:*

- Giá trị PTH, OPG huyết tương dựa vào nhóm tham chiếu của 50 người tham chiếu khỏe mạnh trong giới hạn  $\bar{X} \pm 2SD$  được coi là bình thường.

- Bệnh nhân có nồng độ PTH, OPG máu  $> \bar{X} + 2SD$  được coi là tăng.

\* *Đánh giá tổn thương ĐMC, dựa vào kết quả siêu âm ĐMC của nhóm tham chiếu:*

- Giá trị các chỉ số siêu âm dựa vào nhóm tham chiếu của 50 người tham chiếu khỏe mạnh trong khoảng  $\bar{X} \pm 2SD$  được coi là bình thường.

- Bệnh nhân có các chỉ số siêu âm ĐMC  $> \bar{X} + 2SD$  được coi là tăng và  $< \bar{X} - 2SD$  được coi là giảm.

### 2.2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học bằng chương trình phần mềm Epi-info 3.5.1 (phiên bản chạy trên Win, năm 2008) và Epical 2000.

+ Với các biến định lượng trước khi xử lý các số liệu được kiểm định, nếu tuân theo phân bố chuẩn, tính trung bình có độ lệch chuẩn, nếu không phân bố chuẩn số liệu được so sánh theo trung vị.

+ Tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn.

+ Tính tỷ lệ %.

+ So sánh 2 giá trị trung bình và tỷ lệ % bằng t - test.

+ So sánh nhiều tỷ lệ bằng test  $\chi^2$

.  $p > 0,05$ : độ tin cậy  $< 95\%$ .

.  $p < 0,05$ : độ tin cậy  $> 95\%$ .

+ So sánh nhiều giá trị trung bình bằng kiểm định ANOVA

+ Tính hệ số tương quan r của các thông số:

.  $|r| \geq 0,7$ : tương quan rất chặt chẽ.

.  $0,5 \leq |r| < 0,7$ : tương quan khá chặt chẽ.

.  $0,3 \leq |r| < 0,5$ : tương quan vừa.

.  $r < 0,3$ : rất ít tương quan.

.  $r (+)$ : tương quan thuận.

.  $r (-)$ : tương quan nghịch

+ Vẽ sơ đồ tương quan tự động trên Exel.

+ Phân tích hồi qui đa biến: Sau khi phân tích mối liên quan đơn biến, sử dụng phương pháp phân tích hồi qui đa biến Logistic để xác định biến tương quan độc lập, khi  $p < 0,05$ .

### 2.2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

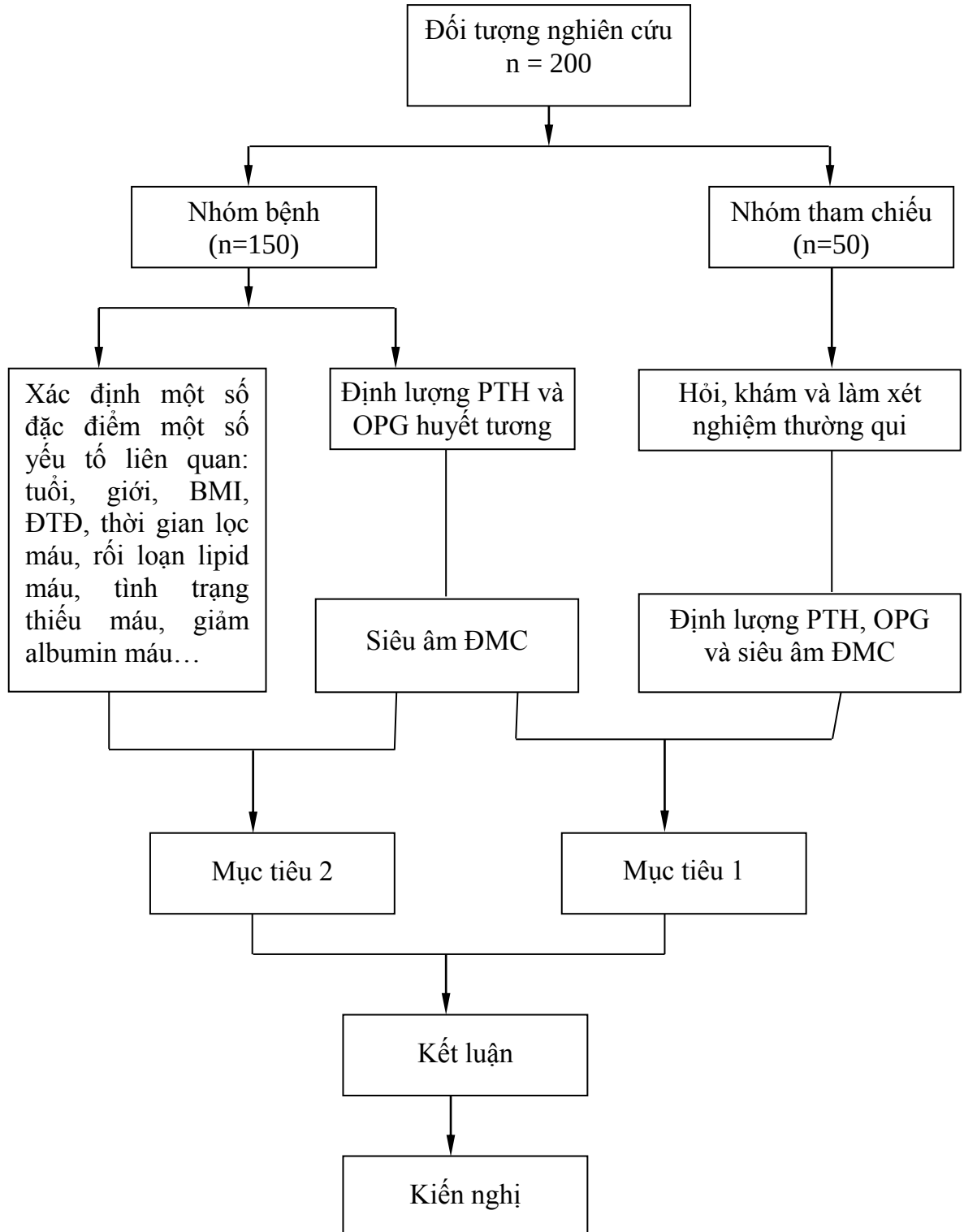
+ Thực hiện không vi phạm đạo đức nghiên cứu

+ Các phương pháp xét nghiệm và biện pháp điều trị thực hiện vì quyền lợi bệnh nhân.



- + Các xét nghiệm thực hiện theo chỉ định nêu trong khuyến cáo.
- + Tôn trọng ý kiến của đối tượng nghiên cứu, có quyền từ chối.
- + Các số liệu thu thập chính xác, trung thực và bí mật.

### Sơ đồ thiết kế nghiên cứu



### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

**Bảng 3.1.** So sánh tuổi, giới giữa hai nhóm

| Nhóm                   |                          | Nữ             |      | Nam           |      | Chung         |     |
|------------------------|--------------------------|----------------|------|---------------|------|---------------|-----|
|                        |                          | n              | %    | n             | %    | n             | %   |
| Nhóm tham<br>chiếu (1) | n, %                     | 26             | 52   | 24            | 48   | 50            | 100 |
|                        | Tuổi trung<br>bình (năm) | 36,42 ± 7,38   |      | 39,33 ± 7,60  |      | 37,82 ± 7,55  |     |
| Nhóm bệnh<br>(2)       | n, %                     | 86             | 57,3 | 64            | 42,7 | 150           | 100 |
|                        | Tuổi trung<br>bình (năm) | 53,77 ± 15,21  |      | 48,58 ± 17,65 |      | 51,55 ± 16,44 |     |
| p                      |                          | p1, p2 > 0,05; |      |               |      | < 0,001       |     |

- Tuổi trung bình nhóm bệnh nhân là 51,55 ± 16,44 tuổi.
- Không có sự khác biệt về tuổi giữa nam và nữ.

**Bảng 3.2.** Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi (n= 150)

| Nhóm tuổi (năm) | Nam |      | Nữ |      | Chung |      |
|-----------------|-----|------|----|------|-------|------|
|                 | n   | %    | n  | %    | n     | %    |
| < 30            | 3   | 10,9 | 7  | 3,5  | 10    | 6,7  |
| 30-39           | 15  | 26,6 | 17 | 17,4 | 32    | 21,3 |
| 40-49           | 18  | 17,2 | 11 | 20,9 | 29    | 19,3 |
| 50-59           | 19  | 15,6 | 10 | 22,1 | 29    | 19,3 |
| ≥60             | 31  | 29,7 | 19 | 36   | 50    | 33,3 |
| Tổng            | 64  | 100  | 86 | 100  | 150   | 100  |

- Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu là từ 60 trở lên.
- Nhóm bệnh nhân < 30 tuổi chỉ có 6,7%

**Bảng 3.3.** Nguyên nhân gây suy thận mạn tính (n=150)

| Nguyên nhân         | Số BN | Tỷ lệ (%) |
|---------------------|-------|-----------|
| Viêm cầu thận mạn   | 84    | 56,0      |
| Viêm thận – bể thận | 6     | 4         |
| Đái tháo đường      | 35    | 23,3      |
| THA                 | 17    | 11,3      |
| Bệnh thận đa nang   | 2     | 1,3       |
| Lupus ban đỏ        | 3     | 2         |
| Gút                 | 3     | 2         |

- Nhóm bệnh nhân suy thận do VCTMT chiếm tỷ lệ cao nhất là 53,3%, tiếp đến là ĐTD 23,3%, THA là 11,3%.

**Bảng 3.4.** Phân bố bệnh nhân theo thời gian lọc máu (n=140)

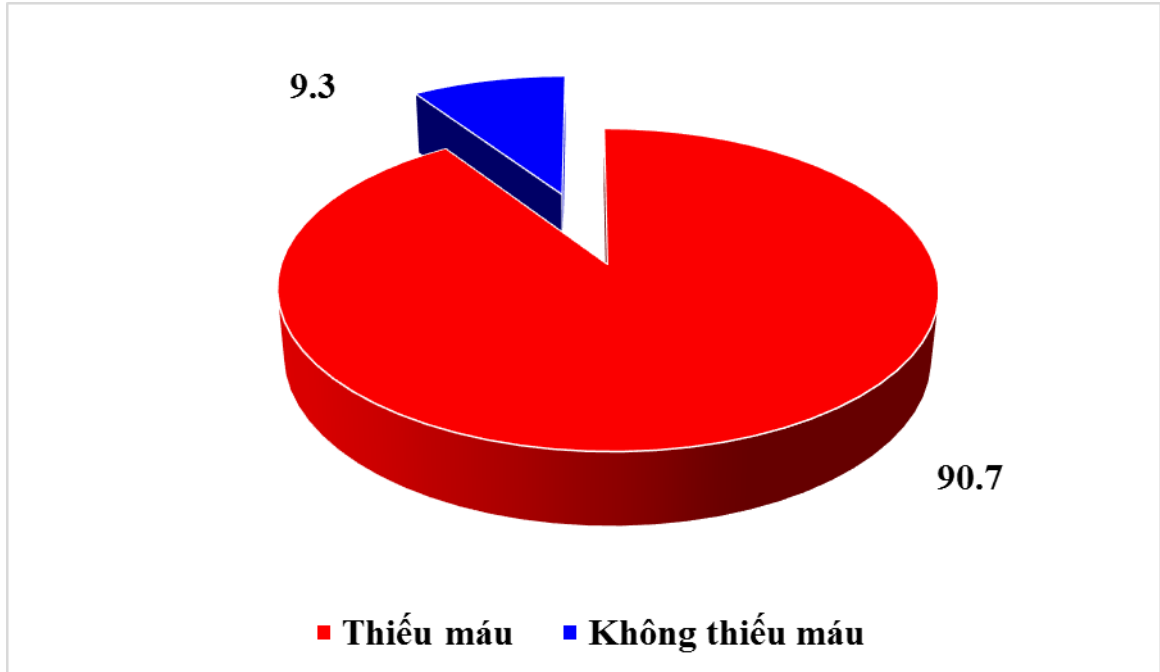
| Thời gian lọc máu            | Số BN         | Tỷ lệ % |
|------------------------------|---------------|---------|
| < 5 năm                      | 70            | 46,7    |
| 5 - < 10 năm                 | 54            | 36      |
| ≥ 10 năm                     | 26            | 17,3    |
| Thời gian trung bình (Tháng) | 75,47 ± 45,94 |         |

- Nhóm bệnh nhân có thời gian lọc máu < 5 năm chiếm tỷ lệ cao nhất 46,7%.
- Chỉ có 17,3% bệnh nhân có thời gian lọc máu từ 10 năm trở lên.
- Thời gian lọc máu trung bình là 75,47 tháng.

**Bảng 3.5.** Đặc điểm BMI nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n=150)

| Mức độ                          | Số BN        | Tỷ lệ (%) |
|---------------------------------|--------------|-----------|
| Thiếu cân (< 18,5)              | 36           | 24        |
| Bình thường (18,5 – 22,9)       | 68           | 45,3      |
| Thừa cân và béo phì (≥ 23)      | 46           | 30,7      |
| Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ ) | 21,41 ± 3,78 |           |

- Tỷ lệ bệnh nhân thừa cân và béo phì chiếm 30,7%, thiếu cân chiếm 24%.
- BMI trung bình trong giới hạn bình thường là 21,41.



**Biểu đồ 3.1.** Tỷ lệ thiếu máu nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n=150)

Nhận xét: Bệnh nhân thiếu máu trong nghiên cứu chiếm đa số 90,7%.

**Bảng 3.6.** Tỷ lệ bệnh nhân theo mức độ thiếu máu (n=136)

| Mức độ thiếu máu     | Số BN         | Tỷ lệ (%) |
|----------------------|---------------|-----------|
| Mức độ nhẹ           | 25            | 18,4      |
| Mức độ vừa           | 89            | 65,4      |
| Mức độ nặng          | 22            | 16,2      |
| HST trung bình (g/l) | 89,67 ± 17,89 |           |

- Trong nhóm bệnh nhân thiếu máu, chủ yếu là thiếu máu mức độ nhẹ và vừa. Có 16,2% bệnh nhân thiếu máu mức độ nặng.
- Nồng độ HST trung bình trong nghiên cứu là 89,67 ± 17,89 g/l.

**Bảng 3.7.** Kết quả một số xét nghiệm cận lâm sàng nhóm nghiên cứu (n=150)

| Chỉ số                |            | Số BN         | Tỷ lệ % |
|-----------------------|------------|---------------|---------|
| Ure (mg/dL)           | Tăng > 20  | 150           | 100     |
|                       | Trung bình | 57,26 ± 14,05 |         |
| Creatinine (mg/dL)    | Tăng > 1,5 | 150           | 100     |
|                       | Trung bình | 6,54 ± 1,64   |         |
| Protein (g/dL)        | Giảm < 6   | 31            | 21,1    |
|                       | Trung bình | 6,52 ± 0,61   |         |
| Albumin (g/dL)        | Giảm < 3,5 | 36            | 24      |
|                       | Trung bình | 3,77 ± 0,36   |         |
| Acid uric máu (mg/dL) | Tăng > 7   | 77            | 51,3    |
|                       | Trung bình | 7,04 ± 1,85   |         |
| Canxi (mmol/L)        | Giảm < 2,2 | 124           | 82,7    |
|                       | Trung bình | 1,97 ± 0,38   |         |
| Phospho (mg/dL)       | Tăng > 42  | 101           | 67,3    |
|                       | Trung bình | 53,79 ± 29,64 |         |

- Tỷ lệ bệnh nhân giảm albumin máu chiếm 23,3%.
- Giảm nồng độ canxi máu chiếm 77,3%.
- Có tới 67,3% bệnh nhân tăng nồng độ phospho máu.

### 3.2. ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH CẢNH, NỒNG ĐỘ OPG, PTH HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

#### 3.2.1. Đặc điểm tổn thương ĐM cảnh ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

**Bảng 3.8.** Tỷ lệ bệnh nhân theo một số yếu tố nguy cơ vữa xơ ĐMC

| Các yếu tố                | Số BN | Tỷ lệ (%) |
|---------------------------|-------|-----------|
| Tuổi ≥ 60                 | 14    | 9,3       |
| Thừa cân, béo phì         | 46    | 30,7      |
| ĐTĐ                       | 35    | 23,3      |
| THA                       | 146   | 99,3      |
| RLLP máu                  | 138   | 92,0      |
| Giảm albumin máu          | 36    | 24,0      |
| Thời gian lọc máu ≥ 5 năm | 82    | 54,7      |
| Mất chức năng thận tồn dư | 136   | 90,7      |

- Các yếu tố nguy cơ xơ vữa mạch máu hay gặp là THA, RLLP máu và mất chức năng thận tồn dư

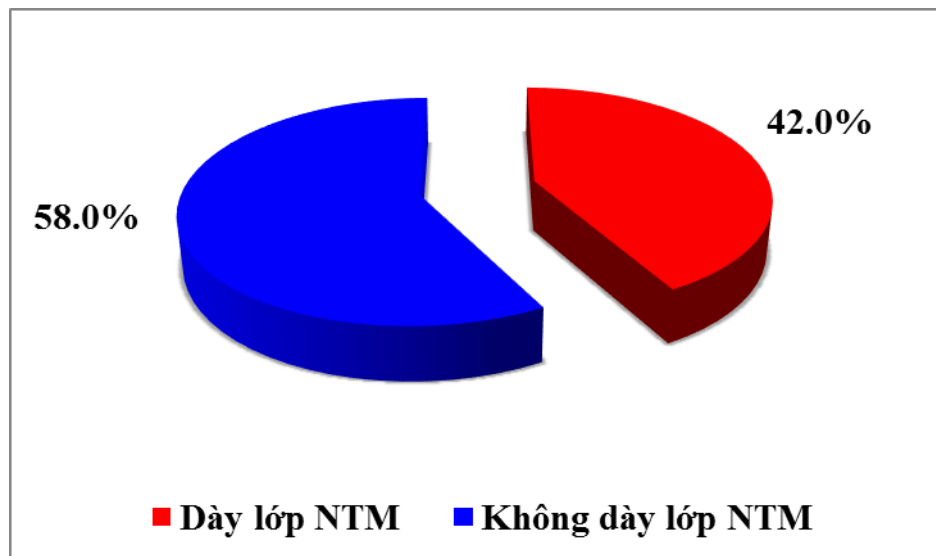
- Các yếu tố thừa cân, béo phì, ĐTĐ, giảm albumin máu, và thời gian lọc máu kéo dài gặp mức trung bình.

**Bảng 3.9.** So sánh độ dày lớp nội trung mạc nhóm bệnh và nhóm tham chiếu

| Tình trạng lớp IMT           | Nhóm tham chiếu<br>(n=50) | Nhóm bệnh<br>(n=150) | p       |
|------------------------------|---------------------------|----------------------|---------|
| Dày ( $\geq 0,9$ mm): (n, %) | 1 (2)                     | 63 (42)              | < 0,001 |
| Không dày (< 0,9 mm): (n, %) | 49 (98)                   | 87 (58)              |         |
| Trung bình (mm)              | 0,72 $\pm$ 0,07           | 0,90 $\pm$ 0,15      | < 0,001 |

- Nhóm bệnh nhân có độ dày lớp nội trung mạc trung bình cao hơn nhóm tham chiếu có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,001$ .

- Tỷ lệ bệnh nhân có độ dày lớp nội trung mạc cao hơn số người bình thường có độ dày lớp nội trung mạc có ý nghĩa,  $p < 0,001$ .



**Biểu đồ 3.2.** Tỷ lệ bệnh nhân có IMT dày (n=150)

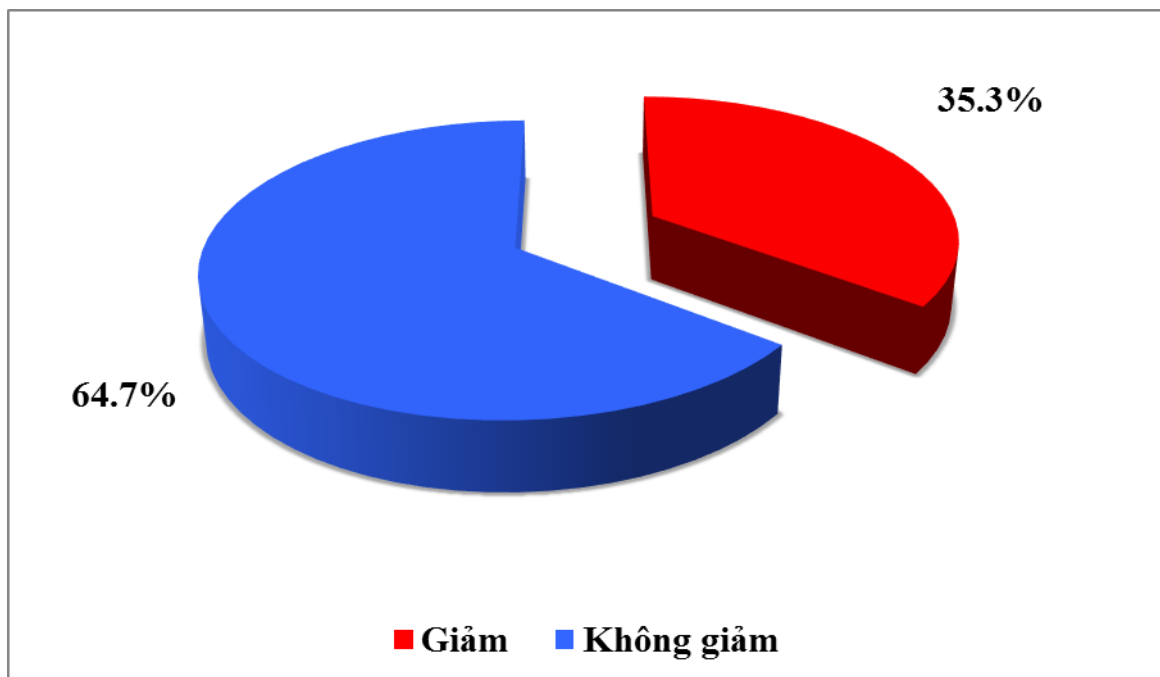
Nhận xét: Nhóm bệnh có tới 42,0% bệnh nhân dày lớp nội trung mạc ĐM cảnh.

**Bảng 3.10.** So sánh tình trạng xơ vữa và hẹp ĐMC ở nhóm bệnh và tham chiếu

| <b>Đặc điểm</b>          |              | <b>Nhóm tham chiếu<br/>(n=50)</b> | <b>Nhóm bệnh<br/>(n=150)</b> | <b>p</b> |
|--------------------------|--------------|-----------------------------------|------------------------------|----------|
| Xơ vữa                   | Có: (n,%)    | 4 (8)                             | 87 (58)                      | < 0,001  |
|                          | Không: (n,%) | 46 (92)                           | 63 (42)                      |          |
| Đường kính ĐM trung bình |              | 7,04 ± 0,50                       | 6,53 ± 0,78                  | < 0,001  |

- Đường kính ĐM (chỗ hẹp nhất) trung bình nhóm bệnh nhỏ hơn nhóm tham chiếu có ý nghĩa,  $p < 0,001$ .

- Tỷ lệ bệnh nhân nhóm bệnh có vữa xơ cao hơn nhóm tham chiếu có ý nghĩa,  $p < 0,001$ .

**Biểu đồ 3.3.** Tỷ lệ BN có giảm đường kính ĐMC

Nhận xét: Có tới 35,3% bệnh nhân có giảm đường kính ĐM cảnh

**Bảng 3.11.** So sánh một số chỉ số huyết động ĐMC nhóm bệnh và tham chiếu

| Chỉ số                | Nhóm tham chiếu<br>(n=50) | Nhóm bệnh<br>(n=150) | p       |
|-----------------------|---------------------------|----------------------|---------|
| PSV trung bình (cm/s) | 61,22 ± 2,37              | 64,62 ± 5,26         | < 0,001 |
| EDV trung bình (cm/s) | 18,9 ± 2,60               | 18,33 ± 3,09         | > 0,05  |
| RI trung bình         | 0,69 ± 0,04               | 0,71 ± 0,06          | < 0,05  |

- Nhóm bệnh có vận tốc đỉnh tâm thu và chỉ số kháng mạch cao hơn nhóm tham chiếu có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  và  $< 0,05$ .

- Không có khác biệt về chỉ số vận tốc cuối tâm trương ở nhóm bệnh và tham chiếu.

**Bảng 3.12.** So sánh tỷ lệ bệnh nhân có tăng; giảm một số chỉ số huyết động ĐMC nhóm bệnh

| Chỉ số     |            | Số BN        | Tỷ lệ % |
|------------|------------|--------------|---------|
| PSV (cm/s) | Tăng       | 54           | 36      |
|            | Trung bình | 64,62 ± 5,26 |         |
| EDV (cm/s) | Tăng       | 3            | 2       |
|            | Trung bình | 18,33 ± 3,09 |         |
| RI         | Tăng       | 32           | 21,3    |
|            | Trung bình | 0,71 ± 0,06  |         |

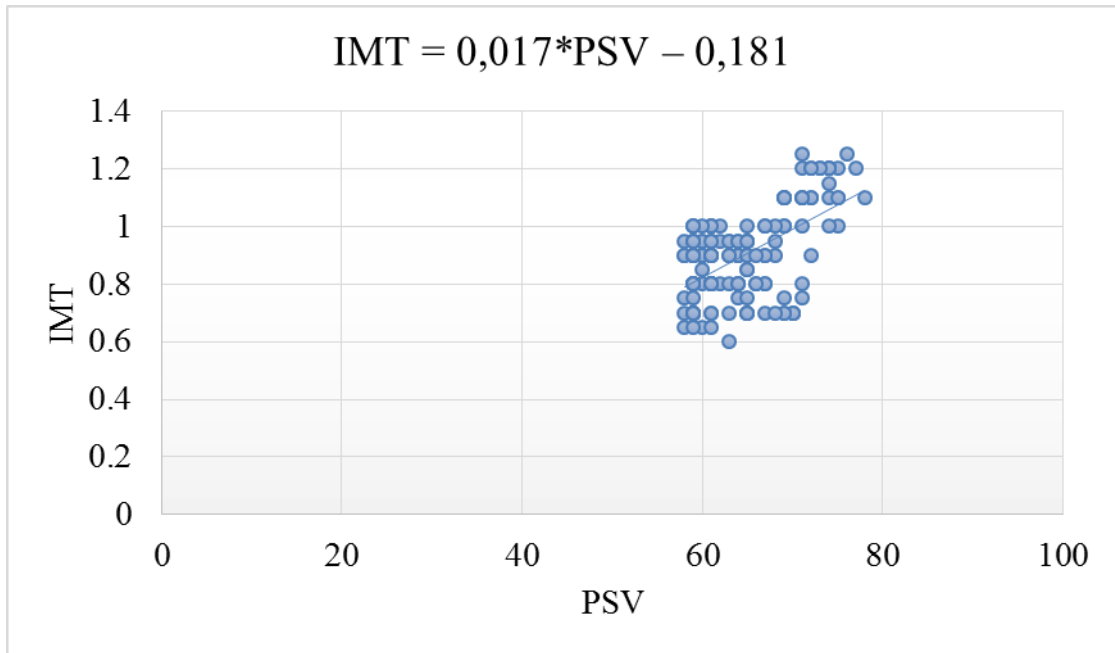
- Tỷ lệ bệnh nhân có tăng vận tốc đỉnh tâm thu là 36%, vận tốc cuối tâm trương là 2% và chỉ số trở kháng mạch là 21,3%.

**Bảng 3.13.** Tương quan giữa chỉ số IMT với PSV, EDV và đường kính ĐM (n=150)

| Chỉ số đánh giá tương quan | IMT (mm) |         | Phương trình tương quan  |
|----------------------------|----------|---------|--------------------------|
|                            | r        | p       |                          |
| PSV (cm/s)                 | 0,569    | < 0,001 | IMT = 0,017*PSV – 0,181  |
| EDV (cm/s)                 | -0,399   | < 0,001 | IMT = 1,267 – 0,02*EDV   |
| ĐKĐM (mm)                  | -0,526   | < 0,001 | IMT = 1,577 – 0,104*ĐKĐM |

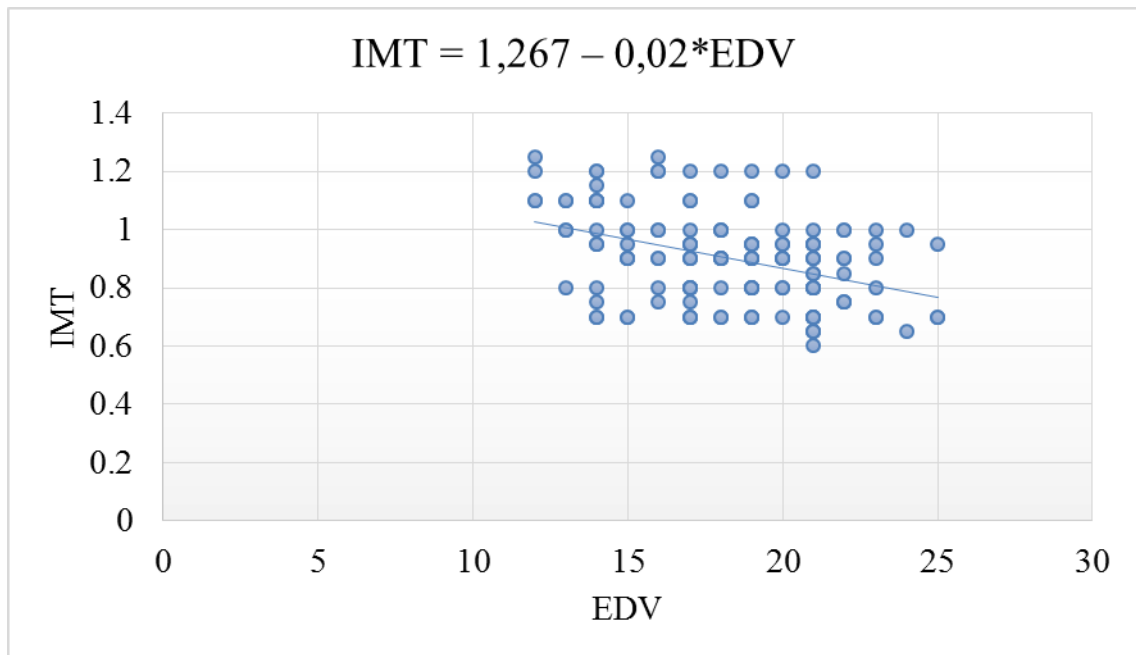
- Độ dày lớp nội trung mạc có mối tương quan thuận có ý nghĩa với vận tốc đỉnh tâm trương và tương quan nghịch với vận tốc cuối tâm trương; kích thước lòng ĐM cảnh ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $p < 0,001$ .





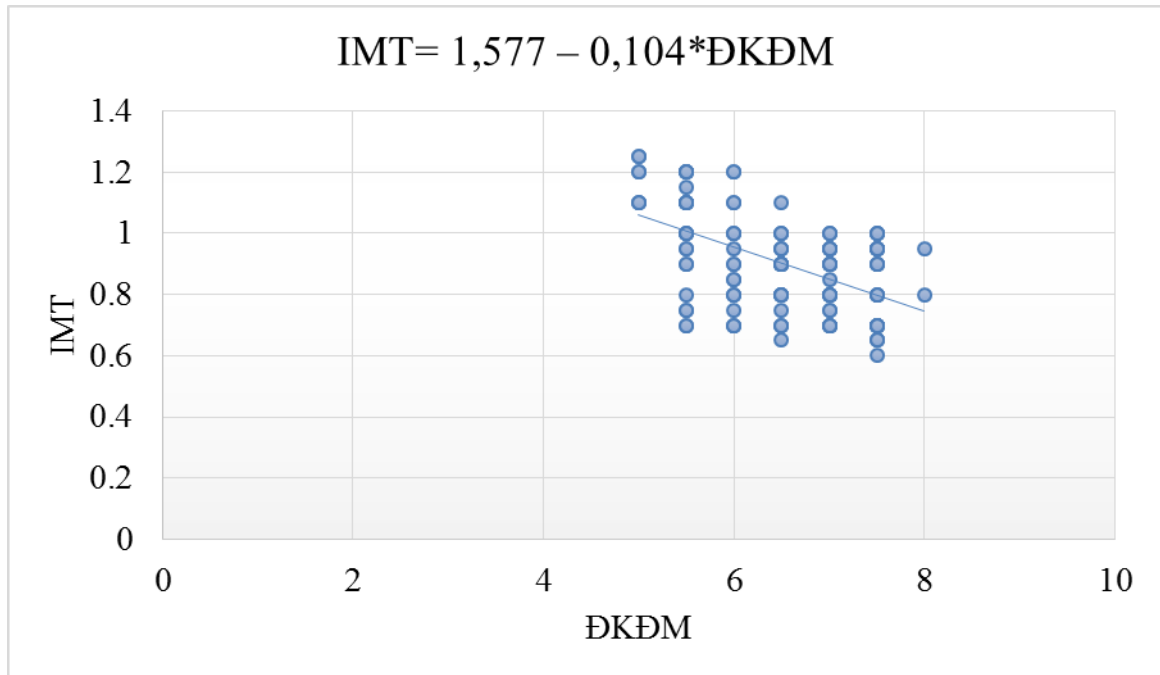
**Biểu đồ 3.4.** Tương quan giữa IMT với PSV

Nhận xét: Độ dày lớp nội trung mạc tương quan thuận, mức độ vừa với vận tốc đỉnh tâm thu với  $r = 0,569$  và  $p < 0,001$ .



**Biểu đồ 3.5.** Tương quan giữa IMT với EDV

Nhận xét: Độ dày lớp nội trung mạc tương quan nghịch, mức độ vừa với vận tốc cuối tâm trương với  $r = -0,399$  và  $p < 0,001$ .



**Biểu đồ 3.6.** Tương quan giữa IMT với ĐKĐM

Nhận xét: Độ dày lớp nội trung mạc tương quan nghịch, mức độ vừa với ĐKĐM với  $r = -0,526$  và  $p < 0,001$ .

### 3.2.2. Đặc điểm nồng độ OPG, PTH huyết tương ở đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.14.** So sánh giá trị trung bình nồng độ OPG, PTH huyết tương nhóm bệnh nhân và nhóm tham chiếu

| Chỉ số       |            | Nhóm tham chiếu (n=50)  | Nhóm bệnh (n=150)       | p       |
|--------------|------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| OPG (pmol/l) | Trung bình | 3,05<br>(2,55 – 3,47)   | 12,05<br>(6,97 – 17,16) | < 0,001 |
|              | Min        | 0,52                    | 0,23                    |         |
|              | Max        | 4,83                    | 20                      |         |
| PTH (pg/ml)  | Trung bình | 18,65<br>(13,37 – 23,4) | 148<br>(48,62 – 327,42) | < 0,001 |
|              | Min        | 7,74                    | 4                       |         |
|              | Max        | 136                     | 1800                    |         |

- Giá trị trung bình nồng độ OPG huyết tương nhóm bệnh cao hơn nhóm tham chiếu có ý nghĩa,  $p < 0,001$ .

- Tương tự, giá trị trung bình nồng độ PTH nhóm bệnh cũng cao hơn nhóm tham chiếu có ý nghĩa,  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.15.** Tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ OPG, PTH huyết tương ở nhóm bệnh

| Chỉ tiêu     |             | Số lượng BN | Tỷ lệ % |
|--------------|-------------|-------------|---------|
| OPG (pmol/l) | Giảm        | 1           | 0,7     |
|              | Bình thường | 19          | 12,7    |
|              | Tăng        | 130         | 86,7    |
| PTH (pg/ml)  | Giảm        | 3           | 2       |
|              | Bình thường | 58          | 38,7    |
|              | Tăng        | 89          | 59,3    |

- Có tới 86,7% bệnh nhân có tăng nồng độ OPG và 59,3% bệnh nhân có tăng nồng độ PTH huyết tương.

### 3.2.3. Liên quan nồng độ OPG, PTH huyết tương với một số đặc điểm tổn thương ĐMC ở nhóm bệnh

**Bảng 3.16.** Liên quan nồng độ OPG, PTH với tình trạng lớp nội trung mạc ĐMC nhóm bệnh

| Đặc điểm        |            | Dày IMT<br>(n=63)       |         | Không dày IMT<br>(n=87) |         | OR, p                |
|-----------------|------------|-------------------------|---------|-------------------------|---------|----------------------|
|                 |            | Số BN                   | Tỷ lệ % | Số BN                   | Tỷ lệ % |                      |
| OPG<br>(pmol/l) | Tăng       | 58                      | 92,1    | 72                      | 82,8    | OR=2,471<br>p > 0,05 |
|                 | Không tăng | 05                      | 7,9     | 15                      | 17,2    |                      |
|                 | Trung bình | 13,48<br>(9,45 – 18,88) |         | 10,6<br>(5,96 – 14,26)  |         | p < 0,01             |
| PTH<br>(pg/ml)  | Tăng       | 41                      | 65,1    | 48                      | 55,2    | OR=1,514<br>p > 0,05 |
|                 | Không tăng | 22                      | 34,9    | 29                      | 44,8    |                      |
|                 | Trung bình | 167<br>(52,6 – 374)     |         | 130<br>(47 – 294)       |         | p > 0,05             |

- Nhóm bệnh nhân có dày lớp nội trung mạc có nồng độ trung bình của OPG cao hơn nhóm bệnh nhân không dày lớp NTM có ý nghĩa, p < 0,01. Tỷ lệ bệnh nhân tăng nồng độ OPG nhóm dày lớp NTM cao hơn nhóm không dày lớp NTM, tuy nhiên chưa thấy khác biệt có ý nghĩa.

- Không có sự khác biệt về nồng độ trung bình cũng như tỷ lệ tăng nồng độ PTH ở nhóm bệnh nhân có và không có dày lớp NTM.

**Bảng 3.17.** Liên quan nồng độ OPG, PTH với tình trạng giảm ĐKĐM  
nhóm bệnh nhân

| Đặc điểm        |            | Giảm ĐKĐM<br>(n=53)      |         | Không giảm ĐKĐM<br>(n=97) |         | OR, p    |
|-----------------|------------|--------------------------|---------|---------------------------|---------|----------|
|                 |            | Số BN                    | Tỷ lệ % | Số BN                     | Tỷ lệ % |          |
| OPG<br>(pmol/l) | Tăng       | 51                       | 96,2    | 79                        | 81,4    | OR=5,810 |
|                 | Không tăng | 02                       | 3,7     | 18                        | 19,6    | p < 0,05 |
|                 | Trung bình | 13,48<br>(10,97 – 18,56) |         | 10,25<br>(5,71 – 16,54)   |         | p < 0,01 |
| PTH<br>(pg/ml)  | Tăng       | 38                       | 71,7    | 51                        | 52,6    | OR=2,285 |
|                 | Không tăng | 17                       | 28,3    | 46                        | 47,4    | p < 0,05 |
|                 | Trung bình | 207<br>(78 – 363,5)      |         | 124<br>(38,9 – 293)       |         | p < 0,05 |

- Nhóm bệnh nhân giảm đường kính ĐM cảnh có nồng độ OPG huyết tương cao hơn nhóm bệnh nhân có ĐKĐM không giảm,  $p < 0,01$ . Đặc biệt, tỷ lệ bệnh nhân giảm ĐKĐM có nguy cơ tăng nồng độ OPG huyết tương cao gấp 5,81 lần so với nhóm bệnh nhân không giảm ĐKĐM,  $p < 0,05$ .

- Nhóm giảm ĐKĐM cảnh cũng có nồng độ PTH huyết tương trung bình cao hơn nhóm không giảm ĐKĐM có ý nghĩa,  $p < 0,05$ . Tỷ lệ bệnh nhân tăng PTH nhóm giảm ĐKĐM có cao hơn 2,285 lần nhóm không giảm ĐKĐM có ý nghĩa,  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.18.** Liên quan nồng độ OPG, PTH với tình trạng vữa xơ ĐMC ở nhóm bệnh nhân

| Đặc điểm        |            | Vữa xơ ĐMC<br>(n=87)    |         | Không vữa xơ ĐMC<br>(n=63) |         | OR, p                |
|-----------------|------------|-------------------------|---------|----------------------------|---------|----------------------|
|                 |            | Số BN                   | Tỷ lệ % | Số BN                      | Tỷ lệ % |                      |
| OPG<br>(pmol/l) | Tăng       | 79                      | 90,8    | 51                         | 81,0    | OR=2,324<br>p > 0,05 |
|                 | Không tăng | 08                      | 9,2     | 12                         | 19,0    |                      |
|                 | Trung bình | 13,55<br>(9,43 – 19,13) |         | 8,34<br>(5,63 – 13,44)     |         | p < 0,001            |
| PTH<br>(pg/ml)  | Tăng       | 52                      | 59,8    | 37                         | 58,7    | OR=1,044<br>p > 0,05 |
|                 | Không tăng | 35                      | 40,2    | 26                         | 41,3    |                      |
|                 | Trung bình | 144<br>(40,5 – 351)     |         | 155<br>(49,2 – 298)        |         | p > 0,05             |

- Nồng độ OPG trung bình ở nhóm vữa xơ ĐMC cao hơn nhóm bệnh nhân không có vữa xơ ĐMC có ý nghĩa,  $p < 0,001$ . Tỷ lệ bệnh nhân tăng nồng độ OPG ở nhóm vữa xơ ĐMC cao hơn nhóm không vữa xơ, tuy nhiên không có khác biệt có ý nghĩa,  $p > 0,05$ .

- Không thấy khác biệt về nồng độ trung bình và tỷ lệ tăng PTH huyết tương ở nhóm bệnh nhân có và không có vữa xơ ĐMC.

**Bảng 3.19.** Liên quan nồng độ OPG, PTH với tăng PSV của ĐMC ở nhóm bệnh nhân

| Đặc điểm        |            | Tăng PSV<br>(n=54)       |         | Không tăng PSV<br>(n=96) |         | OR, p                |
|-----------------|------------|--------------------------|---------|--------------------------|---------|----------------------|
|                 |            | Số BN                    | Tỷ lệ % | Số BN                    | Tỷ lệ % |                      |
| OPG<br>(pmol/l) | Tăng       | 51                       | 94,4    | 79                       | 82,3    | OR=3,658<br>p < 0,05 |
|                 | Không tăng | 03                       | 5,6     | 17                       | 17,7    |                      |
|                 | Trung bình | 13,67<br>(10,17 – 18,12) |         | 10,55<br>(5,76 – 15,31)  |         | p < 0,01             |
| PTH<br>(pg/ml)  | Tăng       | 37                       | 68,5    | 52                       | 54,2    | OR=1,842<br>p > 0,05 |
|                 | Không tăng | 27                       | 31,5    | 44                       | 45,8    |                      |
|                 | Trung bình | 185<br>(73,55 – 343,5)   |         | 137<br>(40,8 – 326,17)   |         | p > 0,05             |

- Nhóm bệnh nhân có tăng vận tốc đỉnh tâm thu có nồng độ OPG huyết tương cao hơn nhóm bệnh nhân không tăng,  $p < 0,01$ . Đặc biệt, tỷ lệ bệnh nhân tăng vận tốc đỉnh tâm thu có nguy cơ tăng nồng độ OPG huyết tương cao gấp 3,658 lần so với nhóm bệnh nhân không tăng,  $p < 0,05$ .

- Không có sự khác biệt về nồng độ trung bình và tỷ lệ tăng PTH huyết tương ở nhóm có và không có tăng vận tốc đỉnh tâm thu ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

**Bảng 3.20.** Liên quan nồng độ OPG, PTH với tăng EDV của ĐMC ở nhóm bệnh nhân

| Đặc điểm        |            | Tăng EDV<br>(n=03) |         | Không tăng EDV<br>(n=147) |         | OR, p    |
|-----------------|------------|--------------------|---------|---------------------------|---------|----------|
|                 |            | Số BN              | Tỷ lệ % | Số BN                     | Tỷ lệ % |          |
| OPG<br>(pmol/l) | Tăng       | 03                 | 100,0   | 127                       | 86,4    | -        |
|                 | Không tăng | 0                  | -       | 20                        | 13,6    |          |
|                 | Trung bình | 10,82              |         | 12,08<br>(6,89 – 17,15)   |         | p > 0,05 |
| PTH<br>(pg/ml)  | Tăng       | 02                 | 66,7    | 87                        | 59,2    | OR=1,379 |
|                 | Không tăng | 01                 | 33,3    | 60                        | 40,8    | p > 0,05 |
|                 | Trung bình | 213                |         | 144<br>(47,5 – 326,9)     |         | p > 0,05 |

- Không có sự khác biệt về nồng độ trung bình và tỷ lệ tăng OPG và PTH huyết tương ở nhóm có và không có tăng vận tốc cuối tâm trương ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu, p> 0,05.

**Bảng 3.21.** Liên quan nồng độ OPG, PTH với tăng RI của ĐMC ở nhóm bệnh nhân

| Đặc điểm        |            | Tăng RI<br>(n=32)        |         | Không tăng RI<br>(n=167) |         | OR, p    |
|-----------------|------------|--------------------------|---------|--------------------------|---------|----------|
|                 |            | Số BN                    | Tỷ lệ % | Số BN                    | Tỷ lệ % |          |
| OPG<br>(pmol/l) | Tăng       | 30                       | 93,8    | 100                      | 84,7    | OR=2,70  |
|                 | Không tăng | 02                       | 6,2     | 67                       | 15,3    | p < 0,05 |
|                 | Trung bình | 13,07<br>(9,65 – 18,84)  |         | 11,73<br>(6,34 – 16,89)  |         | p < 0,05 |
| PTH<br>(pg/ml)  | Tăng       | 24                       | 75,0    | 65                       | 55,1    | OR=2,446 |
|                 | Không tăng | 08                       | 25,0    | 35                       | 44,9    | p < 0,05 |
|                 | Trung bình | 207,5<br>(99,75 – 396,5) |         | 136,5<br>(40,35 – 317)   |         | p < 0,05 |

- Nhóm bệnh nhân có tăng chỉ số kháng mạch có nồng độ OPG huyết tương cao hơn nhóm bệnh nhân không tăng, p< 0,05. Đặc biệt, tỷ lệ bệnh nhân tăng chỉ số kháng mạch có nguy cơ tăng nồng độ OPG huyết tương cao gấp 2,7 lần so với nhóm bệnh nhân không tăng, p< 0,05.

- Tương tự OPG, nhóm bệnh nhân có tăng chỉ số kháng mạch có nồng độ PTH huyết tương cao hơn nhóm bệnh nhân không tăng,  $p < 0,05$ . Tỷ lệ bệnh nhân tăng chỉ số kháng mạch có nguy cơ tăng nồng độ PTH huyết tương cao gấp 2,446 lần so với nhóm bệnh nhân không tăng,  $p < 0,01$ .

### 3.3. LIÊN QUAN TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH CẢNH, NỒNG ĐỘ OPG, PTH HUYẾT TƯƠNG VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN

#### 3.3.1. Liên quan với tuổi

**Bảng 3.22.** Liên quan các chỉ số hình thái, huyết động ĐMC với tuổi (n=150)

|                |            | $\geq 60$ (n=50) |    | $< 60$ (n=100)   |    | OR, p                    |
|----------------|------------|------------------|----|------------------|----|--------------------------|
|                |            | n                | %  | n                | %  |                          |
| IMT (mm)       | Tăng       | 30               | 60 | 33               | 33 | OR= 3,045<br>$p < 0,005$ |
|                | Trung bình | $0,97 \pm 0,14$  |    | $0,86 \pm 0,14$  |    | $< 0,001$                |
| Đường kính ĐMC | Giảm       | 24               | 48 | 29               | 29 | OR= 2,260<br>$p < 0,05$  |
|                | Trung bình | $6,29 \pm 0,80$  |    | $6,65 \pm 0,75$  |    | $< 0,01$                 |
| Vừa xơ         | Có         | 43               | 86 | 44               | 44 | OR=7,818<br>$p < 0,001$  |
|                | Không      | 7                | 14 | 56               | 56 |                          |
| PSV (cm/s)     | Tăng       | 24               | 48 | 30               | 30 | OR=2,154<br>$p < 0,05$   |
|                | Trung bình | $65,82 \pm 5,46$ |    | $64,03 \pm 5,09$ |    | $p = 0,05$               |
| EDV (cm/s)     | Tăng       | 0                | 0  | 3                | 3  | $p > 0,05$               |
|                | Trung bình | $17,42 \pm 3,07$ |    | $18,79 \pm 3,01$ |    | $p < 0,05$               |
| RI             | Tăng       | 15               | 30 | 17               | 17 | OR=2,092<br>$p > 0,05$   |
|                | Trung bình | $0,72 \pm 0,06$  |    | $0,70 \pm 0,05$  |    | $p < 0,05$               |

- Nhóm bệnh nhân cao tuổi có giá trị trung bình của độ dày NTM và chỉ số kháng mạch cao hơn, đường kính ĐMC nhỏ hơn nhóm bệnh nhân  $< 60$  tuổi có ý nghĩa,  $p < 0,01$ .

- Nhóm bệnh nhân cao tuổi, có tỷ lệ dày lớp NTM cao gấp 3,045 lần, tỷ lệ giảm ĐKĐM cảnh gấp 2,26 lần, tỷ lệ vừa xơ cao gấp 7,817 lần, tỷ lệ tăng vận tốc đỉnh tâm thu cao gấp 2,154 lần so với nhóm bệnh nhân  $< 60$  tuổi có ý nghĩa,  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.23.** Liên quan nồng độ OPG, PTH với tuổi

|              |            | <b>≥ 60 (n=50)</b>      |          | <b>&lt; 60 (n=100)</b>  |          | <b>OR, p</b>          |
|--------------|------------|-------------------------|----------|-------------------------|----------|-----------------------|
|              |            | <b>n</b>                | <b>%</b> | <b>n</b>                | <b>%</b> |                       |
| OPG (pmol/l) | Tăng       | 49                      | 98       | 81                      | 8100     | OR= 11,494<br>p< 0,01 |
|              | Trung bình | 17,07<br>(11,93 – 20)   |          | 10,27<br>(5,68 – 13,53) |          | p< 0,001              |
| PTH (pg/ml)  | Tăng       | 22                      | 44       | 67                      | 67       | OR= 0,387<br>p< 0,01  |
|              | Trung bình | 61,2<br>(33,1 – 195,75) |          | 199<br>(67,2 – 349,75)  |          | p< 0,001              |

- Nhóm bệnh nhân cao tuổi có giá trị trung bình của OPG huyết tương cao hơn, nồng độ PTH huyết tương thấp hơn nhóm bệnh nhân < 60 tuổi có ý nghĩa, p< 0,001.

- Nhóm bệnh nhân cao tuổi, có tỷ lệ dày tăng OPG cao gấp 11,494 lần, tỷ lệ giảm PTH gấp 0,387 lần so với nhóm bệnh nhân < 60 tuổi có ý nghĩa, p< 0,01.

### 3.3.2. Liên quan với giới

**Bảng 3.24.** Liên quan các chỉ số hình thái, huyết động ĐMC với giới

|                |            | <b>Nam (n=64)</b> |          | <b>Nữ (n=86)</b> |          | <b>OR, p</b>         |
|----------------|------------|-------------------|----------|------------------|----------|----------------------|
|                |            | <b>n</b>          | <b>%</b> | <b>n</b>         | <b>%</b> |                      |
| IMT (mm)       | Tăng       | 25                | 39,1     | 38               | 44,2     | OR=1,235<br>p > 0,05 |
|                | Trung bình | 0,87 ± 0,13       |          | 0,91 ± 0,16      |          | p > 0,05             |
| Đường kính ĐMC | Giảm       | 18                | 28,1     | 35               | 40,7     | OR=1,754<br>p > 0,05 |
|                | Trung bình | 6,68 ± 0,66       |          | 6,41 ± 0,84      |          | p < 0,05             |
| Vữa xơ         | Có         | 36                | 56,2     | 51               | 59,3     | OR=1,133<br>p > 0,05 |
|                | Không      | 28                | 43,8     | 35               | 40,7     |                      |
| PSV (cm/s)     | Tăng       | 17                | 26,6     | 37               | 43       | OR=2,088<br>p < 0,05 |
|                | Trung bình | 63,50 ± 4,24      |          | 65,46 ± 5,80     |          | p < 0,05             |
| EDV (cm/s)     | Tăng       | 3                 | 4,7      | 0                | 0        | p > 0,05             |
|                | Trung bình | 19,15 ± 2,98      |          | 17,72 ± 3,04     |          | p < 0,01             |
| RI             | Tăng       | 7                 | 10,9     | 25               | 29,1     | OR=3,337<br>p < 0,01 |
|                | Trung bình | 0,69 ± 0,05       |          | 0,72 ± 0,06      |          | p < 0,005            |

- Nhóm bệnh nhân nam có ĐKĐM cảnh cao hơn, vận tốc cuối tâm trương cao hơn, vận tốc đỉnh tâm thu thấp hơn và chỉ số kháng mạch thấp hơn nhóm bệnh nhân nữ có ý nghĩa, p< 0,05.



**Bảng 3.25.** Liên quan nồng độ OPG, PTH với giới

|                 |            | Nam                     |      | Nữ                      |      | OR, p                |
|-----------------|------------|-------------------------|------|-------------------------|------|----------------------|
|                 |            | n                       | %    | n                       | %    |                      |
| OPG<br>(pmol/l) | Tăng       | 56                      | 87,5 | 74                      | 86   | OR=0,881<br>p > 0,05 |
|                 | Trung bình | 11,61<br>(6,74 – 14,87) |      | 12,49<br>(7,75 – 17,89) |      | p > 0,05             |
| PTH<br>(pg/ml)  | Tăng       | 33                      | 51,6 | 56                      | 65,1 | OR=1,754<br>p > 0,05 |
|                 | Trung bình | 131,8<br>(44,87 – 338)  |      | 161<br>(50,5 – 318,72)  |      | p > 0,05             |

- Không thấy mối liên quan giữa nồng độ OPG và PTH huyết tương với giới ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

### 3.3.3. Liên quan với thừa cân và béo phì

**Bảng 3.26.** Liên quan các chỉ số hình thái, huyết động ĐMC với thừa cân béo phì

|                     |            | BMI ≥ 23 (n=46) |      | BMI < 23 (n=104) |      | OR, p                |
|---------------------|------------|-----------------|------|------------------|------|----------------------|
|                     |            | n               | %    | n                | %    |                      |
| IMT (mm)            | Tăng       | 24              | 52,2 | 39               | 37,5 | OR=1,818<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 0,93 ± 0,16     |      | 0,88 ± 0,14      |      | p < 0,05             |
| Đường kính ĐMC (mm) | Giảm       | 18              | 39,1 | 35               | 33,7 | OR=1,267<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 6,40 ± 0,74     |      | 6,58 ± 0,80      |      | p > 0,05             |
| Vữa xơ              | Có         | 33              | 71,7 | 54               | 51,9 | OR=2,350<br>p < 0,05 |
|                     | Không      | 13              | 28,3 | 50               | 48,1 |                      |
| PSV (cm/s)          | Tăng       | 17              | 37   | 37               | 35,6 | OR=1,062<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 64,86 ± 5,85    |      | 64,51 ± 5,01     |      | p > 0,05             |
| EDV (cm/s)          | Tăng       | 1               | 2,2  | 2                | 1,9  | OR=1,133<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 17,67 ± 3,07    |      | 18,62 ± 3,06     |      | p > 0,05             |
| RI                  | Tăng       | 11              | 23,9 | 21               | 20,2 | OR=1,242<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 0,72 ± 0,06     |      | 0,70 ± 0,06      |      | p > 0,05             |

- Nhóm bệnh nhân thừa cân và béo phì có độ dày lớp NTM dày hơn, tỷ lệ vữa xơ cao hơn nhóm bệnh nhân không thừa cân; béo phì có ý nghĩa, p < 0,05.

**Bảng 3.27.** Liên quan nồng độ OPG, PTH với thừa cân, béo phì

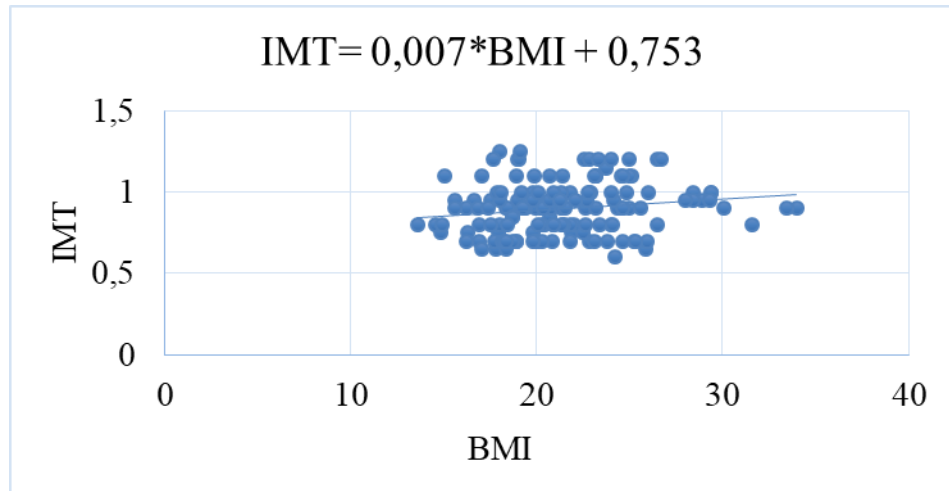
|                 |            | BMI $\geq$ 23 (n=46)    |      | BMI < 23 (n=104)          |      | OR, p                |
|-----------------|------------|-------------------------|------|---------------------------|------|----------------------|
|                 |            | n                       | %    | n                         | %    |                      |
| OPG<br>(pmol/l) | Tăng       | 42                      | 91,3 | 88                        | 84,6 | OR=1,909<br>p > 0,05 |
|                 | Trung bình | 12,64<br>(7,3 – 16,98)  |      | 11,6<br>(6,78 – 17,2)     |      | p > 0,05             |
| PTH<br>(pg/ml)  | Tăng       | 30                      | 65,2 | 59                        | 56,7 | OR=1,430<br>p > 0,05 |
|                 | Trung bình | 173<br>(60,12 – 342,25) |      | 137,5<br>(37,95 – 317,42) |      | p > 0,05             |

- Không thấy mối liên quan giữa nồng độ OPG và PTH huyết tương với thừa cân và béo phì ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

**Bảng 3.28.** Tương quan giữa chỉ số BMI và IMT, đường kính ĐM, PSV, EDV, RI, OPG và PTH (n=150)

| Chỉ số đánh giá tương quan | BMI    |        | Phương trình tương quan |
|----------------------------|--------|--------|-------------------------|
|                            | r      | p      |                         |
| IMT (mm)                   | 0,168  | < 0,05 | IMT= 0,007*BMI + 0,753  |
| ĐKĐM (mm)                  | -0,076 | > 0,05 | -                       |
| PSV (cm/s)                 | 0,043  | > 0,05 | -                       |
| EDV (cm/s)                 | -0,120 | > 0,05 | -                       |
| RI                         | 0,113  | > 0,05 | -                       |
| OPG (pmol/l)               | 0,021  | > 0,05 | -                       |
| PTH (pg/ml)                | 0,052  | > 0,05 | -                       |

- Chỉ có mối tương quan có ý nghĩa giữa độ dày lớp NTM với BMI ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu



**Biểu đồ 3.7.** Tương quan giữa BMI với IMT

Nhận xét: Độ dày lớp NTM của ĐMC có mối tương quan thuận mức độ ít chặt chẽ với BMI nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $r = 0,168$ ,  $p < 0,05$ .

### 3.3.4. Liên quan với đái tháo đường

**Bảng 3.29.** Liên quan các chỉ số hình thái, huyết động ĐMC với tình trạng ĐTD

|                |            | ĐTD (n=35)       |      | Không ĐTD (n=115) |      | OR, p                   |
|----------------|------------|------------------|------|-------------------|------|-------------------------|
|                |            | n                | %    | n                 | %    |                         |
| IMT (mm)       | Tăng       | 20               | 57,1 | 43                | 37,4 | OR=2,233<br>$p < 0,05$  |
|                | Trung bình | $0,95 \pm 0,12$  |      | $0,88 \pm 0,15$   |      | $p < 0,05$              |
| Đường kính ĐMC | Giảm       | 14               | 40   | 39                | 33,9 | OR=1,299<br>$p > 0,05$  |
|                | Trung bình | $6,50 \pm 0,85$  |      | $6,53 \pm 0,76$   |      | $p > 0,05$              |
| Vữa xơ         | Có         | 30               | 85,7 | 57                | 49,6 | OR=6,105<br>$p < 0,001$ |
|                | Không      | 5                | 14,3 | 58                | 50,4 |                         |
| PSV (cm/s)     | Tăng       | 13               | 37,1 | 41                | 35,7 | OR=1,067<br>$p > 0,05$  |
|                | Trung bình | $64,62 \pm 5,40$ |      | $64,62 \pm 5,25$  |      | $p > 0,05$              |
| EDV (cm/s)     | Tăng       | 0                | 0    | 3                 | 2,6  | $p > 0,05$              |
|                | Trung bình | $18,14 \pm 3,24$ |      | $18,39 \pm 3,05$  |      | $p > 0,05$              |
| RI             | Tăng       | 8                | 22,9 | 24                | 20,9 | OR=1,123<br>$p > 0,05$  |
|                | Trung bình | $0,71 \pm 0,06$  |      | $0,71 \pm 0,06$   |      | $p > 0,05$              |

- Ở nhóm BN ĐTD, độ dày lớp NTM cao hơn nhóm không ĐTD có ý nghĩa,  $p < 0,05$ .

- Bệnh nhân ĐTD có tỷ lệ dày lớp NTM cao hơn 2,233 lần, tỷ lệ vữa xơ cao gấp 6,105 lần so với nhóm không ĐTD có ý nghĩa,  $p < 0,01$ .

**Bảng 3.30.** Liên quan nồng độ OPG, PTH với ĐTD

|              |            | ĐTD (n=35)           |      | Không ĐTD (n=115)       |      | OR, p                 |
|--------------|------------|----------------------|------|-------------------------|------|-----------------------|
|              |            | n                    | %    | n                       | %    |                       |
| OPG (pmol/l) | Tăng       | 32                   | 91,4 | 98                      | 85,2 | OR=1,850<br>p > 0,05  |
|              | Trung bình | 16,86<br>(10,5 – 20) |      | 10,92<br>(6,41 – 15,39) |      | p < 0,01              |
| PTH (pg/ml)  | Tăng       | 11                   | 31,4 | 78                      | 67,8 | OR=0,217<br>p < 0,001 |
|              | Trung bình | 58,4<br>(31 – 132)   |      | 202<br>(63,8 – 351)     |      | p < 0,001             |

- Nhóm bệnh nhân ĐTD có nồng độ OPG cao hơn và nồng độ PTH thấp hơn nhóm bệnh nhân không ĐTD có ý nghĩa, p < 0,01.

### 3.3.5. Liên quan với tăng huyết áp

**Bảng 3.31.** Liên quan các chỉ số hình thái, huyết động ĐMC với THA

|                     |            | THA (n=146)  |      | Không THA (n=4) |     | OR, p                |
|---------------------|------------|--------------|------|-----------------|-----|----------------------|
|                     |            | n            | %    | n               | %   |                      |
| IMT (mm)            | Tăng       | 61           | 41,8 | 2               | 50  | OR=0,718<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 0,89 ± 0,15  |      | 1,03 ± 0,17     |     | p > 0,05             |
| Đường kính ĐMC (mm) | Giảm       | 50           | 34,2 | 3               | 75  | OR=0,174<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 6,54 ± 0,77  |      | 5,87 ± 0,85     |     | p > 0,05             |
| Vữa xơ              | Có         | 83           | 56,8 | 4               | 100 | p > 0,05             |
|                     | Không      | 63           | 43,2 | 0               | 0   |                      |
| PSV (cm/s)          | Tăng       | 52           | 35,6 | 2               | 50  | OR=0,553<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 64,52 ± 5,21 |      | 68,25 ± 6,94    |     | p > 0,05             |
| EDV (cm/s)          | Tăng       | 3            | 2,1  | 0               | 0   | p > 0,05             |
|                     | Trung bình | 18,34 ± 3,12 |      | 17,75 ± 1,70    |     | p > 0,05             |
| RI                  | Tăng       | 31           | 21,2 | 1               | 25  | OR=0,809<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 0,71 ± 0,06  |      | 0,73 ± 0,05     |     | p > 0,05             |

- Không có mối liên quan giữa các chỉ số hình thái và chức năng ĐMC với tình trạng có hay không THA ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

**Bảng 3.32.** Liên quan nồng độ OPG, PTH với THA

|              |            | THA (n=146)             |      | Không THA (n=4)          |     | OR, p                |
|--------------|------------|-------------------------|------|--------------------------|-----|----------------------|
|              |            | n                       | %    | n                        | %   |                      |
| OPG (pmol/l) | Tăng       | 126                     | 86,3 | 4                        | 100 | p > 0,05             |
|              | Trung bình | 11,96<br>(6,85 – 17,16) |      | 15,52<br>(10,58 – 19,26) |     | p > 0,05             |
| PTH (pg/ml)  | Tăng       | 87                      | 59,6 | 2                        | 50  | OR=1,475<br>p > 0,05 |
|              | Trung bình | 148<br>(49,15 – 330)    |      | 116,55<br>(14,4 – 220,5) |     | p > 0,05             |

- Không có mối liên quan nồng độ OPG và PTH với tình trạng THA ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

### 3.3.6. Liên quan với rối loạn lipid máu

**Bảng 3.33.** Liên quan các chỉ số hình thái, huyết động ĐMC với RLLP máu

|                     |            | Có RLLP (n=138) |      | Không RLLP (n=12) |      | OR, p                |
|---------------------|------------|-----------------|------|-------------------|------|----------------------|
|                     |            | n               | %    | n                 | %    |                      |
| IMT (mm)            | Tăng       | 58              | 42   | 5                 | 41,7 | OR=1,015<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 0,90 ± 0,15     |      | 0,85 ± 0,16       |      | p > 0,05             |
| Đường kính ĐMC (mm) | Giảm       | 50              | 36,2 | 3                 | 25   | OR=1,705<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 6,50 ± 0,77     |      | 6,83 ± 0,88       |      | p > 0,05             |
| Vữa xơ              | Có         | 82              | 59,4 | 5                 | 41,7 | OR=2,050<br>p > 0,05 |
|                     | Không      | 56              | 40,6 | 7                 | 58,3 |                      |
| PSV (cm/s)          | Tăng       | 51              | 37   | 3                 | 25   | OR=1,759<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 64,76 ± 5,17    |      | 63,00 ± 6,26      |      | p > 0,05             |
| EDV (cm/s)          | Tăng       | 3               | 2,2  | 0                 | 0    | p > 0,05             |
|                     | Trung bình | 18,34 ± 3,10    |      | 18,16 ± 3,06      |      | p > 0,05             |
| RI                  | Tăng       | 29              | 21   | 3                 | 25   | OR=0,798<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 0,71 ± 0,06     |      | 0,70 ± 0,06       |      | p > 0,05             |

- Không thấy mối liên quan giữa các chỉ số hình thái và chức năng ĐMC với có hay không rối loạn lipid máu ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

**Bảng 3.34.** Liên quan nồng độ OPG, PTH với RLLP máu

|              |            | RLLP máu (n=138)        |      | Không RLLP máu (n=12)     |      | OR, p                |
|--------------|------------|-------------------------|------|---------------------------|------|----------------------|
|              |            | n                       | %    | n                         | %    |                      |
| OPG (pmol/l) | Tăng       | 119                     | 86,2 | 11                        | 91,7 | OR=0,569<br>p > 0,05 |
|              | Trung bình | 12,39<br>(6,74 – 17,33) |      | 9,84<br>(7,89 – 12,81)    |      | p > 0,05             |
| PTH (pg/ml)  | Tăng       | 81                      | 58,7 | 8                         | 66,7 | OR=0,711<br>p > 0,05 |
|              | Trung bình | 148<br>(48,62 – 330)    |      | 142,5<br>(45,12 – 304,52) |      | p > 0,05             |

- Không thấy mối liên quan giữa nồng độ OPG và PTH huyết tương với tình trạng rối loạn lipid máu ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

### 3.3.7. Liên quan với giảm albumin máu

**Bảng 3.35.** Liên quan các chỉ số hình thái, huyết động ĐMC với giảm albumin máu

|                     |            | Albumin < 3,5 mg/dL (n=36) |      | Albumin ≥ 3,5 mg/dL (n=114) |      | OR, p                |
|---------------------|------------|----------------------------|------|-----------------------------|------|----------------------|
|                     |            | n                          | %    | n                           | %    |                      |
| IMT (mm)            | Tăng       | 18                         | 50   | 45                          | 39,5 | OR=1,533<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 0,95 ± 0,15                |      | 0,88 ± 0,14                 |      | p < 0,01             |
| Đường kính ĐMC (mm) | Giảm       | 16                         | 44,4 | 37                          | 32,5 | OR=1,665<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 6,25 ± 0,75                |      | 6,61 ± 0,77                 |      | p < 0,05             |
| Vữa xơ              | Có         | 26                         | 72,2 | 61                          | 53,5 | OR=2,259<br>p < 0,05 |
|                     | Không      | 10                         | 27,8 | 53                          | 46,5 |                      |
| PSV (cm/s)          | Tăng       | 16                         | 44,4 | 38                          | 33,3 | OR=1,600<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 65,75 ± 5,75               |      | 64,27 ± 5,08                |      | p > 0,05             |
| EDV (cm/s)          | Tăng       | 0                          | 0    | 3                           | 2,6  | p > 0,05             |
|                     | Trung bình | 17,86 ± 2,92               |      | 18,48 ± 3,14                |      | p > 0,05             |
| RI                  | Tăng       | 11                         | 30,6 | 21                          | 18,4 | OR=1,949<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 0,71 ± 0,06                |      | 0,70 ± 0,06                 |      | p > 0,05             |

- Nhóm bệnh nhân giảm albumin máu có độ dày lớp NTM trung bình cao hơn, đường kính ĐM thấp hơn nhóm bệnh nhân albumin máu bình thường,  $p < 0,05$ . Tỷ lệ vữa xơ nhóm albumin máu giảm cao hơn nhóm albumin máu bình thường có ý nghĩa,  $p < 0,05$ .

- Không thấy mối liên quan giữa giá trị các chỉ số vận tốc đỉnh tâm thu, vận tốc cuối tâm trương và chỉ số kháng mạch với giảm albumin máu.

**Bảng 3.36.** Liên quan nồng độ OPG, PTH với giảm albumin

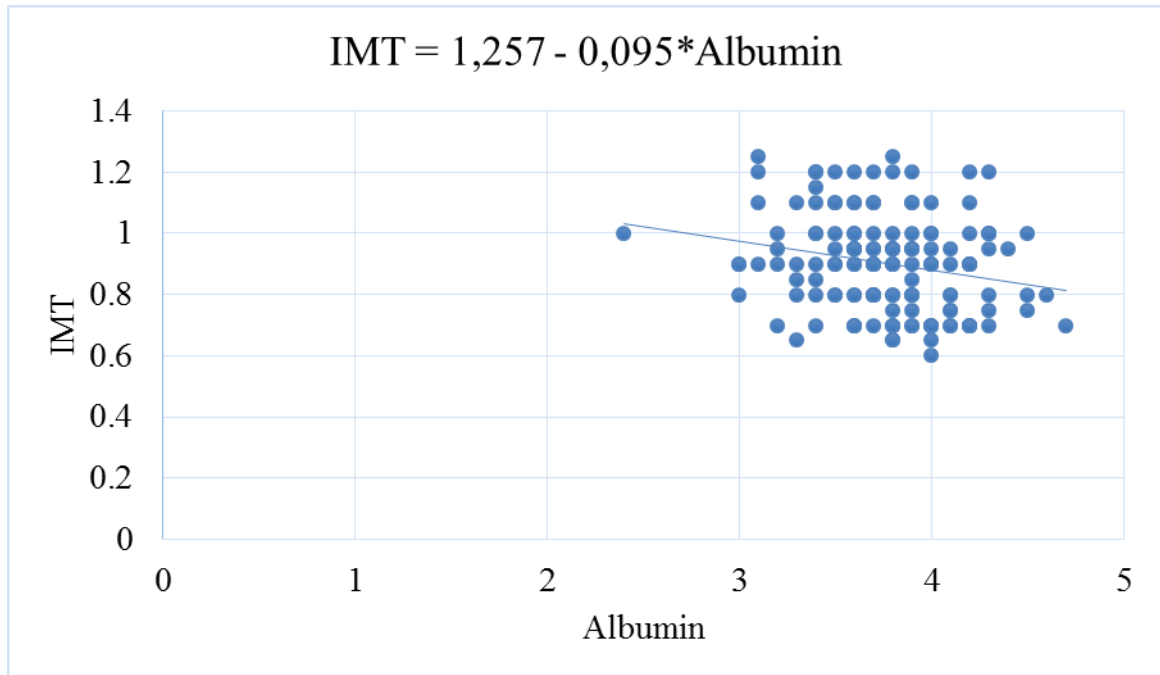
|                 |            | Albumin < 3,5<br>mg/dL (n=36) |      | Albumin ≥ 3,5<br>mg/dL (n=114) |      | OR, p                  |
|-----------------|------------|-------------------------------|------|--------------------------------|------|------------------------|
|                 |            | n                             | %    | n                              | %    |                        |
| OPG<br>(pmol/l) | Tăng       | 31                            | 86,1 | 99                             | 86,8 | OR=0,939<br>$p > 0,05$ |
|                 | Trung bình | 11,95<br>(7,89 – 17,28)       |      | 12,21<br>(6,65 – 17,16)        |      | $p > 0,05$             |
| PTH<br>(pg/ml)  | Tăng       | 19                            | 52,8 | 70                             | 61,4 | OR=0,703<br>$p > 0,05$ |
|                 | Trung bình | 117,3<br>(34,75 – 212,5)      |      | 183,5<br>(50,6 – 338)          |      | $p > 0,05$             |

- Không thấy mối liên quan giữa nồng độ OPG và PTH huyết tương với giảm albumin máu.

**Bảng 3.37.** Tương quan giữa nồng độ albumin với IMT, đường kính ĐM, PSV, EDV, RI, OPG và PTH (n=150)

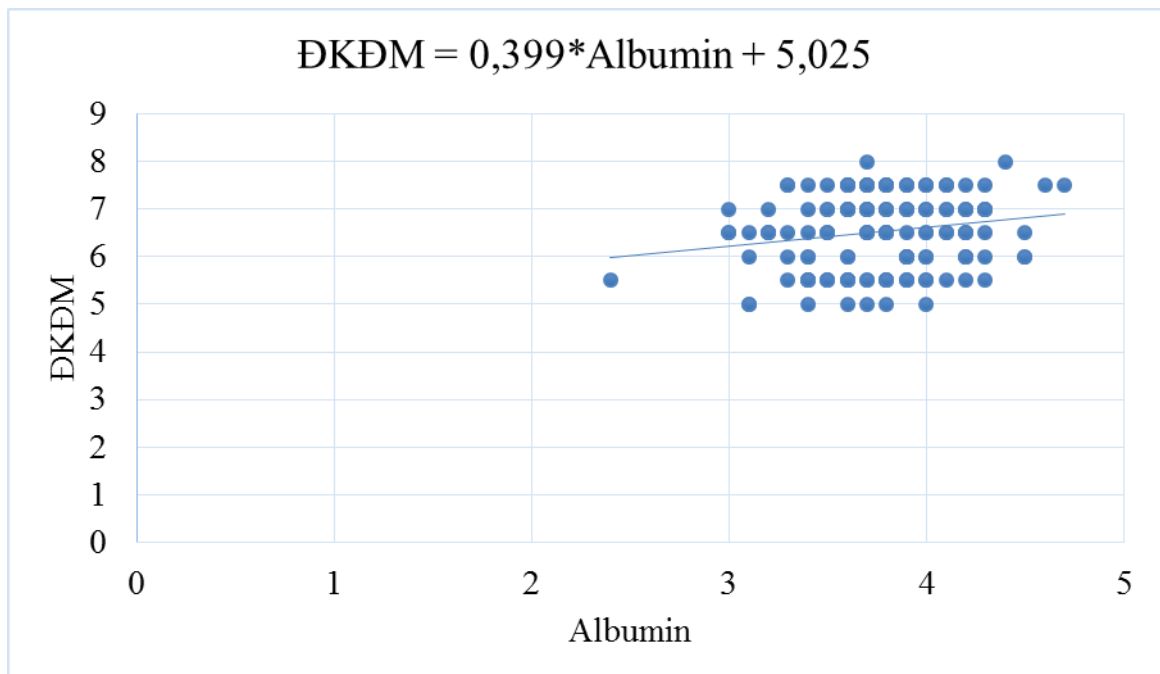
| Chỉ số đánh giá<br>tương quan | Albumin (g/l) |        | Phương trình tương quan      |
|-------------------------------|---------------|--------|------------------------------|
|                               | r             | p      |                              |
| IMT (mm)                      | -0,224        | < 0,01 | IMT = 1,257 - 0,095*Albumin  |
| ĐKĐM (mm)                     | 0,186         | < 0,05 | ĐKĐM = 0,399*Albumin + 5,025 |
| PSV (cm/s)                    | -0,042        | > 0,05 | -                            |
| EDV (cm/s)                    | 0,014         | > 0,05 | -                            |
| RI                            | -0,020        | > 0,05 | -                            |
| OPG (pmol/l)                  | -0,154        | > 0,05 | -                            |
| PTH (pg/ml)                   | 0,051         | > 0,05 | -                            |

- Chỉ có mối tương quan có ý nghĩa giữa độ dày lớp NTM và đường kính ĐM với nồng độ albumin máu,  $p < 0,05$ .



**Biểu đồ 3.8.** Tương quan giữa Albumin với IMT

Nhận xét: Độ dày lớp NTM của ĐMC có mối tương quan nghịch mức độ ít chặt chẽ với nồng độ albumin máu ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $r = -0,224$ ,  $p < 0,01$ .



**Biểu đồ 3.9.** Tương quan giữa Albumin với ĐKĐM

Nhận xét: Độ dày lớp NTM của ĐMC có mối tương quan thuận mức độ ít chặt chẽ với albumin máu ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $r = 0,186$ ,  $p < 0,05$ .



### 3.3.8. Liên quan với thời gian lọc máu

**Bảng 3.38.** Liên quan các chỉ số hình thái, huyết động ĐMC  
với thời gian lọc máu

|                     |            | TGLM $\geq 5$ năm<br>(n=82) |      | TGLM $< 5$ năm<br>(n=68) |      | OR, p                 |
|---------------------|------------|-----------------------------|------|--------------------------|------|-----------------------|
|                     |            | n                           | %    | n                        | %    |                       |
| IMT (mm)            | Tăng       | 41                          | 50   | 22                       | 32,4 | OR=2,091<br>p < 0,05  |
|                     | Trung bình | 0,93 $\pm$ 0,16             |      | 0,85 $\pm$ 0,12          |      | p < 0,005             |
| Đường kính ĐMC (mm) | Giảm       | 42                          | 51,2 | 11                       | 16,2 | OR=5,441<br>p < 0,001 |
|                     | Trung bình | 6,23 $\pm$ 0,76             |      | 6,88 $\pm$ 0,65          |      | p < 0,001             |
| Vữa xơ              | Có         | 48                          | 58,5 | 39                       | 57,4 | OR=1,050<br>p > 0,05  |
|                     | Không      | 34                          | 41,5 | 29                       | 42,6 |                       |
| PSV (cm/s)          | Tăng       | 40                          | 48,8 | 14                       | 20,6 | OR=3,673<br>p < 0,001 |
|                     | Trung bình | 66,35 $\pm$ 5,51            |      | 62,54 $\pm$ 4,10         |      | p < 0,001             |
| EDV (cm/s)          | Tăng       | 2                           | 2,4  | 1                        | 1,5  | OR=1,675<br>p > 0,05  |
|                     | Trung bình | 17,64 $\pm$ 3,25            |      | 19,16 $\pm$ 2,68         |      | p < 0,005             |
| RI                  | Tăng       | 26                          | 31,7 | 6                        | 8,8  | OR=4,798<br>p < 0,005 |
|                     | Trung bình | 0,72 $\pm$ 0,06             |      | 0,69 $\pm$ 0,05          |      | p < 0,001             |

- Nhóm bệnh nhân lọc máu từ 5 năm trở lên có giá trị trung bình của độ dày lớp NTM cao hơn, ĐKĐM nhỏ hơn, vận tốc đỉnh tâm thu cao hơn, vận tốc cuối tâm trương thấp hơn và chỉ số kháng mạch cao hơn nhóm bệnh nhân có thời gian lọc máu < 5 năm có ý nghĩa, p < 0,01.

- Nhóm bệnh nhân có thời gian lọc máu từ 5 năm trở lên, có tỷ lệ dày NTM cao gấp 2,091 lần, tỷ lệ giảm ĐKĐM gấp 5,441 lần, tăng vận tốc đỉnh tâm thu gấp 3,673 lần, tăng chỉ số kháng mạch gấp 4,798 lần so với nhóm bệnh nhân có thời gian lọc máu < 5 năm có ý nghĩa, p < 0,05.

**Bảng 3.39.** Liên quan nồng độ OPG, PTH với thời gian lọc máu

|                 |            | <b>TGLM <math>\geq 5</math> năm<br/>(n=82)</b> |          | <b>TGLM <math>&lt; 5</math> năm<br/>(n=68)</b> |          | <b>OR, p</b>          |
|-----------------|------------|------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------|----------|-----------------------|
|                 |            | <b>n</b>                                       | <b>%</b> | <b>n</b>                                       | <b>%</b> |                       |
| OPG<br>(pmol/l) | Tăng       | 72                                             | 87,8     | 58                                             | 85,3     | OR=1,241<br>p > 0,05  |
|                 | Trung bình | 12,54<br>(7,39 – 17,4)                         |          | 11,2<br>(6,45 – 17,13)                         |          | p > 0,05              |
| PTH<br>(pg/ml)  | Tăng       | 60                                             | 73,2     | 29                                             | 42,6     | OR=3,668<br>p < 0,001 |
|                 | Trung bình | 213,5<br>(79,1 – 405,2)                        |          | 67,1<br>(31,7 – 195,75)                        |          | p < 0,001             |

- Không có liên quan nồng độ OPG với thời gian lọc máu.

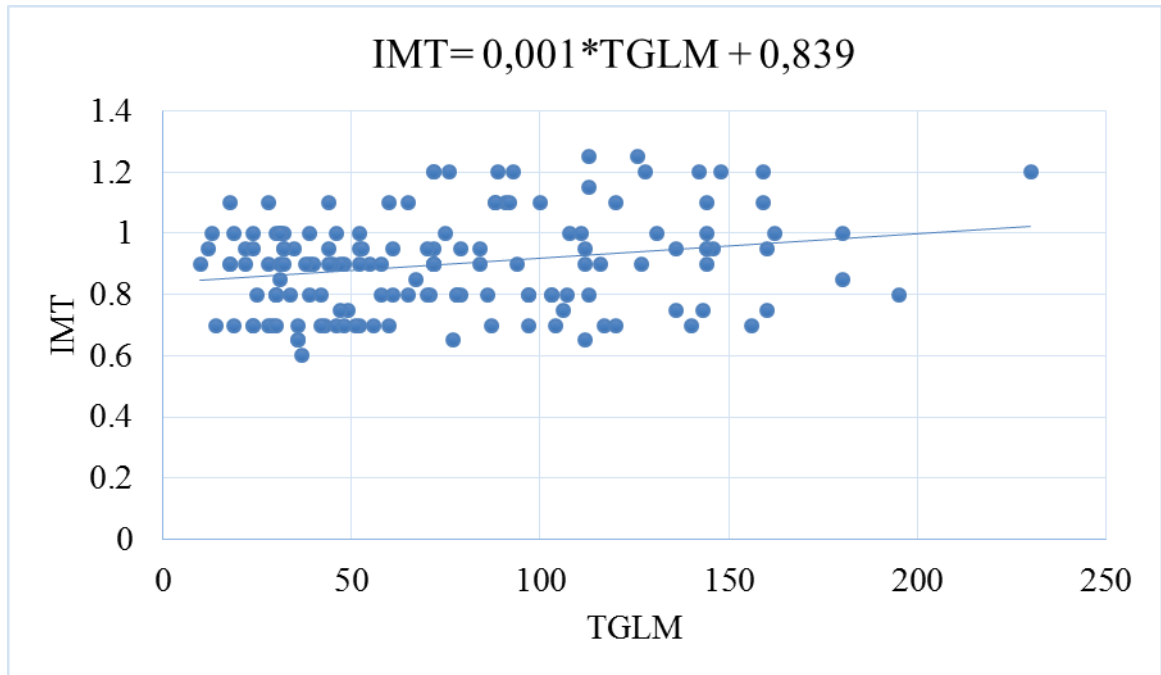
- Bệnh nhân lọc máu từ 5 năm trở lên có nồng độ PTH trung bình và tỷ lệ tăng PTH cao hơn so với nhóm bệnh nhân có thời gian lọc máu < 5 năm có ý nghĩa, p < 0,01.

**Bảng 3.40.** Tương quan giữa thời gian lọc máu với IMT, đường kính ĐM, PSV, EDV, RI, OPG và PTH (n=150)

| <b>Chỉ số đánh giá<br/>tương quan</b> | <b>Thời gian lọc<br/>máu (Tháng)</b> |          | <b>Phương trình tương quan</b> |
|---------------------------------------|--------------------------------------|----------|--------------------------------|
|                                       | <b>r</b>                             | <b>p</b> |                                |
| IMT (mm)                              | 0,238                                | < 0,005  | IMT = 0,001*TGLM + 0,839       |
| ĐKĐM (mm)                             | -0,369                               | < 0,001  | ĐKĐM = 7,006 – 0,006*TGLM      |
| PSV (cm/s)                            | 0,379                                | < 0,001  | PSV = 0,043*TGLM + 61,347      |
| EDV (cm/s)                            | -0,181                               | < 0,05   | EDV = 19,252 – 0,012*TGLM      |
| RI                                    | 0,230                                | < 0,01   | RI = 0,001*TGLM + 0,688        |
| OPG (pmol/l)                          | 0,072                                | > 0,05   |                                |
| PTH (pg/ml)                           | 0,419                                | < 0,001  | PTH = 2,626*TGLM + 35,174      |

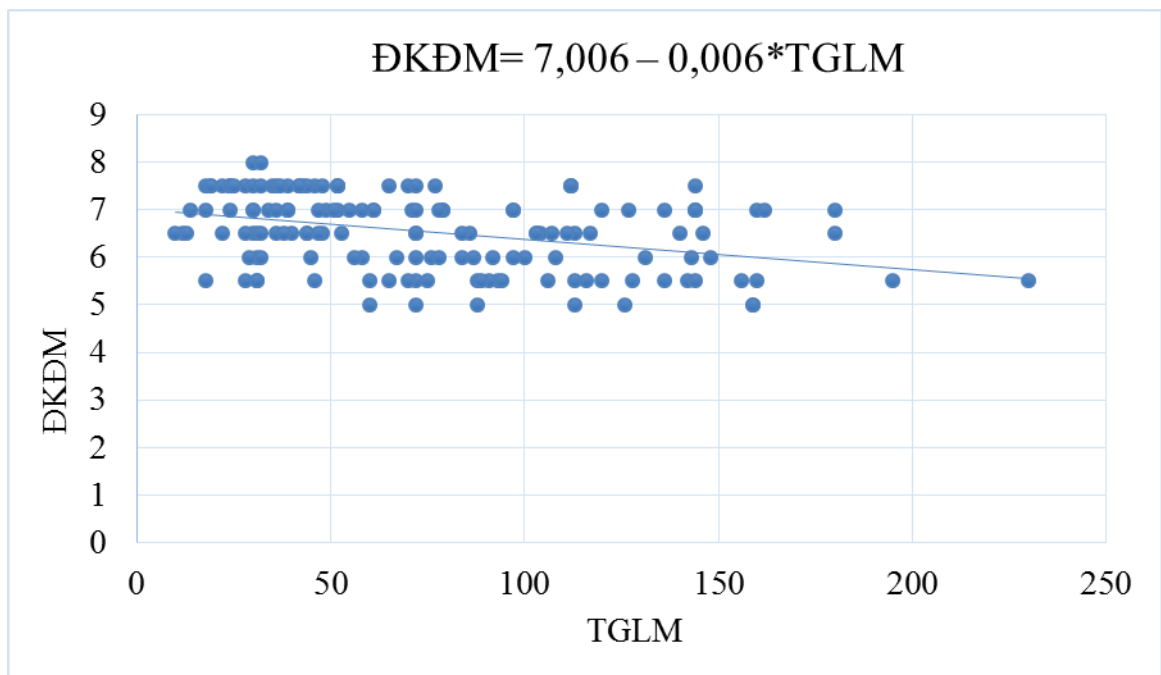
- Các chỉ số hình thái và chức năng ĐMC, nồng độ PTH có tương quan với thời gian lọc máu ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ, p < 0,05.

- Không thấy tương quan giữa nồng độ OPG và thời gian lọc máu chu kỳ ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.



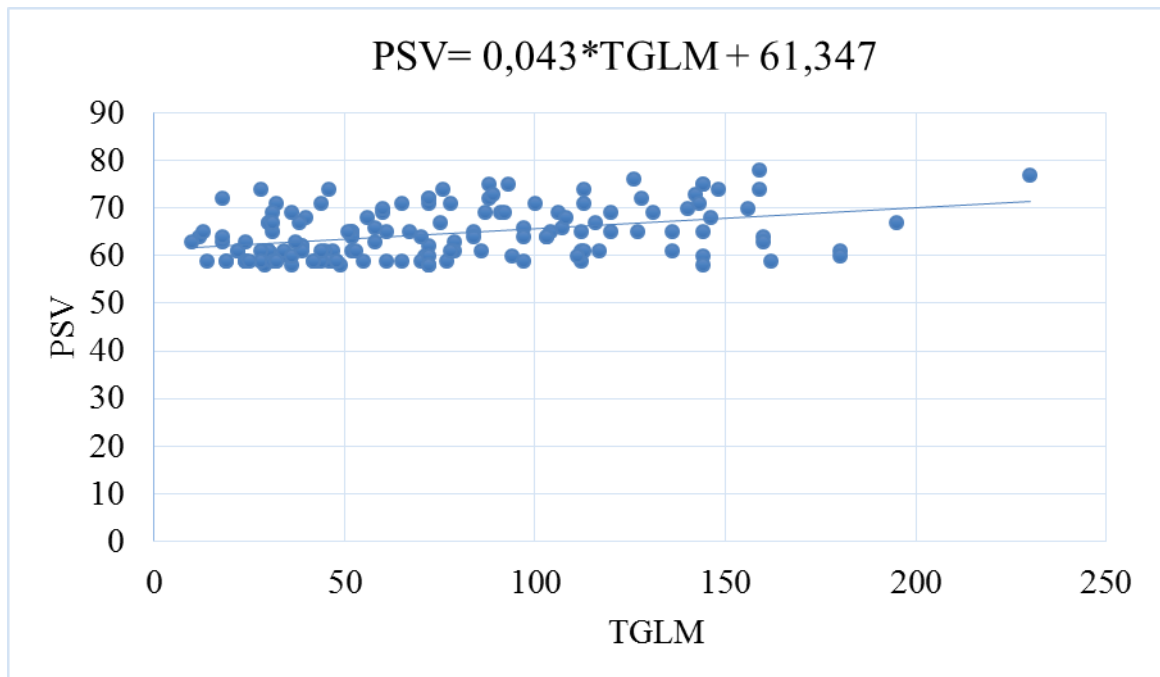
**Biểu đồ 3.10.** Tương quan giữa thời gian lọc máu và IMT

Nhận xét: Độ dày lớp NTM của ĐMC có mối tương quan thuận mức độ ít chặt chẽ với thời gian lọc máu ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $r = 0,238$ ,  $p < 0,01$ .



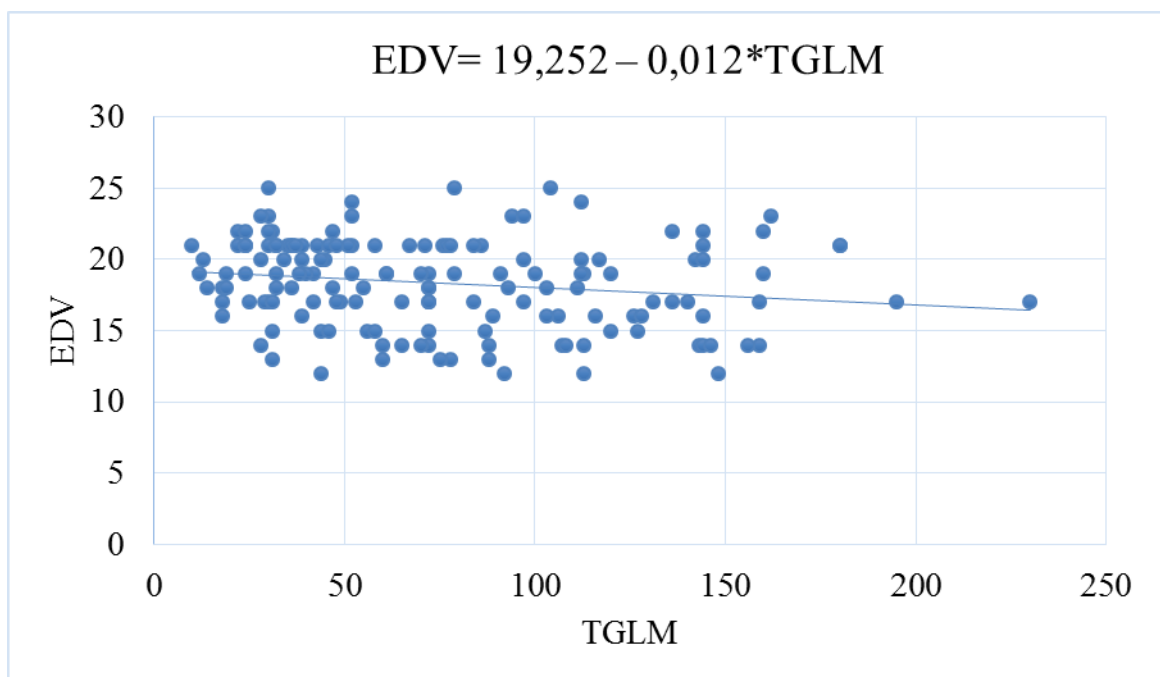
**Biểu đồ 3.11.** Tương quan giữa thời gian lọc máu và ĐKĐM

Nhận xét: Đường kính ĐM của ĐMC có mối tương quan nghịch mức độ vừa với thời gian lọc máu ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $r = - 0,369$ ,  $p < 0,001$ .



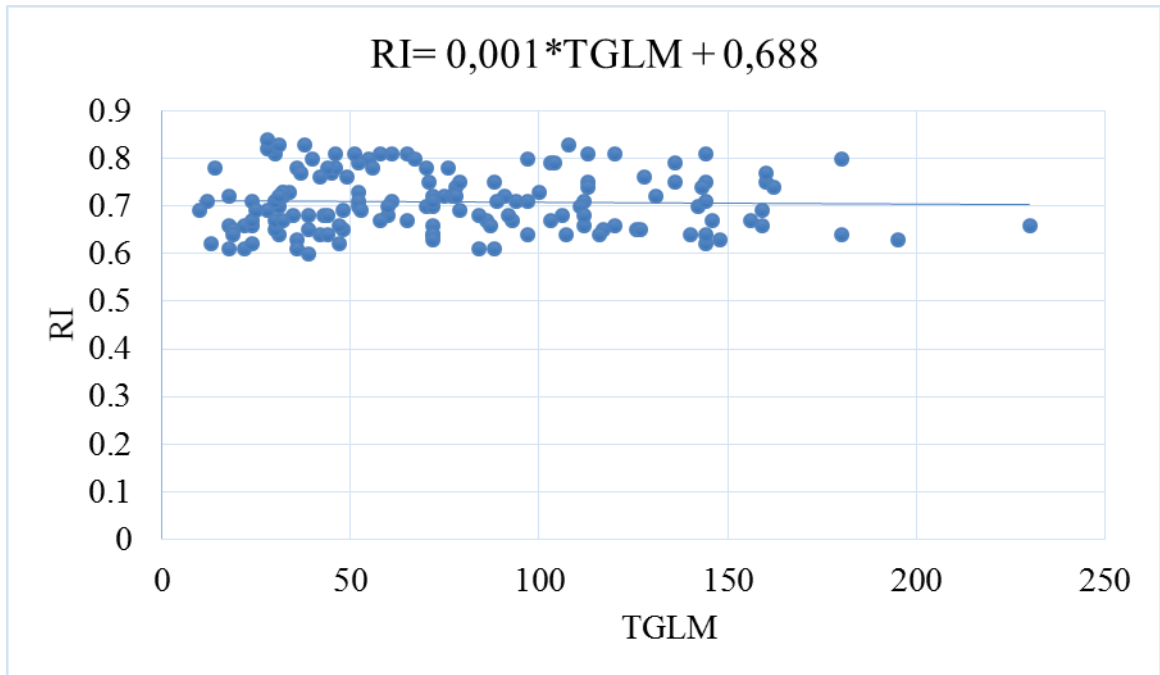
**Biểu đồ 3.12.** Tương quan giữa thời gian lọc máu và PSV

Nhận xét: Vận tốc đỉnh tâm thu của ĐMC có mối tương quan thuận mức độ vừa với thời gian lọc máu ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $r = 0,379$ ,  $p < 0,001$ .



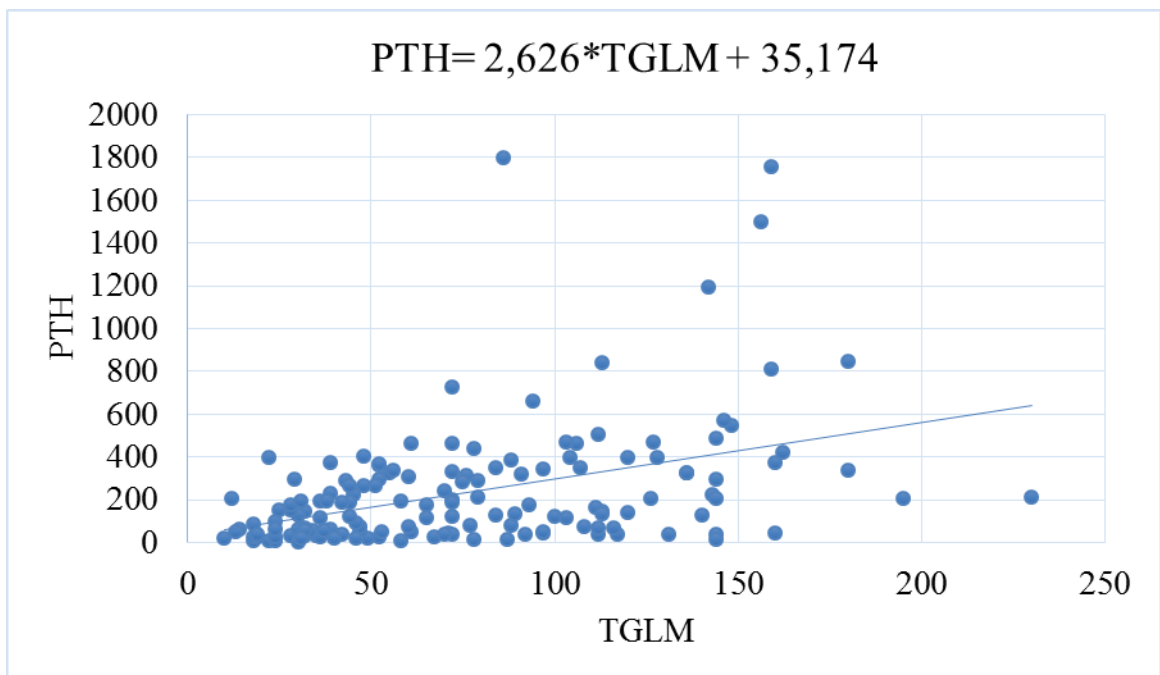
**Biểu đồ 3.13.** Tương quan giữa thời gian lọc máu và EDV

Nhận xét: Vận tốc cuối tâm trương của ĐMC có mối tương quan nghịch mức độ ít chặt chẽ với thời gian lọc máu ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $r = - 0,181$ ,  $p < 0,05$ .



**Biểu đồ 3.14.** Tương quan giữa thời gian lọc máu và RI

Nhận xét: Chỉ số kháng mạch của ĐMC có mối tương quan thuận mức độ ít chặt chẽ với thời gian lọc máu ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $r = 0,230$ ,  $p < 0,01$ .



**Biểu đồ 3.15.** Tương quan giữa thời gian lọc máu và PTH

Nhận xét: Nồng độ PTH huyết tương có mối tương quan thuận mức độ vừa với thời gian lọc máu ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $r = 0,419$ ,  $p < 0,001$ .

### 3.3.9. Liên quan với chức năng thận tồn dư

**Bảng 3.41.** Liên quan các chỉ số hình thái, huyết động ĐMC với chức năng thận tồn dư

|                     |            | Không còn (n=136) |      | Còn chức năng thận tồn dư (n=14) |      | OR, p                |
|---------------------|------------|-------------------|------|----------------------------------|------|----------------------|
|                     |            | n                 | %    | n                                | %    |                      |
| IMT (mm)            | Tăng       | 59                | 43,4 | 4                                | 28,6 | OR=0,522<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 0,90 ± 0,15       |      | 0,86 ± 0,10                      |      | p > 0,05             |
| Đường kính ĐMC (mm) | Giảm       | 50                | 36,8 | 3                                | 21,4 | OR=0,469<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 6,49 ± 0,78       |      | 6,85 ± 0,71                      |      | p > 0,05             |
| Vữa xơ              | Có         | 78                | 57,4 | 9                                | 64,3 | OR=1,338             |
|                     | Không      | 58                | 42,6 | 5                                | 35,7 | p > 0,05             |
| PSV (cm/s)          | Tăng       | 52                | 38,2 | 2                                | 14,3 | OR=0,269<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 64,91 ± 5,33      |      | 61,85 ± 3,61                     |      | p < 0,05             |
| EDV (cm/s)          | Tăng       | 2                 | 1,5  | 1                                | 7,1  | OR=5,154<br>p > 0,05 |
|                     | Trung bình | 18,21 ± 3,12      |      | 19,50 ± 2,62                     |      | p > 0,05             |
| RI                  | Tăng       | 32                | 23,5 | 0                                | 0    | p < 0,05             |
|                     | Trung bình | 0,71 ± 0,06       |      | 0,68 ± 0,04                      |      | p < 0,05             |

- Nhóm bệnh nhân không còn chức năng thận tồn dư có vận tốc đỉnh tâm trương trung bình, chỉ số kháng mạch cao hơn so với nhóm bệnh nhân còn chức năng thận tồn dư, p< 0,05.

**Bảng 3.42.** Liên quan nồng độ OPG, PTH với chức năng thận tồn dư

|              |            | Không còn (n= 136)        |      | Còn chức năng thận tồn dư (n= 14) |      | OR, p                |
|--------------|------------|---------------------------|------|-----------------------------------|------|----------------------|
|              |            | n                         | %    | n                                 | %    |                      |
| OPG (pmol/l) | Tăng       | 120                       | 88,2 | 10                                | 71,4 | OR=0,333<br>p > 0,05 |
|              | Trung bình | 12,21<br>(7,43 – 17,13)   |      | 8,53<br>(3,15 – 17,51)            |      | p > 0,05             |
| PTH (pg/ml)  | Tăng       | 83                        | 61   | 6                                 | 42,9 | OR=0,479<br>p > 0,05 |
|              | Trung bình | 171,5<br>(51,17 – 328,47) |      | 62,75<br>(31,87 – 314)            |      | p > 0,05             |

- Không có mối liên quan nồng độ OPG và PTH huyết tương với chức năng thận tồn dư.

### 3.3.10. Phân tích hồi qui đa biến các yếu tố tiên lượng xơ vữa ĐMC

**Bảng 3.43.** Hồi quy logistic các yếu tố tiên lượng xơ vữa ĐMC

| Yếu tố                          | Odds ratio (OR) | Khoảng tin cậy 95% | p      |
|---------------------------------|-----------------|--------------------|--------|
| Tuổi $\geq 60$                  | 0,209           | 0,066 – 0,665      | < 0,01 |
| Giới nữ                         | 1,176           | 0,527 – 2,625      | > 0,05 |
| Thời gian lọc máu $\geq 5$ năm  | 0,533           | 0,225 – 1,267      | < 0,05 |
| Rối loạn lipid máu              | 0,928           | 0,230 – 3,738      | > 0,05 |
| Giảm albumin máu $\leq 35$ g/l  | 0,551           | 0,212 – 1,430      | > 0,05 |
| BMI $\geq 23$                   | 0,572           | 0,230 – 1,424      | > 0,05 |
| ĐTĐ                             | 0,220           | 0,063 – 0,766      | < 0,05 |
| Không còn chức năng thận tồn dư | 1,149           | 0,251 – 5,257      | > 0,05 |
| Tăng OPG                        | 0,649           | 0,214 – 1,968      | > 0,05 |
| Tăng PTH                        | 0,526           | 0,219 – 1,260      | > 0,05 |

Mô hình hồi qui logistic đa biến: Xơ vữa ĐMC =  $4,087 - 1,566 \cdot \text{Tuổi trên } 60 + 0,162 \cdot \text{giới nữ} - 0,629 \cdot \text{lọc máu trên } 5 \text{ năm} - 0,075 \cdot \text{rối loạn lipid máu} - 0,596 \cdot \text{giảm}$

albumin máu – 0,559\*béo phì – 1,515\*ĐTĐ + 0,139\*không còn chức năng thận tồn dư – 0,432\*tăng OPG – 0,643\*tăng PTH.

Nhận xét: Tuổi từ 60 trở lên, thời gian lọc máu từ 5 năm trở lên, ĐTĐ là những yếu tố tiên lượng độc lập cho tình trạng vữa xơ ĐMC ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

**Bảng 3.44.** Hồi quy logistic các yếu tố tiên lượng tăng PTH

| <b>Yếu tố</b>                   | <b>Odds ratio (OR)</b> | <b>Khoảng tin cậy 95%</b> | <b>p</b>  |
|---------------------------------|------------------------|---------------------------|-----------|
| Tuổi $\geq 60$                  | 1,288                  | 0,427 – 3,886             | $> 0,05$  |
| Giới nữ                         | 0,533                  | 0,238 – 1,195             | $> 0,05$  |
| Thời gian lọc máu $\geq 5$ năm  | 0,287                  | 0,129 – 0,635             | $< 0,005$ |
| Rối loạn lipid máu              | 1,734                  | 0,421 – 7,135             | $> 0,05$  |
| Giảm albumin máu $\leq 35$ g/l  | 1,289                  | 0,529 – 3,143             | $> 0,05$  |
| BMI $\geq 23$                   | 0,383                  | 0,153 – 0,961             | $< 0,05$  |
| ĐTĐ                             | 3,719                  | 1,323 – 10,460            | $< 0,05$  |
| THA                             | 1,146                  | 0,102 – 12,849            | $> 0,05$  |
| Không còn chức năng thận tồn dư | 0,850                  | 0,200 – 3,615             | $> 0,05$  |
| Tăng OPG                        | 1,892                  | 0,559 – 6,399             | $> 0,05$  |

*Mô hình hồi qui logistic đa biến:* Tăng PTH = 0,452 + 0,253\*Tuổi trên 60 - 0,628\*giới nữ - 1,249\*lọc máu trên 5 năm + 0,55\*rối loạn lipid máu + 0,254\*giảm albumin máu – 0,959\*béo phì + 1,314\*ĐTĐ + 0,136\*tăng HA - 0,163\*không còn chức năng thận tồn dư + 0,637\*tăng OPG.

Nhận xét: Thời gian lọc máu từ 5 năm trở lên, thừa cân và béo phì là những yếu tố tiên lượng độc lập cho tăng PTH huyết tương ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.



**Bảng 3.45.** Hồi quy logistic các yếu tố tiên lượng tăng OPG

| <b>Yếu tố</b>                      | <b>Odds ratio (OR)</b> | <b>Khoảng tin cậy 95%</b> | <b>p</b>  |
|------------------------------------|------------------------|---------------------------|-----------|
| Tuổi $\geq 60$                     | 0,019                  | 0,001 – 0,26              | $< 0,005$ |
| Giới nữ                            | 1,576                  | 0,491 – 5,055             | $> 0,05$  |
| Thời gian lọc máu<br>$\geq 5$ năm  | 0,455                  | 0,138 – 1,499             | $> 0,05$  |
| Rối loạn lipid máu                 | 7,045                  | 0,549 – 90,331            | $> 0,05$  |
| Giảm albumin máu<br>$\leq 35$ g/l  | 2,060                  | 0,574 – 7,387             | $> 0,05$  |
| BMI $\geq 23$                      | 0,811                  | 0,202 – 3,262             | $> 0,05$  |
| ĐTĐ                                | 2,006                  | 0,381 – 10,564            | $> 0,05$  |
| Không còn chức<br>năng thận tồn dư | 0,072                  | 0,010 – 0,497             | $< 0,01$  |
| Tăng PTH                           | 2,027                  | 0,553 – 7,427             | $> 0,05$  |

*Mô hình hồi qui logistic đa biến:* Tăng OPG =  $4,349 - 3,985 \cdot \text{Tuổi trên } 60 + 0,455 \cdot \text{giới nữ} - 0,788 \cdot \text{lọc máu trên } 5 \text{ năm} + 1,952 \cdot \text{rối loạn lipid máu} + 0,723 \cdot \text{giảm albumin máu} - 0,209 \cdot \text{béo phì} + 0,696 \cdot \text{ĐTĐ} - 2,635 \cdot \text{không còn chức năng thận tồn dư} + 0,706 \cdot \text{tăng PTH}$ .

Nhận xét: Tuổi từ 60 trở lên và không còn chức năng thận tồn dư là yếu tố tiên lượng độc lập cho tình trạng tăng OPG huyết tương.

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

Qua nghiên cứu nồng độ PTH, OPG huyết tương và mối liên quan với tổn thương ĐM cảnh đoạn ngoài sọ ở 150 bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ, so sánh với 50 người khỏe mạnh, chúng tôi có một số bàn luận sau.

#### **4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

Tuổi trung bình nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là  $51,55 \pm 16,44$  tuổi, trong đó nhóm bệnh nhân nữ có tuổi trung bình cao hơn nam giới tuy nhiên không khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu này của chúng tôi nếu so với những nghiên cứu trong nước về bệnh nhân lọc máu chu kỳ trước đó cho thấy tuổi của chúng tôi cao hơn [18], [19], [22], tuy nhiên nếu so sánh với các nghiên cứu nước ngoài thì tuổi trung bình của chúng tôi thấp hơn [74], [98], [103]. Một thực tế cho thấy khoảng 10 năm trước đây các nghiên cứu công bố tại Việt nam tỷ lệ bệnh nhân suy thận do VCTM thường cao chiếm tới 60%-70%, tuy nhiên những năm gần đây tỷ lệ bệnh nhân suy thận mạn tính do VCTM thường thấp đi, thay vào đó số bệnh nhân suy thận mạn tính do ĐTD và THA tăng lên. Những bệnh nhân THA và ĐTD tít 2 thường có khởi phát bệnh với tuổi trung niên, do vậy tuổi của nhóm bệnh nhân suy thận mạn tính cũng sẽ tăng lên.

Về đặc điểm giới: Nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ nam cao hơn nữ. Tỷ lệ bệnh nhân nam và nữ đặc trưng cho mỗi nghiên cứu. Chưa có tài liệu nào công bố về liên quan giữa bệnh thận mạn tính với giới trên góc độ đặc điểm sinh lý giữa 2 giới. Nhiều nghiên cứu công bố cho thấy tỷ lệ bệnh nhân suy thận mạn tính nam giới cao hơn nữ giới, bởi đối tượng nam giới mắc các bệnh lý gây suy thận cao hơn như: ĐTD và THA.

Về nguyên nhân gây suy thận mạn tính: Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân suy thận mạn tính do ĐTD là 23,3% và THA chiếm 11,3%, tỷ lệ bệnh nhân VCTM là 53,3%. Những nguyên nhân gây suy thận mạn tính ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ thường ít được quan tâm do giá trị lâm sàng giảm đi. Tuy nhiên, suy

thận mạn tính do ĐTĐ và do đa nang, viêm thận bể thận mạn còn yếu tố nguy cơ giãn thận lại cần phải chú ý đối với bệnh nhân suy thận mạn tính giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ. Cần chú ý nguyên nhân ở nhóm bệnh nhân này bởi bệnh nhân suy thận mạn tính do ĐTĐ ngoài việc lọc máu đủ bệnh nhân vẫn cần được kiểm soát glucose máu. Những bệnh nhân suy thận mạn tính do ĐTĐ ở giai đoạn TNT, kiểm soát glucose máu cũng như đa yếu tố sẽ khác so với các bệnh nhân ĐTĐ chưa có suy thận. Thông thường, khi suy thận, chức năng tế bào beta sẽ giảm, kháng insulin sẽ tăng, như vậy tình trạng ĐTĐ sẽ nặng lên, tuy nhiên ở bệnh nhân lọc máu đường như lại ngược lại, bởi insulin được bài tiết ra qua đường niệu, do vậy nồng độ insulin ở các bệnh nhân lọc máu (chủ yếu các bệnh nhân này là vô niệu) thường bình thường hoặc tăng. Còn đối với các bệnh nhân suy thận mạn tính giai đoạn cuối do thận đa nang và viêm thận bể thận thì yếu tố gây nhiễm trùng lại cần kiểm soát. Những bệnh nhân này thường còn chức năng thận tồn dư, tuy nhiên quá trình lọc sạch các chất không còn, bệnh nhân giảm sức đề kháng dễ nhiễm khuẩn bắt đầu từ nang thận. Tỷ lệ bệnh nhân suy thận do ĐTĐ và THA trong nghiên cứu này sẽ ảnh hưởng đến đặc điểm tổn thương ĐM cảnh do các yếu tố này là những yếu tố nguy cơ của vữa xơ và tổn thương mạch máu ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Tuy nhiên, trong quá trình chọn mẫu, những nguyên nhân như lupus và gút sẽ ảnh hưởng phần nào đến kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Về thời gian lọc máu nhóm nghiên cứu: Chúng tôi phân chia thời gian lọc máu thành 3 mức dựa vào các căn cứ sau: Trong hầu hết các nghiên cứu, các tác giả đều lấy mốc 5,10 năm để đánh giá kết quả cuộc lọc và tỷ lệ sống còn cho bệnh nhân chạy thận nhân tạo bởi có liên quan đến các biến cố tim mạch, hơn nữa số lượng bệnh nhân không lớn, chia 3 mức giúp phân tích số liệu chuẩn hơn. Thời gian lọc máu trung bình là  $75,47 \pm 45,94$  tháng, trong đó tỷ lệ bệnh nhân có thời gian lọc máu  $< 5$  năm chiếm gần  $\frac{1}{2}$  số bệnh nhân nghiên cứu là 46,7%, tỷ lệ bệnh nhân có thời gian lọc máu từ 10 năm trở lên chiếm tỷ lệ thấp nhất là 17,3%. Khi so sánh với các nghiên cứu khác, chúng tôi nhận thấy thời gian lọc máu của nghiên cứu chúng tôi tương đối cao, do trung tâm lọc máu của bệnh viện Chợ Rẫy là một trung tâm lớn, lọc máu với chất lượng tốt, hiệu quả cao. Thời gian sống còn của bệnh nhân lọc máu phụ thuộc vào

nhiều yếu tố, trong đó có liên quan đến chất lượng lọc máu và kiểm soát tốt các yếu tố liên quan đến tử vong ở nhóm bệnh nhân này. Kiểm soát tốt huyết áp và thiếu máu là 2 yếu tố quan trọng bên cạnh lọc máu đủ. Những bệnh nhân không kiểm soát tốt 2 yếu tố này, thường kèm theo suy tim, khi bệnh nhân lọc máu có suy tim thì hiệu quả lọc sẽ kém và thời gian sống còn của bệnh nhân sẽ giảm đi.

Đặc điểm BMI ở bệnh nhân nghiên cứu: Chúng tôi đã thực hiện đo chiều cao, cân nặng và tính BMI cho 150 bệnh nhân. Để tránh sai số, chúng tôi đã đánh giá cân nặng khi bệnh nhân trở về trọng lượng khô, sau cuộc lọc máu. BMI trung bình là 21,41 trong giới hạn bình thường. Có 24% bệnh nhân thiếu cân và 30,7% bệnh nhân thừa cân và béo với BMI từ 23 trở lên. BMI được sử dụng như một chỉ số đánh giá dinh dưỡng của người bình thường cũng như bệnh nhân, khi bệnh nhân không có các yếu tố làm sai lệch chỉ số này như phù. Bệnh nhân chạy thận nhân tạo, đặc biệt nhóm bệnh nhân lọc máu được dài ngày từ 5 năm trở lên, thường xuất hiện hội chứng viêm suy dinh dưỡng. Thực tế, mỗi cuộc lọc máu, bệnh nhân mất rất nhiều năng lượng do nhiều yếu tố, các bệnh nhân này cần được bổ sung đầy đủ các chất dinh dưỡng để duy trì trọng lượng cơ thể. Tuy nhiên, biểu hiện chán ăn thường xuất hiện nhiều ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Bệnh nhân lọc máu chu kỳ, rối loạn dạ dày ruột là biểu hiện thường gặp làm gia tăng tỷ lệ suy dinh dưỡng, giảm BMI cho bệnh nhân. Nghiên cứu của Nguyễn An Giang [6], dùng thang điểm đánh giá toàn diện có tới 98,6% (142/144 bệnh nhân) có điểm đánh giá ở mức suy dinh dưỡng. Sử dụng thang điểm đánh giá tỷ lệ triệu chứng dạ dày ruột, Lê Xuân Bách và cộng sự [3] đã cho thấy có tới 89,5% trong tổng số 124 bệnh nhân lọc máu chu kỳ có triệu chứng rối loạn, chính điều này dẫn đến rối loạn hấp thu ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ là phổ biến. Năm 2017 Phan Thị Thu Hương và cộng sự [11] nghiên cứu chỉ số nguy cơ suy dinh dưỡng ở 92 bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ, kết quả cho thấy có tới 72,8% bệnh nhân có nguy cơ suy dinh dưỡng. Như vậy, các kết quả nghiên cứu trong nước đưa ra điều có những kết quả giải thích lý do bệnh nhân lọc máu chu kỳ có BMI thấp và tỷ lệ thiếu cân thường cao.

Đặc điểm thiếu máu: Cũng như THA, thiếu máu là biểu hiện thường gặp ở bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ. Trong nghiên cứu này có tới 90,7%

bệnh nhân có thiếu máu, trong đó chủ yếu mức độ nhẹ và mức độ vừa, mức độ nặng chỉ chiếm 16,2%, lượng HST trung bình là  $89,67 \pm 17,89$  g/l. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước khác [3], [6], [103]. Cơ chế thiếu máu ở bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ là cơ chế tổng hợp liên quan cả đến cơ quan tạo máu, thiếu nguyên liệu và chảy mất máu. Ở bệnh nhân suy thận mạn tính giai đoạn cuối, nồng độ erythropoietin thường bình thường, tuy nhiên mức độ đáp ứng tiết của chúng lại giảm, ái lực của chúng với các thụ cảm thể cũng giảm, chính vì vậy nó không phát huy được tác dụng chuyển dạng hồng cầu, gây thiếu máu. Thiếu nguyên liệu, đặc biệt sắt và acid amin góp phần vào thiếu máu. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Hùng và cộng sự [10] cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân thiếu sắt tuyệt đối ở các bệnh nhân suy thận mạn tính chiếm gần 50%. Chảy máu và mất máu qua các cuộc lọc cũng là yếu tố gây thiếu máu ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Điều trị thiếu máu là một vấn đề cần thiết cho bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ. Hội thận học thế giới khuyến cáo liều erythropoietin ở bệnh nhân lọc máu cần được cao hơn lên tới 180 UI/kg cân nặng/tuần, trong khi các bệnh nhân suy thận chưa lọc máu, liều erythropoietin chỉ cần 120 UI [104].

Đặc điểm một số chỉ số sinh hoá: Các kết quả xét nghiệm cho thấy có tới 24% bệnh nhân có nồng độ albumin thấp, 82,7% giảm nồng độ canxi máu và 67,3% bệnh nhân tăng nồng độ phospho máu. Có 92% bệnh nhân có rối loạn ít nhất 1 thành phần lipid máu. Kết quả nghiên cứu một lần nữa củng cố các đánh giá của các nhà thận học về suy dinh dưỡng, giảm albumin, rối loạn lipid máu và rối loạn chuyển hoá canxi phospho ở bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ. Giảm albumin máu là biểu hiện thường gặp ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Các nghiên cứu đều nhận thấy có khoảng 30% bệnh nhân có giảm albumin máu  $< 35$  g/l. Các nguyên nhân gây giảm albumin máu ở nhóm bệnh nhân này thường do bệnh nhân chán ăn, giảm cung cấp, quá trình viêm gây giảm albumin.

*\* Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ:*

Trong nghiên cứu này khi xem xét một số yếu tố nguy cơ chúng tôi nhận thấy: Tuổi cao là một yếu tố nguy cơ xơ vữa mạch máu, tỷ lệ bệnh nhân tuổi từ 60 trở lên chỉ chiếm khoảng 1/3 số bệnh nhân nghiên cứu. Tỷ lệ BN lọc máu kéo dài trong

nghiên cứu chiếm khoảng  $\frac{1}{2}$  số bệnh nhân nghiên cứu. Thời gian lọc máu kéo dài là một yếu tố tăng nguy cơ về tần suất cũng như mức độ tổn thương mạch máu cũng như tăng PTH huyết tương. Mỗi bệnh nhân lọc máu chu kỳ cần phải được lọc máu cách ngày để lọc các chất cặn bã mà thận suy không thể thực hiện được. Các bệnh nhân này đều phải làm cầu nối thông ĐTM để thuận lợi cho quá trình lọc máu. Sẽ có quá trình động mạch hoá tĩnh mạch đầu cánh tay, máu bị trộn lẫn là điều kiện cho quá trình tổn thương nội mạch, xơ vữa và canxi hoá mạch máu. Mặt khác, nhiễm trùng thường xuất hiện với tỷ lệ và mức độ nặng hơn theo thời gian lọc máu, do tăng các yếu tố nguy cơ nhiễm các virus viêm gan. Rối loạn lipid máu cũng gia tăng ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ dài ngày, kết hợp với những yếu tố khác nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ có nhiều yếu tố nguy cơ tổn thương mạch máu hơn.

THA được xem là yếu tố liên quan đến tổn thương mạch máu. Tỷ lệ bệnh nhân THA trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 97,3%, chỉ có 2,7% bệnh nhân có HA bình thường. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước đã từng công bố. THA là một biểu hiện và cũng là một nguyên nhân gây suy thận mạn tính. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã có khoảng 20% bệnh nhân suy thận mạn tính do THA gây nên, còn lại các bệnh nhân khác THA là biểu hiện ở bệnh nhân suy thận mạn tính. Các tác giả đều nhận định tỷ lệ bệnh nhân suy thận mạn tính có THA rất cao, hầu hết đều công bố khoảng 80%-90% bệnh nhân BTMT giai đoạn cuối. Đặc biệt các bệnh nhân lọc máu chu kỳ, THA lại càng phổ biến hơn. Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, có nhiều yếu tố liên quan đến THA của bệnh nhân bao gồm cả quá tải thể tích tuần hoàn và thiếu máu mạn tính. Ở BN lọc máu chu kỳ, tăng cả HA tâm thu và tâm trương, tăng HA tâm trương liên quan với cơ chế tăng tiết hệ RAA và một số cơ chế đã trình bày ở trên. Tăng HA tâm trương, liên quan đến quá trình vữa xơ mạch máu và canxi hoá mạch máu. Bệnh nhân lọc máu chu kỳ thường đi kèm với mất chức năng thận tồn dư, số bệnh nhân còn duy trì nước tiểu với số lượng bình thường rất ít, có tới 80%-90% bệnh nhân lọc máu chu kỳ vô niệu ngay trong năm lọc máu đầu tiên. Tăng cân giữa 2 lần lọc là một vấn đề bệnh nhân cần kiểm soát, bệnh nhân vô niệu tăng cân giữa 2 lần lọc càng cao hơn. Chính điều này, làm thể tích tuần hoàn tăng, đặc biệt trong

ngày lọc máu. Canxi hoá mạch máu là biểu hiện thường gặp ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, liên quan đến rối loạn chức năng nội mạch, hình thành mảng vữa xơ, rối loạn chuyển hoá canxi phospho và PTH huyết tương. Những rối loạn này làm mạch máu cứng hơn, giảm độ đàn hồi mạch máu, góp phần làm HA tâm trương tăng.

Rối loạn lipid máu cũng là biểu hiện thường gặp ở bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ. Người ta thấy rằng rối loạn lipoprotein ở những bệnh nhân suy thận mạn thể hiện trong thành phần lipoprotein và cả thành phần protein. Tần suất và mức độ của các rối loạn này tăng dần lên cùng với tiến triển của suy thận. Cơ chế bệnh sinh của rối loạn lipoprotein khi có tăng urê trong máu mạn tính (giai đoạn bảo tồn và lọc máu chu kỳ). Rối loạn lipoprotein ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ cũng không khác gì nhiều so với bệnh nhân suy thận mạn chưa lọc máu. Hoạt động của các enzym lipase giảm, sự mất carnitin và dịch lọc có thể gián tiếp làm tăng tổng hợp TG. Việc điều trị heparin nhắc lại, về mặt lý thuyết có thể làm suy giảm khả năng dịch đệm ít gây tăng TG hơn là sử dụng acetate đối với bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Gần đây người ta thấy lọc máu chu kỳ với màng lọc có tính chọn lọc cao có thể cải thiện và phương diện lipoprotein, do nó làm đào thải dễ dàng các enzym ức chế ở những bệnh nhân này. Với rối loạn canxi, phospho, khi chức năng thận suy giảm làm tích tụ phospho, cùng với giảm tổng hợp 1,25 dihydroxy vitamin D làm giảm hấp thu canxi từ ruột non gây giảm canxi máu, hậu quả cuối cùng là gây cường tuyến cận giáp thứ phát.

Đặc điểm chức năng thận tồn dư: Chức năng thận tồn dư là chức năng thận còn lại ở bệnh nhân lọc máu. Với bệnh nhân lọc màng bụng, chức năng thận tồn dư có vai trò lớn trong việc siêu lọc cho bệnh nhân. Bệnh nhân còn chức năng thận tồn dư, thường giảm thể tích siêu lọc trong cuộc lọc máu hoặc giảm thể tích siêu lọc trong ngày của bệnh nhân lọc màng bụng. Thông thường tỷ lệ và mức độ còn chức năng thận tồn dư ở nhóm bệnh nhân lọc màng bụng cao hơn nhóm bệnh nhân lọc máu bằng TNT. Ở nghiên cứu này, chúng tôi chỉ có 9,3% bệnh nhân còn chức năng thận tồn dư. Điều này phù hợp với đặc điểm bệnh nhân của chúng tôi, với thời gian lọc máu kéo dài nên tỷ lệ bệnh nhân còn chức năng thận tồn dư sẽ ít đi. Những đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu sẽ ảnh hưởng đến tổn thương ĐM và thay đổi nồng độ PTH cũng như OPG.

## **4.2. ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH CẢNH, NỒNG ĐỘ OPG, PTH HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU**

### **4.2.1. Đặc điểm tổn thương ĐM cảnh nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

*\* Đặc điểm một số yếu tố nguy cơ tổn thương ĐM cảnh:*

Trong nghiên cứu này khi xem xét một số yếu tố nguy cơ chúng tôi nhận thấy: Tuổi cao là một yếu tố nguy cơ xơ vữa mạch máu, tỷ lệ bệnh nhân tuổi từ 60 trở lên chỉ chiếm khoảng 1/3 số bệnh nhân nghiên cứu. Tỷ lệ BN lọc máu kéo dài trong nghiên cứu chiếm khoảng 1/2 số bệnh nhân nghiên cứu. Thời gian lọc máu kéo dài là một yếu tố tăng nguy cơ về tần suất cũng như mức độ tổn thương mạch máu cũng như tăng PTH huyết tương. Mỗi bệnh nhân lọc máu chu kỳ cần phải được lọc máu cách ngày để lọc các chất cặn bã mà thận suy không thể thực hiện được. Các bệnh nhân này đều phải làm cầu nối thông ĐTM để thuận lợi cho quá trình lọc máu. Sẽ có quá trình động mạch hoá tĩnh mạch đầu cánh tay, máu bị trộn lẫn là điều kiện cho quá trình tổn thương nội mạch, xơ vữa và canxi hoá mạch máu. Mặt khác, nhiễm trùng thường xuất hiện với tỷ lệ và mức độ nặng hơn theo thời gian lọc máu, do tăng các yếu tố nguy cơ nhiễm các virus viêm gan. Rối loạn lipid máu cũng gia tăng ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ dài ngày, kết hợp với những yếu tố khác nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ có nhiều yếu tố nguy cơ tổn thương mạch máu hơn.

THA được xem là yếu tố liên quan đến tổn thương mạch máu. Tỷ lệ bệnh nhân THA trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 97,3%, chỉ có 2,7% bệnh nhân có HA bình thường. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước đã từng công bố. THA là một biểu hiện và cũng là một nguyên nhân gây suy thận mạn tính. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã có khoảng 20% bệnh nhân suy thận mạn tính do THA gây nên, còn lại các bệnh nhân khác THA là biểu hiện ở bệnh nhân suy thận mạn tính. Các tác giả đều nhận định tỷ lệ bệnh nhân suy thận mạn tính có THA rất cao, hầu hết đều công bố khoảng 80%-90% bệnh nhân BTMT giai đoạn cuối. Đặc biệt các bệnh nhân lọc máu chu kỳ, THA lại càng phổ biến hơn. Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, có nhiều yếu tố liên quan đến THA của bệnh nhân bao gồm cả quá tải thể tích



tuần hoàn và thiếu máu mạn tính. Ở BN lọc máu chu kỳ, tăng cả HA tâm thu và tâm trương, tăng HA tâm trương liên quan với cơ chế tăng tiết hệ RAA và một số cơ chế đã trình bày ở trên. Tăng HA tâm trương, liên quan đến quá trình vữa xơ mạch máu và canxi hoá mạch máu. Bệnh nhân lọc máu chu kỳ thường đi kèm với mất chức năng thận tồn dư, số bệnh nhân còn duy trì nước tiểu với số lượng bình thường rất ít, có tới 80%-90% bệnh nhân lọc máu chu kỳ vô niệu ngay trong năm lọc máu đầu tiên. Tăng cân giữa 2 lần lọc là một vấn đề bệnh nhân cần kiểm soát, bệnh nhân vô niệu tăng cân giữa 2 lần lọc càng cao hơn. Chính điều này, làm thể tích tuần hoàn tăng, đặc biệt trong ngày lọc máu. Canxi hoá mạch máu là biểu hiện thường gặp ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, liên quan đến rối loạn chức năng nội mạch, hình thành mảng vữa xơ, rối loạn chuyển hoá canxi phospho và PTH huyết tương. Những rối loạn này làm mạch máu cứng hơn, giảm độ đàn hồi mạch máu, góp phần làm HA tâm trương tăng.

Rối loạn lipid máu cũng là biểu hiện thường gặp ở bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ. Người ta thấy rằng rối loạn lipoprotein ở những bệnh nhân suy thận mạn thể hiện trong thành phần lipoprotein và cả thành phần protein. Tần suất và mức độ của các rối loạn này tăng dần lên cùng với tiến triển của suy thận. Cơ chế bệnh sinh của rối loạn lipoprotein khi có tăng urê trong máu mạn tính (giai đoạn bảo tồn và lọc máu chu kỳ). Rối loạn lipoprotein ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ cũng không khác gì nhiều so với bệnh nhân suy thận mạn chưa lọc máu. Hoạt động của các enzym lipase giảm, sự mất carnitin và dịch lọc có thể gián tiếp làm tăng tổng hợp TG. Việc điều trị heparin nhắc lại, về mặt lý thuyết có thể làm suy giảm khả năng dịch đệm ít gây tăng TG hơn là sử dụng acetate đối với bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Gần đây người ta thấy lọc máu chu kỳ với màng lọc có tính chọn lọc cao có thể cải thiện và phương diện lipoprotein, do nó làm đào thải dễ dàng các enzym ức chế ở những bệnh nhân này. Với rối loạn canxi, phospho, khi chức năng thận suy giảm làm tích tụ phospho, cùng với giảm tổng hợp 1,25 dihydroxy vitamin D làm giảm hấp thu canxi từ ruột non gây giảm canxi máu, hậu quả cuối cùng là gây cường tuyến cận giáp thứ phát.

Đặc điểm chức năng thận tồn dư: Chức năng thận tồn dư là chức năng thận còn lại ở bệnh nhân lọc máu. Với bệnh nhân lọc màng bụng, chức năng thận tồn dư có vai trò lớn trong việc siêu lọc cho bệnh nhân. Bệnh nhân còn chức năng thận tồn dư, thường giảm thể tích siêu lọc trong cuộc lọc máu hoặc giảm thể tích siêu lọc trong ngày của bệnh nhân lọc màng bụng. Thông thường tỷ lệ và mức độ còn chức năng thận tồn dư ở nhóm bệnh nhân lọc màng bụng cao hơn nhóm bệnh nhân lọc máu bằng TNT. Ở nghiên cứu này, chúng tôi chỉ có 9,3% bệnh nhân còn chức năng thận tồn dư. Điều này phù hợp với đặc điểm bệnh nhân của chúng tôi, với thời gian lọc máu kéo dài nên tỷ lệ bệnh nhân còn chức năng thận tồn dư sẽ ít đi. Những đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu sẽ ảnh hưởng đến tổn thương ĐM và thay đổi nồng độ PTH cũng như OPG.

*\* Đặc điểm tổn thương ĐMC trên siêu âm:*

Để đánh giá tổn thương động mạch, các tác giả thường lựa chọn các ĐM khác nhau tùy theo mục đích nghiên cứu cũng như phương tiện khảo sát. Lựa chọn phương pháp chụp ĐM cản quang hoặc không cản quang có thể đánh giá được tổn thương động mạch toàn thân từ ĐM chủ đến ĐM vành hoặc các động mạch ngoại vi. Với phương pháp đánh giá này, độ chính xác cao, tuy nhiên tốn kém và nhiều khi không cần thiết sử dụng. Pháp chụp ĐM có bơm thuốc cản quang cho kết quả chính xác nhất và có thể dựa vào để can thiệp luôn, thường được áp dụng cho mạch vành, mạch não, mạch chủ và chi. Tuy nhiên, nếu chỉ để khảo sát đánh giá tỷ lệ, mức độ tổn thương động mạch có thể sử dụng các động mạch ngoại vi như mạch đùi, cẳng chân, mạch cánh và dùng siêu âm Doppler mạch có thể tiện ích và đảm bảo mục tiêu khảo sát. Trong nghiên cứu này, với mục đích như vậy, nên chúng tôi sử dụng siêu âm Doppler khảo sát tổn thương ĐM cánh gốc ở cả 2 bên. Tổn thương ĐM ở bệnh nhân suy thận mạn tính có và chưa có lọc máu là tổn thương lan toả và đồng đều 2 bên, khi khảo sát chúng tôi vẫn đánh giá cả 2 bên ĐM cánh, tuy nhiên khi thống kê chúng tôi lấy số liệu của 1 bên có tổn thương nặng hơn để đánh giá. Chúng tôi sử dụng kết quả nhóm chứng để so sánh các chỉ số hình thái và huyết

động của nhóm bệnh nhân, đánh giá tỷ lệ và mức độ tổn thương. Một số kết quả của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân có dày lớp nội trung mạch ở nhóm bệnh là 42,0% cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Đặc biệt độ dày trung bình lớp nội trung mạc nhóm bệnh là 0,9 dày hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Tỷ lệ bệnh nhân có xơ vữa mạch máu là 58,0% cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa,  $p < 0,001$ . Đường kính trung bình của ĐM cảnh chung nhóm bệnh là 6,53 mm hẹp hơn nhóm chứng có ý nghĩa,  $p < 0,001$ . Và đặc biệt có tới 35,3% bệnh nhân lọc máu chu kỳ có đường kính ĐM cảnh gốc hẹp hơn so nhóm chứng. Như vậy, một thực tế kết quả đạt được cho thấy quá trình hẹp đường kính ĐM cảnh là do dày lớp nội trung mạc, xơ vữa động mạch. Khi so sánh với một số tác giả khác chúng tôi nhận thấy mức độ và tỷ lệ thay đổi hình thái ĐM cảnh trong nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng. Tuy nhiên, với mỗi nghiên cứu, đối tượng bệnh nhân lại khác nhau do vậy tỷ lệ tổn thương và mức độ tổn thương lại khác nhau ở mỗi nghiên cứu. Tại Việt nam, năm 2011 Đặng Thị Việt Hà [7] cũng đã sử dụng siêu âm Doppler để đánh giá biến đổi hình thái của ĐM cảnh ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ, suy thận mạn tính chưa lọc máu so sánh với nhóm người bình thường. Kết quả cho thấy độ dày lớp nội trung mạc trung bình của nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ là 0,893 mm, dày hơn nhóm chứng có ý nghĩa với  $p < 0,01$ . Balci MM và cộng sự [31] đã nghiên cứu tổn thương ĐM cảnh trên 117 bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ, kết quả cho thấy có 9,4% bệnh nhân hẹp nặng ĐM cảnh, có 17% bệnh nhân dày lớp nội trung mạc trên siêu âm. Abdallah E và cộng sự 2016 [26] và cộng sự đã đánh giá mối liên quan giữa Clotho với dày lớp nội trung mạc ĐM cảnh ở 88 bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ, so sánh với 28 người khỏe mạnh. Kết quả cho thấy độ dày lớp nội trung mạc trung bình của nhóm bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ là 1,0mm dày hơn so với nhóm chứng là 0,8 mm,  $p < 0,001$ .

**Bảng 4.1.** So sánh kết quả nghiên cứu về độ dày lớp nội trung mạc của ĐM cảnh trên siêu âm giữa các nghiên cứu

| <b>Tác giả</b>            | <b>Đối tượng</b>                                                                                                                                     | <b>Chỉ số IMT</b>        | <b>Tỷ lệ BN có dày ITM</b> |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Đặng Thị Việt Hà 2011 [7] | -58 BN suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ có tuổi trung bình là 45,62 tuổi<br>- 66 người bình thường làm nhóm chứng có tuổi trung bình là 47 tuổi      | 0,893 mm<br><br>0,713 mm | -                          |
| Balci MM 2014 [31]        | 117 BN suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ, tuổi trung bình là 56,9 tuổi, ĐTĐ là 29,9%                                                                  | -                        | 20/117 chiếm 17,1%         |
| Abdallah E 2016 [26]      | -88 BN suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ có tuổi trung bình 58,6 tuổi, ĐTĐ 37,5%<br>-28 nhóm chứng tuổi trung bình 53,3 tuổi                          | 1,0 mm<br><br>0,8 mm     | -                          |
| Chúng tôi 2018            | -150 BN suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ tuổi trung bình 51,55 tuổi, ĐTĐ chiếm 23,3%<br>- 50 người khỏe mạnh làm chứng tuổi trung bình là 37,82 tuổi | 0,9 mm<br><br>0,72 mm    | 63/150 chiếm 42,0%         |

Sự thay đổi hình thái bắt nguồn từ quá trình suy chức năng tế bào nội mạch máu, xơ vữa và canxi hoá mạch máu. Có hiện tượng tái cấu trúc lại động mạch của bệnh nhân STM thể hiện bằng giãn, phì đại lớp nội trung mạc của các động mạch lớn ở trung tâm, và phì đại thành mạch riêng biệt ở các động mạch ngoại

vi. Ở các bệnh nhân này, sự tái cấu trúc mạch máu đi kèm với sự cứng động mạch do thay đổi đặc tính nội sinh của thành mạch chủ yếu ở các động mạch ít bị xơ vữa, như động mạch chi trên và ĐM cảnh. Ở bệnh nhân suy thận mạn tính, hiện tượng quá tải mạn tính của thể tích/ dòng chảy do thiếu máu, nổi động tĩnh mạch, ứ nước và muối tạo điều kiện cho tái cấu trúc động mạch. Độ dày lớp nội trung mạc của các động mạch tỷ lệ thuận với các thay đổi về đường kính, còn ở các động mạch tỷ lệ nghịch do đặc trưng bởi sự phì đại thành mạch. Ở bệnh nhân suy thận mạn tính, phì đại động mạch thường đi kèm với các thay đổi đặc tính chun nội sinh của thành mạch từ đó tạo nên gánh nặng về áp lực. Sự biến đổi này tác động đến các động mạch chun và cơ, bao gồm cả các động mạch không có mảng xơ vữa như động mạch quay. Quan sát cả trên lâm sàng và xét nghiệm đều cho thấy có sự dày lớp nội mạc dạng sợi chun, tăng cơ chất ngoại bào và lượng canxi cao với tình trạng canxi hóa lớp trung mạc nhiều ở những bệnh nhân này. Cuối cùng, hiện tượng rối loạn chức năng nội mạc lan tỏa ở bệnh nhân tăng urê máu cũng góp phần gây biến đổi động mạch ở bệnh nhân suy thận mạn. Thay đổi các động mạch lớn đi kèm với giảm giãn động mạch sau thiếu máu và giảm tốc độ tổng máu, gợi ý mối liên quan giữa sự thay đổi động mạch và rối loạn chức năng nội mô.

Khi chúng tôi so sánh một số chỉ số huyết động giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, kết quả cho thấy: Nhóm bệnh có vận tốc đỉnh tâm thu và chỉ số kháng mạch cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  và  $< 0,05$ . Không có khác biệt về chỉ số vận tốc cuối tâm trương ở nhóm bệnh và chứng,  $p > 0,05$ . Tỷ lệ bệnh nhân lọc máu chu kỳ có tăng PSV là 36% và tăng RI là 21,3%. Về phương diện huyết động dựa vào vận tốc đỉnh tâm thu, vận tốc tâm trương, chỉ số RI, là những chỉ số có giá trị trong đánh giá mức độ hẹp và tắc hoàn toàn động mạch. Các biến động cấp tính về dòng chảy và lực xé làm thay đổi đường kính của động mạch thông qua hiện tượng giãn mạch phụ thuộc dòng chảy. Khi dòng máu tăng, lực xé cũng tăng gây ra các biến đổi về chức năng để thích nghi như tăng bán kính mạch máu với tác dụng phản hồi âm tính để đưa lực về bình thường. Ở bệnh nhân suy thận, người ta cũng quan sát thấy hiện tượng tương tự khi có nổi thông động tĩnh mạch để lọc máu chu kỳ. Bên cạnh đó, các biểu hiện bệnh lý ở bệnh nhân suy thận

mạn tính như thiếu máu, nổi động-tĩnh mạch hoặc thừa dịch gây tình trạng tăng thể tích/ tăng gánh dòng chảy mạn tính trên toàn hệ thống, đi kèm với tăng dòng máu và tăng tốc độ dòng chảy hệ thống hoặc trong khu vực, tạo ra các điều kiện cho sự tái cấu trúc hệ thống động mạch. Lực căng là yếu tố quyết định đối với cấu trúc mạch máu. Tăng lực căng mạn tính, chẳng hạn như trong THA, dẫn đến phì đại mạch máu kèm với tăng độ dày lớp nội trung mạc động mạch và giảm kích thước lòng mạch.

Có mối liên quan giữa các chỉ số hình thái và huyết động của ĐM cảnh gốc ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Độ dày lớp nội trung mạc có mối tương quan thuận có ý nghĩa với vận tốc đỉnh tâm trương và tương quan nghịch với vận tốc cuối tâm trương; kích thước lòng ĐM cảnh ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, với hệ số tương quan lần lượt là  $r = 0,569$ ;  $-0,399$  và  $-0,526$ ,  $p < 0,001$ . Như vậy, ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ khi có thay đổi về hình thái sẽ có thay đổi về dòng chảy của ĐM. Khi vữa xơ mạch máu, làm hẹp lòng ĐM cảnh, chỉ số kháng trở mạch máu sẽ tăng lên, máu đưa lên não ít đi, bệnh nhân lọc máu sẽ xuất hiện tình trạng thiếu máu não mạn tính. Tình trạng này kéo dài dẫn đến cung cấp oxy cho các nơ ron thần kinh trung ương sẽ giảm, bệnh nhân bị thiếu máu não. Thiếu máu não là tình trạng não không nhận đủ máu giàu oxy đến để nuôi dưỡng và giúp não bộ thực hiện các chức năng của mình. Thiếu máu não mạn tính là tình trạng thiếu máu não kéo dài làm ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh và có thể dẫn đến những biến chứng nguy hiểm, đe dọa đến tính mạng của người bệnh. Kém nhanh nhẹn, chậm chạp, kèm theo có cơ nhão, niêm mạc khô, tóc rụng, bắt đầu hói, béo lên hay gầy đi. Đau đầu: Con đau thường có tính chất lan tỏa, co thắt hoặc khu trú ở vùng chẩm gáy, trán. Đau tăng rõ khi có căng thẳng thần kinh hoặc thị lực. Chóng mặt, rối loạn thăng bằng. Rối loạn cảm giác: Cảm giác đau ở tay, chân, mặt; mỗi chân, chuột rút và các rối loạn thần kinh thực vật khác. Triệu chứng run các ngón tay khi thẳng, ngang, tăng phản xạ bánh chè không cân xứng... Những rối loạn về giấc ngủ: Mất ngủ, rối loạn nhịp ngủ, giảm chất lượng giấc ngủ và mọi kiểu phối hợp giữa các yếu tố đó. Rối loạn về sự chú ý: Kém tập trung, chú ý, đầu tiên chỉ hạn chế khả năng làm việc về sau trở lên phức tạp và nặng hơn và cuối cùng có thể dẫn đến sa sút trí tuệ. Rối loạn về trí nhớ: Giảm sút rõ rệt trí nhớ gần, khó nhớ lại tên người, vật, sự

việc mới gặp mới xảy ra. Giảm sút khả năng tư duy và trí tuệ. Thay đổi nhân cách và tính tình. Những thay đổi trên ở bệnh nhân suy thận mạn tính thường khó rạch ròi, phân biệt đâu là của thần kinh trung ương, đâu là của suy thận mạn tính. Nhiều bệnh nhân suy thận mạn tính khi có xuất hiện các biểu hiện trên nên được siêu âm Doppler ĐM cảnh, từ đó phát hiện ra tình trạng hẹp ĐM cảnh có thể can thiệp kịp thời cho bệnh nhân. Với những bệnh nhân hẹp lòng ĐM cảnh nặng (từ 70% trở lên, cần được can thiệp nong hoặc đặt stent ĐM cảnh, những bệnh nhân hẹp < 70% cần được điều trị nội khoa. Hẹp ĐM cảnh ở bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ chủ yếu do vữa xơ mạch máu, do vậy nguyên tắc điều trị cần kiểm soát các yếu tố nguy cơ của vữa xơ mạch máu, sử dụng các thuốc hoặc các chế phẩm thiên nhiên chống oxy hoá như vitamin E, dầu gấc, omega... để làm giảm quá trình vữa xơ mạch máu.

#### **4.2.2. Đặc điểm nồng độ OPG, PTH huyết tương ở đối tượng nghiên cứu**

Các rối loạn ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo là những rối loạn có cơ chế phức tạp, tạo vòng xoắn bệnh lý. Cơ chế sinh học phân tử soi sáng cho các rối loạn ở nhóm bệnh nhân này. Các yếu tố liên quan đến quá trình viêm, vữa xơ động mạch ở bệnh nhân thận nhân tạo có nhiều phải kể đến quá trình lọc máu, các biến chứng mạn tính ở người bệnh lọc máu bằng thận nhân tạo kéo dài. Các cytokine tiền viêm là những yếu tố xuất hiện ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo, sẽ khởi động cho quá trình viêm không nhiễm khuẩn. Vữa xơ động mạch xuất hiện nhiều hơn [42]. Các rối loạn cơ quan liên quan đến rối loạn canxi phosphor, phì đại tuyến cận giáp là hậu quả của rối loạn này biểu hiện qua tăng sản hormone tuyến cận giáp là quá trình tiếp theo của canxi hoá mạch máu. Vai trò của các chất như OPG, osteopontin... trong quá trình canxi hoá mạch máu được xem xét trong rối loạn sinh học ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

Do chưa có giá trị sinh lý của PTH và OPG trên người khoẻ mạnh Việt Nam, nên chúng tôi đã sử dụng nhóm chứng khoẻ mạnh để xác định nồng độ tham chiếu, từ đó sử dụng để so sánh, đánh giá tăng hoặc giảm nồng độ nhóm bệnh. Giá trị trung bình của PTH nhóm chứng là 18,65 pmol/l và của nhóm bệnh là 148 pmol/l. Giá trị trung bình OPG nhóm chứng là 3,05 pmol/l và của nhóm bệnh là 12,05 pmol/l. Khi so sánh chúng tôi nhận thấy cả nồng độ PTH và OPG huyết tương

nhóm bệnh đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa,  $p < 0,001$ . Có 86,7% bệnh nhân có tăng nồng độ OPG và 59,3% bệnh nhân có tăng nồng độ PTH huyết tương. Như vậy có thể nhận xét rằng tăng nồng độ PTH và OPG là phổ biến ở bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ.

PTH là một hormone tuyến cận giáp. Bản chất hoá học là một polypeptide gồm có 110 acid amin, ban đầu được tổng hợp ở ribosom dưới dạng preprohormon sau đó chúng được cắt nhỏ hơn thành prohormon có 90 acid amin và lại được cắt bớt chỉ còn 84 acid amin ở lưới nội bào tương và bộ Golgi và được lưu trữ trong các hạt bài tiết nằm trong bào tương để chờ giải phóng vào máu. Dạng hoạt động của hormon trong máu tuần hoàn là một phân tử polypeptide có 84 acid amin. Đây là một hormone sinh mạng của cơ thể, nó đóng vai trò trong điều hòa nồng độ ion  $\text{Ca}^{2+}$  và ion phosphate ( $\text{PO}_4^{3-}$  trong huyết tương. Dưới tác dụng của hormone, nồng độ ion canxi huyết tương tăng lên nhưng ngược lại nồng độ ion phosphate lại giảm đi. PTH thực hiện chức năng này bằng những tác dụng trên xương, thận và ruột.

- Trên xương: Hormon có tác dụng làm tăng mức giải phóng canxi từ xương vào máu bằng tác dụng lên sự biệt hóa và hoạt động của các tế bào như: tế bào xương, tế bào tạo xương, tế bào hủy xương.

- Trên thận: Làm giảm bài xuất ion canxi ở thận, làm tăng tái hấp thu ion Canxi và Magie ở ống thận đặc biệt ở ống lượn xa và ống góp. Làm giảm tái hấp thu ion phosphate ở ống lượn gần do đó làm tăng đào thải ion phosphate ra nước tiểu. Các tác dụng trên sẽ làm tăng nồng độ ion canxi và làm giảm nồng độ ion phosphate trong máu.

- Trên ruột: PTH hoạt hóa quá trình tạo 1,2 dihydroxycholecalciferol từ vitamin D3 (cholecalciferol) nên PTH có những tác dụng trên ruột như sau: Tăng tạo enzyme ATPase ở rìa bàn chải của tế bào biểu mô niêm mạc ruột. Tăng tạo chất vận tải ion canxi ở tế bào niêm mạc ruột. Tăng hoạt tính enzyme phosphatase kiềm ở tế bào niêm mạc ruột. Cả ba tác dụng trên đều làm tăng hấp thu ion canxi và phosphate ở ruột.

Nồng độ PTH bình thường trong máu là vào khoảng dưới 50 pg/ml. Hormon được bài tiết nhiều hay ít tùy thuộc vào nồng độ ion canxi và phosphate trong máu



đặc biệt là ion canxi. Chỉ cần giảm nhẹ nồng độ ion canxi thì tuyến sẽ tăng tiết hormone ngay, và tình trạng giảm canxi kéo dài có thể làm tuyến sẽ phì đại, còn nồng độ ion canxi trong máu tăng thì hoạt động và kích thích của tuyến sẽ giảm. Ở bệnh nhân suy thận mạn bao gồm cả nhóm lọc máu và chưa lọc máu, thường có hiện tượng cường tuyến cận giáp thứ phát, gây tăng tiết PTH. Cường cận giáp thứ phát là hậu quả của sự phối hợp các rối loạn do suy thận mạn gây ra bao gồm sự tăng nồng độ phospho máu, sự giảm nồng độ canxi máu, giảm tổng hợp calcitriol và một số rối loạn khác. Vai trò của ion canxi: Canxi huyết tương là cơ chế chủ yếu tham gia vào quá trình tổng hợp và bài tiết PTH. Nồng độ canxi trong máu còn có tác động kích thích làm gia tăng nồng độ calcitriol và ức chế hoạt động của gen PTH. Vai trò của tăng nồng độ phospho trong máu: Bệnh nhân suy thận mạn luôn luôn có xu hướng dư thừa phospho máu do mức lọc cầu thận (MLCT) giảm gây giảm lọc và giảm bài tiết phospho tại thận. Tăng phospho máu gây kích thích làm tăng tiết PTH. Vai trò calcitriol: bệnh nhân suy thận mạn có tình trạng giảm tổng hợp calcitriol tại thận. Giảm calcitriol huyết tương dẫn đến cường cận giáp thứ phát thông qua ba cơ chế: Gây rối loạn điều hoà trực tiếp sự sản xuất PTH của Tuyến cận giáp; làm giảm canxi máu; sự đề kháng của xương đối với tác dụng tăng canxi của PTH. Sự đề kháng của xương với tác dụng của PTH: Bệnh nhân suy thận mạn, đặc biệt là suy thận mạn giai đoạn cuối có tình trạng đề kháng của xương với tác dụng của PTH. Như vậy, để duy trì chu chuyển xương bình thường thì đòi hỏi nồng độ PTH phải cao hơn bình thường. Vai trò của FGF-23 (fibroblasts growth factor): Gần đây, các nghiên cứu cho thấy vai trò của FGF-23 trong chuyển hoá phospho. Bệnh nhân suy thận mạn có hiện tượng tăng FGF – 23 huyết tương vai trò của toan máu: Toan chuyển hoá trong suy thận mạn cũng tham gia vào quá trình gây cường cận giáp thứ phát do làm thuận lợi hơn cho sự tăng phospho máu, bilan canxi âm và gây ảnh hưởng tới quá trình tổng hợp calcitriol. Ở bệnh nhân suy thận mạn, nhằm thiết lập một tình trạng cân bằng về canxi – phospho và duy trì chu chuyển xương bình thường đòi hỏi một sự trả giá là tuyến cận giáp phải tăng sản xuất và tăng bài tiết PTH, làm cho nồng độ PTH máu tăng cao. Sự “thương lượng” này diễn ra liên tục khi MLCT giảm dần đến khi xuất hiện tình trạng cường cận giáp thứ phát. Phì đại

tuyến cận giáp: một trong những biến đổi đầu tiên của tuyến cận giáp khi suy thận mạn là quá sản tế bào. Các rối loạn này diễn ra liên tục làm tăng nồng độ PTH máu, tăng PTH còn làm tăng sản phẩm  $\text{Ca} \times \text{P}$ , làm tăng nguy cơ lắng đọng canxi tại các tổ chức, trong đó có tim và mạch máu, làm tăng nguy cơ tử vong liên quan đến tim mạch. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với bệnh sinh tăng PTH huyết tương. Tuy nhiên, chúng tôi chỉ có 59,3% bệnh nhân tăng nồng độ PTH, điều này cần phải được xem xét có một số nguyên nhân làm giảm nồng độ PTH ở nhóm bệnh nhân này. Các bệnh nhân của chúng tôi được lọc máu bằng quả lọc có hệ số siêu lọc thấp, với hệ số siêu lọc này không thể lọc được các chất có phân tử lượng trung bình như PTH huyết tương. Cơ chế tăng PTH ở bệnh nhân suy thận mạn tính được làm rõ, trong đó có giảm MLCT, còn một số cơ chế khác liên quan đến điều hoà các chất trong đó có vai trò quan trọng của canxi và phospho. Trong nghiên cứu có 17,3% bệnh nhân có nồng độ canxi huyết tương bình thường và 32,7% bệnh nhân không tăng phospho máu, điều này có thể giải thích hơn 40% bệnh nhân không tăng PTH huyết tương.

Tăng PTH huyết tương thường song hành với tăng nồng độ OPG ở bệnh nhân suy thận mạn tính có và chưa có lọc máu chu kỳ. Bệnh nhân bệnh thận mạn tính đã có những biến đổi canxi và phospho ở giai đoạn sớm, và biểu hiện rõ khi mức lọc cầu thận giảm dưới 30 ml/phút. Với tiến triển của bệnh, cơ thể cố gắng điều chỉnh, duy trì nồng độ canxi và phospho bình thường thông qua biến đổi nồng độ các hormon có liên quan, khi quá trình tự điều chỉnh không đáp ứng được, sẽ có những biến đổi lâm sàng, cận lâm sàng bao gồm: (1) Biến đổi nồng độ canxi, phosphor, PTH, calcitriol, FGF23 và Klotho trong máu, (2) Rối loạn chuyển xương và chuyển hóa chất khoáng và/hoặc biến đổi tăng chiều cao trẻ em và (3) canxi hóa mô ngoại vi và động mạch [89]. Osteoprotegerin, thụ thể kích hoạt yếu tố nhân  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ , phối tử thụ thể kích hoạt yếu tố nhân  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  đều là thành viên của siêu họ yếu tố hoạt tử khối u, là các yếu tố có vai trò trong các quá trình sinh lý xương và miễn dịch [37]. Rối loạn hệ OPG/RANK/RANKL được quan sát thấy ở các bệnh nhân CKD. Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ tình trạng rối loạn canxi máu thấy có cơ chế tham gia của OPG. Thực nghiệm trên động vật cho thấy OPG đóng vai trò bảo vệ trong trường

hợp bệnh xương do cường tuyến cận giáp. Tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng cho thấy tăng nồng độ OPG liên quan đến giảm mật độ xương, gãy xương ở bệnh nhân CKD. Nhiều nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân bệnh thận mạn cho thấy OPG tăng ở bệnh nhân này so với người khoẻ mạnh.

**Bảng 4.2.** So sánh kết quả nghiên cứu về nồng độ OPG huyết tương giữa các nghiên cứu

| <b>Tác giả</b>                                          | <b>Đối tượng</b>                                                                                                                                     | <b>Nồng độ OPG</b>                                           | <b>Tỷ lệ tăng OPG</b> |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Nitta K và cộng sự 2004 [103], định lượng bằng ELISA    | - 102 BN suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ tuổi trung bình 60 tuổi, ĐTĐ chiếm 38%<br>- 78 người khoẻ mạnh                                             | 238,4 pg/ml<br>(11,92 pmol/l)<br>66,6 pg/ml<br>(3,33 pmol/l) | -                     |
| Csiky B và cộng sự 2017 [44], định lượng OPG bằng ELISA | - 68 BN suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ tuổi trung bình là 59,7 tuổi, ĐTĐ chiếm 26%<br>- 35 người khoẻ mạnh                                         | 26,2 pmol/l<br><br>5,2 pmol/l                                | -                     |
| Chúng tôi 2018                                          | -150 BN suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ tuổi trung bình 51,55 tuổi, ĐTĐ chiếm 23,3%<br>- 50 người khoẻ mạnh làm chứng tuổi trung bình là 37,82 tuổi | 12,05 pmol/l<br><br>3,05 pmol/l                              | 86,7%                 |

Có một số phương pháp định lượng OPG hiện nay trong đó có ELISA, chúng tôi đã xem xét các nghiên cứu công bố có cùng phương pháp định lượng để so sánh nồng độ và thay đổi đối với bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ. Hầu hết các kết quả đều cho thấy, nồng độ OPG ở bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ đều cao hơn người khoẻ mạnh có ý nghĩa thống kê. Như vậy, tăng nồng độ OPG

ở bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ là phổ biến. Osteoprotegerin là một cytokine liên quan đến quá trình điều hoà chuyển hoá xương, vai trò quan trọng trong cứng mạch và đặc biệt kết hợp với rối loạn chuyển hoá xương trong sinh bệnh lý gây cứng ĐM ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính. Ở bệnh nhân suy thận mạn tính, có nhiều yếu tố liên quan đến tổn thương mạch máu [18], [19]. Những rối loạn ngay từ khi bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính như: THA, rối loạn lipid máu, viêm...là khởi đầu cho quá trình tổn thương mạch máu. Quá trình lọc máu bằng lọc máu chu kỳ, còn nhiều yếu tố khác ảnh hưởng, liên quan đến tổn thương mạch máu trong đó phải kể đến chất lượng cuộc lọc máu. Hậu quả, quá trình tổn thương mạch máu thường bắt đầu bằng xơ vữa mạch máu, canxi hoá mạch máu, cứng mạch, có thể tắc mạch...Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, quá trình động mạch hoá tĩnh mạch ở những cầu nối thông động tĩnh mạch cũng góp phần làm tổn thương mạch máu nặng nề hơn.

Các nghiên cứu trên bệnh nhân bệnh thận mạn tính đều cho thấy OPG tăng ở bệnh nhân này, ngay cả trên bệnh nhân CKD chưa có suy thận. Ở trẻ em bệnh thận mạn tính, nghiên cứu của Van Husen M. và cộng sự (2009) tiến hành theo dõi ở 80 trẻ, bao gồm 35 trẻ được ghép thận, kết quả thấy nồng độ OPG, tỷ lệ RANKL/OPG cao ở bệnh nhi CKD giai đoạn 3 khi so sánh với bệnh nhi CKD giai đoạn 1, 2; có tương quan thuận mức độ yếu giữa nồng độ OPG và nồng độ PTH ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,028$ ) [130]. Yilmaz MI và cộng sự (2016) [138] định lượng nồng độ OPG ở 291 bệnh nhân CKD giai đoạn 1 -5 không lọc máu chu kỳ, kết quả thấy nồng độ OPG huyết tương cao có liên quan với mức lọc cầu thận giảm, nồng độ hemoglobin máu thấp, nồng độ hs CRP cao, cũng như nồng độ iPTH cao có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Mọi liên quan giữa tăng OPG và xơ vữa cũng như canxi hoá mạch máu được xem xét bởi mối quan hệ 2 chiều. Ở bệnh nhân CKD có nhiều yếu tố liên quan đến vữa xơ và canxi hoá mạch máu, những yếu tố này liên quan đến các yếu tố nguy cơ tim mạch như tuổi cao, THA, ĐTĐ, rối loạn lipid máu và đặc biệt rối loạn PTH và canxi, phospho. Những đặc điểm này làm cho mạch máu ở bệnh nhân CKD cứng lại, cơ thể đáp ứng với hiện tượng xơ vữa, canxi hoá mạch máu bằng cách tiết ra các cytokine trong đó có OPG. Vai trò của OPG được xem như

một chất điều hoà trong chu chuyển xương. Chúng được tiết ra bởi các tế bào một số mô, đặc biệt ở các tế bào tiền tạo cốt bào và hoạt động như chất ức chế canxi hoá mạch máu. Ở bệnh nhân CKD, sự tăng tiết OPG liên quan đến quá trình loãng xương, tạo xương. Khi nồng độ OPG tăng cao trong máu, từ là quá trình tiết OPG tăng, sẽ gây ức chế quá trình canxi hoá mạch máu, tuy nhiên đây chỉ là quá trình điều hoà ngược ở bệnh nhân CKD. Điều này lý giải một thực tế bệnh nhân CKD thường có canxi hoá mạch máu và đồng thời cũng có tăng nồng độ OPG.

#### **4.2.3. Liên quan nồng độ OPG, PTH huyết tương với đặc điểm tổn thương ĐMC ở đối tượng nghiên cứu**

Để minh chứng rõ hơn cho mối liên quan giữa tăng PTH, OPG với tổn thương ĐM cảnh, chúng tôi đã xem xét mối liên quan nồng độ PTH, OPG với độ dày lớp nội trung mạc, kích thước đường kính ĐM cảnh và một số chỉ số huyết động của ĐM cảnh. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Nhóm bệnh nhân có dày lớp nội trung mạc có nồng độ trung bình của OPG cao hơn nhóm bệnh nhân không dày lớp NTM có ý nghĩa,  $p < 0,01$ . Tỷ lệ bệnh nhân tăng nồng độ OPG nhóm dày lớp NTM cao hơn nhóm không dày lớp NTM, tuy nhiên chưa thấy khác biệt có ý nghĩa. Không có sự khác biệt về nồng độ trung bình cũng như tỷ lệ tăng nồng độ PTH ở nhóm bệnh nhân có và không có dày lớp NTM. Nhóm bệnh nhân giảm đường kính ĐM cảnh có nồng độ OPG huyết tương cao hơn nhóm bệnh nhân có ĐKĐM không giảm,  $p < 0,01$ . Đặc biệt, tỷ lệ bệnh nhân giảm ĐKĐM có nguy cơ tăng nồng độ OPG huyết tương cao gấp 5,81 lần so với nhóm bệnh nhân không giảm ĐKĐM,  $p < 0,05$ . Nhóm giảm ĐKĐM cảnh cũng có nồng độ PTH huyết tương trung bình cao hơn nhóm không giảm ĐKĐM có ý nghĩa,  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân tăng PTH nhóm giảm ĐKĐM có cao hơn nhóm không giảm ĐKĐM không có ý nghĩa,  $p > 0,05$ . Nồng độ OPG trung bình ở nhóm vữa xơ ĐMC cao hơn nhóm bệnh nhân không có vữa xơ ĐMC có ý nghĩa,  $p < 0,001$ . Tỷ lệ bệnh nhân tăng nồng độ OPG ở nhóm vữa xơ ĐMC cao hơn nhóm không vữa xơ, tuy nhiên không có khác biệt có ý nghĩa,  $p > 0,05$ . Không thấy khác biệt về nồng độ trung bình và tỷ lệ tăng PTH huyết tương ở nhóm bệnh nhân có và không có vữa xơ ĐMC. Nhóm bệnh nhân có tăng vận tốc đỉnh tâm thu có nồng độ OPG huyết tương cao hơn nhóm bệnh nhân không

tăng,  $p < 0,01$ . Đặc biệt, tỷ lệ bệnh nhân tăng vận tốc đỉnh tâm thu có nguy cơ tăng nồng độ OPG huyết tương cao gấp 3,658 lần so với nhóm bệnh nhân không tăng,  $p < 0,05$ . Không có sự khác biệt về nồng độ trung bình và tỷ lệ tăng PTH huyết tương ở nhóm có và không có tăng vận tốc đỉnh tâm thu ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Không có sự khác biệt về nồng độ trung bình và tỷ lệ tăng OPG và PTH huyết tương ở nhóm có và không có tăng vận tốc cuối tâm trương ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu,  $p > 0,05$ . Nhóm bệnh nhân có tăng chỉ số kháng mạch có nồng độ OPG huyết tương cao hơn nhóm bệnh nhân không tăng,  $p < 0,001$ . Đặc biệt, tỷ lệ bệnh nhân tăng chỉ số kháng mạch có nguy cơ tăng nồng độ OPG huyết tương cao gấp 9,802 lần so với nhóm bệnh nhân không tăng,  $p < 0,001$ . Tương tự OPG, nhóm bệnh nhân có tăng chỉ số kháng mạch có nồng độ PTH huyết tương cao hơn nhóm bệnh nhân không tăng,  $p < 0,05$ . Tỷ lệ bệnh nhân tăng chỉ số kháng mạch có nguy cơ tăng nồng độ OPG huyết tương cao gấp 2,7 lần, tăng nồng độ PTH huyết tương cao gấp 2,446 lần so với nhóm bệnh nhân không tăng,  $p < 0,01$ .

Như vậy, kết quả của chúng tôi cho thấy tăng nồng độ PTH, OPG huyết tương liên quan đến tỷ lệ, mức độ tổn thương ĐM cảnh thông qua các chỉ số hình thái và chức năng ĐM cảnh mà chúng tôi đã đánh giá trên siêu âm Doppler mạch. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước khác. Nakashima A và cộng sự năm 2003 [96], đã nghiên cứu mối liên quan giữa độ dày lớp nội trung mạc ĐM cảnh với một số đặc điểm bệnh nhân ở 112 bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ có tuổi trung bình là 58,8 tuổi, thời gian lọc máu trung bình là 80,5 tháng, với 31,3% bệnh nhân ĐTĐ. Kết quả cho thấy, độ dày lớp nội trung mạc tính chỗ dày nhất có mối tương quan thuận mức độ trung bình với nồng độ PTH huyết tương,  $r=0,569$ ,  $p < 0,001$ . Các yếu tố nguy cơ kết hợp với dày lớp nội trung mạc là tuổi cao, ĐTĐ, hút thuốc lá và PTH. Janda K và cộng sự 2013 [62] nghiên cứu độ dày lớp nội trung mạc ĐM cảnh ở 67 bệnh nhân lọc màng bụng liên tục ngoại trú trong mối liên quan với một số yếu tố ảnh hưởng đến quá trình canxi hoá ĐM. Kết quả cho thấy có mối tương quan thuận giữa độ dày lớp nội trung mạc ĐM cảnh với OPG ( $r=0,38$ ,  $p=0,004$ ). Nascimento MM và cộng sự 2014 [99] đã nghiên cứu và khẳng định tăng OPG là một yếu tố nguy cơ xơ

cứng mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính giai đoạn 3-5 qua nghiên cứu 145 người trong đó có 36 bệnh nhân chạy thận nhân tạo, 55 bệnh nhân lọc màng bụng và 54 bệnh nhân bệnh thận mạn tính 3-5 chưa lọc máu. Siêu âm Doppler ĐM cảnh chung ở tất cả các đối tượng để tính độ dày lớp nội trung mạc. Bệnh nhân được lấy giá trị trung bình của OPG ở 3 nhóm để đánh giá nhóm có OPG cao và OPG thấp. Kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân có nồng độ OPG máu cao có độ dày lớp nội trung mạc cao hơn nhóm bệnh nhân có nồng độ OPG thấp ( $1,04 \pm 0,43$  cm so với  $0,83 \pm 0,29$  cm,  $p < 0,001$ ). Cả PTH và OPG đều có mối liên quan với thay đổi hình thái ĐM cảnh. Mối liên quan giữa nồng độ PTH và OPG huyết tương với canxi hoá mạch máu cũng được nhiều nghiên cứu đề cập, đặc biệt là OPG. Nitta K và cộng sự 2004 [103] đã nghiên cứu nồng độ OPG huyết tương và đo chỉ số canxi hoá ĐM chủ trên chụp cắt lớp vi tính ở 102 bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ. Dựa trên chỉ số canxi hoá ĐM chủ chia làm 4 nhóm: nhóm 1: chỉ số canxi hoá từ 0 – 10%, nhóm 2: 11 – 30%, nhóm 3: 31 – 50% và nhóm 4: 51 – 100%. Kết quả cho thấy nồng độ OPG tăng theo mức độ canxi hoá ĐMC: nhóm 1 là  $158,0 \pm 58,3$  pg/ml, nhóm 2:  $247,0 \pm 108,3$  pg/ml, nhóm 3:  $266,6 \pm 105,6$  pg/ml,  $319,7 \pm 82,7$  pg/ml,  $p < 0,01$ . Chỉ số canxi hoá ĐM tương quan thuận với OPG ( $r = 0,483$ ,  $p < 0,0001$ ). Morena M và cộng sự 2009 [91] đã tính giá trị điểm cắt của nồng độ OPG để tiên lượng tình trạng canxi hóa mạch vành được chẩn đoán thông qua chụp cắt lớp vi tính đa đầu dò ở bệnh nhân CKD không lọc máu là  $757,7$  pg/mL. Morena M và cộng sự 2012 [93] đã nghiên cứu nồng độ OPG và tình trạng canxi hoá ĐM vành qua chụp cắt lớp vi tính đa dãy ở 195 bệnh nhân bệnh thận mạn tính chưa lọc máu. Kết quả nghiên cứu cho thấy: nồng độ OPG trung bình là  $9,1$  pmol/L, độ canxi hoá ĐM vành là 188 điểm. Tăng OPG huyết tương liên quan đến tăng điểm canxi hoá ĐMV ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính.

Các kết quả nghiên cứu của các tác giả khác nhau trên thế giới ở các đối tượng bệnh nhân ở các quốc gia khác nhau cùng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi chứng minh vai trò của OPG, PTH huyết tương trong tổn thương xơ vữa, canxi hoá mạch máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính có và chưa có lọc máu. Các cytokine tiền viêm như interleukin-1, TNF-alpha được biết đến như các yếu tố làm gia tăng biểu hiện OPG ở tế

bào cơ trơn trong mạch máu của người. Do đó, có khả năng giả định rằng mối quan hệ có chủ đích giữa OPG và dày lớp nội mạc ở tuổi già ở người bình thường được chứng minh bằng tăng xơ vữa động mạch, một tình trạng viêm mạn tính được biết là tăng theo tuổi, có lẽ áp đảo nhất đối với cơ chế điều hòa đối kháng ở giai đoạn đầu của xơ vữa động mạch [131]. Vôi hóa mạch máu là một trong những đặc điểm lâm sàng quan trọng trong quá trình xơ cứng động mạch có thể được kiểm soát chủ động và chính xác. Trong nhiều nghiên cứu, protein hình thái xương-2, protein chất nền axit g-carboxyglutamic, OPN, OPG, pyrophosphate vô cơ và các protein điều hòa chất nền xương khác, kiểm soát sự biệt hóa và trưởng thành của tế bào xương, đã được đề xuất để kiểm soát sự vôi hóa thông qua biểu hiện của chúng trong các mạch máu. Sự gia tăng nồng độ OPG huyết thanh ở bệnh nhân mắc bệnh xơ cứng động mạch có liên quan đến nồng độ protein phản ứng C trong huyết thanh cao và các chất trung gian gây viêm cấp tính khác. Ngoài ra, các cytokine gây viêm interleukin-1 beta và yếu tố hoại tử khối u, và các yếu tố tăng trưởng là yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF) tạo ra biểu hiện OPG trong các tế bào cơ trơn của con người, sau đó ngăn chặn phản ứng viêm. Từ những kết quả này, có thể kết luận rằng mức OPG cao được thấy trong các bệnh xơ cứng động mạch là một hiện tượng thứ cấp liên quan đến viêm.

Những minh chứng này khẳng định tăng OPG ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ liên quan mật thiết đến quá trình viêm mạn tính, cũng như quá trình xơ vữa và canxi hoá động mạch nơi có quá trình viêm là sự khởi đầu.

#### **4.3. LIÊN QUAN TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH CẢNH, NỒNG ĐỘ OPG, PTH HUYẾT TƯƠNG VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN**

Tổn thương ĐM cảnh là hậu quả của xơ vữa và canxi hoá động mạch, bắt đầu bằng suy chức năng nội mạc mạch máu, có vai trò mật thiết trong cơ chế bệnh sinh với sự góp mặt của các cytokine viêm và các hormone khác trong đó có PTH, cũng như các chất hoạt hoá liên quan đến tạo cốt bào trong đó có OPG. Ba yếu tố trên thường xuất hiện cùng nhau và có mối quan hệ mật thiết. Chính vì vậy, chúng tôi đánh giá mối liên quan với các đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu khi xem xét 3 chỉ số: tổn thương ĐM cảnh, nồng độ PTH và OPG trong cùng mối quan hệ bệnh sinh.



#### 4.3.1. Liên quan với tuổi và giới

Tuổi là một yếu tố liên quan đến vữa xơ mạch máu, kết quả của chúng tôi cho thấy tuổi liên quan đến tỷ lệ, mức độ tổn thương ĐM cảnh. Nhóm bệnh nhân cao tuổi có giá trị trung bình của độ dày NTM và chỉ số kháng mạch cao hơn, đường kính ĐMC nhỏ hơn nhóm bệnh nhân < 60 tuổi có ý nghĩa,  $p < 0,01$ . Nhóm bệnh nhân cao tuổi, có tỷ lệ dày lớp NTM cao gấp 3,045 lần, tỷ lệ giảm ĐKĐM cảnh gấp 2,26 lần, tỷ lệ vữa xơ cao gấp 7,817 lần, tỷ lệ tăng vận tốc đỉnh tâm thu cao gấp 2,154 lần so với nhóm bệnh nhân < 60 tuổi có ý nghĩa,  $p < 0,05$ . Tương tự với tổn thương ĐM cảnh, nồng độ PTH và OPG huyết tương cũng liên quan đến tuổi cao. Nhóm bệnh nhân cao tuổi có giá trị trung bình của OPG huyết tương cao hơn, nồng độ PTH huyết tương thấp hơn nhóm bệnh nhân dưới 60 tuổi có ý nghĩa,  $p < 0,01$ . Nhóm bệnh nhân cao tuổi, có tỷ lệ dày tăng OPG cao gấp 11,494 lần, tỷ lệ giảm PTH gấp 0,387 lần so với nhóm bệnh nhân < 60 tuổi có ý nghĩa,  $p < 0,05$ . Chúng tôi đã phân chia 150 bệnh nhân lọc máu chu kỳ thành 2 nhóm: nhóm bệnh nhân tuổi cao từ 60 tuổi trở lên và nhóm bệnh nhân < 60 tuổi. Kết quả này khẳng định một điều tuổi càng cao tỷ lệ và mức độ vữa xơ động mạch càng nhiều ở cả người bình thường và bệnh nhân thận nhân tạo, đặc biệt bệnh nhân lọc máu tuổi còn liên quan đến tăng nồng độ PTH và OPG huyết tương. Trong đời sống sinh lý của con người, từ lúc mới sinh đến tuổi già, các cơ quan trong cơ thể đều lão hóa theo tiến trình của thời gian, trong đó có các mạch máu dần dần bị xơ cứng, giảm tính đàn hồi [34], [97]. Về nguyên nhân, bắt đầu từ sự lão hóa của hệ thống tim và mạch, các mạch máu giảm tính đàn hồi, tạo điều kiện cho các mảng xơ vữa mạch máu xuất hiện, canxi hoá mạch máu làm cho lòng mạch chít hẹp. Quá trình xơ vữa động mạch diễn ra từ khi chúng ta còn trẻ. Khi đó, thành mạch đàn hồi, máu lưu thông trong lòng động mạch dễ dàng, vì vậy khi trẻ chúng ta ít khi mắc các bệnh liên quan đến huyết áp, tim mạch. Tuy nhiên theo thời gian, các tế bào trong máu, lipid, các hợp chất cholesterol trong máu lắng đọng trong thành mạch. Các hợp chất cholesterol này co cụm lại tạo thành một lớp màng lipid. Quá trình lão hóa của cơ thể khiến cho tình trạng rối loạn lipid ngày càng tăng, càng nhiều cholesterol, lipid lắng đọng trong thành động mạch.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ vữa xơ ĐM cảnh, nồng độ PTH và OPG huyết tương ở bệnh nhân lọc máu không liên quan đến giới, tuy nhiên chúng tôi chỉ thấy có một số chỉ số hình thái, huyết động đánh giá tổn thương ĐM cảnh là có liên quan đến giới. Ở nữ đường kính trung bình chỗ hẹp nhất của ĐM cảnh gốc hẹp hơn ở nam có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , dẫn đến vận tốc đỉnh tâm thu cao hơn, vận tốc đỉnh tâm trương thấp hơn và chỉ số kháng trở mạch cao hơn bệnh nhân nam có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Trên các nghiên cứu cho thấy, giới nam là một yếu tố nguy cơ tim mạch, bởi giới nam có kết hợp nhiều yếu tố nguy cơ khác bao gồm uống rượu và hút thuốc lá, tuy nhiên trong nghiên cứu này, chúng tôi lại thấy đường kính ĐM cảnh chỗ hẹp nhất ở bệnh nhân nữ lại hẹp hơn. Điều này chúng tôi cho rằng nó liên quan đến đặc điểm kích thước động mạch ở nữ giới bé hơn nam giới. Tất cả các yếu tố liên quan đến tổn thương ĐM cảnh như vữa xơ và canxi hoá, cũng như PTH và OPG huyết tương không có sự khác biệt.

#### **4.3.2. Liên quan với thừa cân và béo phì**

Về tổn thương ĐM cảnh ở bệnh nhân thừa cân và béo phì đã có một số nghiên cứu công bố. Brzosko S và cộng sự 2005 [40] đã nghiên cứu mối liên quan giữa độ dày lớp nội trung mạc với các yếu tố nguy cơ truyền thống trên 21 bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ. Kết quả nghiên cứu cho thấy, độ dày lớp nội trung mạc ĐM cảnh ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ có mối tương quan với BMI với  $r=0,5$  và  $p=0,02$ . Nghiên cứu của Nakashima A và cộng sự cũng cho kết quả tương tự [96]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có mối liên quan giữa một số chỉ số hình thái ĐM cảnh với BMI của bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ. Nhóm bệnh nhân thừa cân và béo phì có độ dày lớp NTM dày hơn, tỷ lệ vữa xơ cao hơn nhóm bệnh nhân không thừa cân; béo phì có ý nghĩa,  $p < 0,05$ . Không thấy mối liên quan giữa nồng độ OPG và PTH huyết tương với thừa cân và béo phì ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Chỉ có mối tương quan có ý nghĩa giữa độ dày lớp NTM với BMI ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Độ dày lớp NTM của ĐMC có mối tương quan thuận mức độ ít chặt chẽ với BMI nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $r = 0,168$ ,  $p < 0,05$ .

#### **4.3.3. Liên quan với đái tháo đường**

Đái tháo đường trong nghiên cứu của chúng tôi là 35 bệnh nhân chiếm 23,3% trong tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Ở

nhóm BN ĐTĐ, độ dày lớp NTM cao hơn nhóm không ĐTĐ có ý nghĩa,  $p < 0,05$ . Bệnh nhân ĐTĐ có tỷ lệ dày lớp NTM cao hơn 2,233 lần, tỷ lệ vữa xơ cao gấp 6,105 lần so với nhóm không ĐTĐ có ý nghĩa,  $p < 0,01$ . Nhóm bệnh nhân ĐTĐ có nồng độ OPG cao hơn và nồng độ PTH thấp hơn nhóm bệnh nhân không ĐTĐ có ý nghĩa,  $p < 0,01$ . Kết quả cho thấy rõ mối liên quan giữa tổn thương ĐM cảnh với ĐTĐ. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước. Năm 2008, Nguyễn Hải Thuỷ [20] cũng đã khẳng định ĐTĐ là một yếu tố nguy cơ vữa xơ động mạch cảnh. Gordin D và cộng sự 2013 [53] đã khẳng định OPG là một yếu tố tiên lượng độc lập về tổn thương tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ. OPG liên quan đến xơ vữa, canxi hoá mạch máu ở bệnh nhân nghiên cứu. Tình trạng tăng glucose máu trong tiền ĐTĐ và ĐTĐ ức chế tổng hợp NO thông qua việc ức chế hoạt tính men nitric oxide synthase (eNOS) và tăng sản xuất các oxygen hoạt tính, đặc biệt superoxide anion ( $O_2^{2-}$ ) ở nội mạc và tế bào cơ trơn mạch máu. Superoxide anion trực tiếp ức chế sản xuất nitric oxide (NO) và làm giảm hoạt tính sinh học của NO, tạo ra peroxynitrite ion, biến đổi eNOS. Mặt khác, tình trạng tăng glucose huyết dẫn đến giải phóng nhiều acide béo tự do từ mô. Các acide béo này hoạt hóa men protein kinase C, ức chế phosphatidylinositol-3 kinase và làm tăng sản xuất các oxygen hoạt tính. Việc tạo ra peroxynitrite làm giảm tổng hợp yếu tố giãn mạch và prostanoid prostacyclin tiểu cầu. Vì vậy, hoạt tính sinh học của NO giảm nhiều cùng với sự gia tăng peroxynitrite làm suy giảm hơn nữa quá trình tổng hợp các chất giãn mạch. Ngoài ra, tình trạng tăng glucose còn làm tăng tổng hợp các yếu tố co mạch, trong đó quan trọng nhất là endothelin-1. Endothelin-1 là chất gây co mạch, tăng giữ muối nước, kích thích hệ renin-angiotensin, gây phì đại cơ trơn mạch máu, kích thích thụ thể của Advanced Glycation End-products, tăng quá trình oxy hóa LDL cholesterol. Tăng glucose còn làm tăng các chất gây co mạch khác có nguồn gốc từ nội mạc như vasoconstrictor prostanoid, angiotensin II. Hơn nữa, tình trạng tăng glucose máu làm mất tính ổn định của mảng xơ vữa thông qua việc tạo ra chất matrix metalloproteinase dẫn đến phá hủy các sợi collagen.

#### **4.3.4. Liên quan với tăng huyết áp và rối loạn lipid máu**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, không có mối liên quan giữa các chỉ số hình thái và chức năng ĐMC với tình trạng có hay không THA và rối loạn

lipid máu ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Không có mối liên quan nồng độ OPG và PTH với tình trạng THA và rối loạn lipid máu ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác biệt với một số nghiên cứu trong và ngoài nước và khác biệt với cơ chế mối liên quan giữa tổn thương ĐM cảnh, nồng độ PTH, OPG với THA và RLLP máu ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn nói chung và bệnh nhân lọc máu chu kỳ nói riêng. THA và RLLP máu gắn liền với cơ chế vữa xơ mạch máu. Cơ chế RLLP máu liên quan đến vữa xơ mạch máu được công bố: Có hai loại tổn thương cơ bản đặc trưng, đó là mảng vữa xơ rất giàu cholesterol và tổ chức xơ. Những tổn thương này xảy ra ở nội mạc và một phần trung mạc làm hẹp lòng động mạch, cản trở dòng máu đến nuôi dưỡng. Mảng vữa xơ xuất hiện từ khi còn trẻ, phát triển từ từ và chỉ được nhận thấy rõ khi động mạch bị hẹp nhiều hoặc bị tắc nghẽn. Tổn thương đầu tiên của vữa xơ động mạch là vạch lipid. Đó là những vạch màu vàng nhạt, hơi gồ trên bề mặt nội mạc, tích tụ lipid, chủ yếu là cholesterol este trong các tế bào bọt và dọc các sợi collagen, sợi đàn hồi. Mảng vữa xơ động mạch màu vàng xám, dày lên trên nội mạc và một phần trung mạc. Về vi thể, trong mảng VXĐM người ta thấy lớp nội mạc bong ra từng đoạn, nhiều tế bào bọt riêng lẻ hay tập trung, có chỗ đã hoại tử làm lipid trong tế bào đổ ra ngoài, ngoài ra còn có các phức hợp glucid, mỡ và dẫn chất, tổ chức liên kết phát triển tại chỗ, mạch máu tân tạo hình thành. Các mảng vữa xơ có thể hình thành trên nội mạc động mạch lớn khi có tăng LDL máu do LDL chuyển hoá không hết, dễ bị oxy hoá, các LDL nhỏ, đặc, chui vào lớp dưới nội mạc. THA và vữa xơ mạch máu cũng có mối liên quan mật thiết qua cơ chế suy giảm chức năng nội mạc mạch máu, tổn thương lớp nội mạc. Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, kết hợp với quá trình rối loạn chuyển hoá canxi phospho, tăng nồng độ PTH và OPG, từ đó xuất hiện canxi hoá mạch máu và cứng mạch. Kết quả của chúng tôi khác với các tác giả khác khi chưa thấy mối liên quan giữa THA, RLLP máu với tổn thương ĐM cảnh, rối loạn PTH, OPG có thể được giải thích nhóm bệnh nhân THA của chúng tôi chiếm đại đa số, chỉ có tỷ lệ nhỏ không THA, nhóm bệnh nhân này lại có rối loạn lipid máu, do vậy chưa thấy sự khác biệt giữa nhóm THA và không THA. Tương tự tỷ lệ bệnh nhân rối loạn ít nhất 1 thành phần lipid máu trong nghiên cứu này cũng thấp, do vậy khi so sánh cũng

chưa thấy sự khác biệt. Thực tế cho thấy bệnh nhân lọc máu chu kỳ, hiếm có bệnh nhân nào không có các yếu tố liên quan đến vữa xơ mạch máu bởi đặc điểm bệnh lý thận và đặc điểm quá trình lọc máu tạo nên.

#### **4.3.5. Liên quan với giảm albumin máu**

Albumin máu là một thành phần rất quan trọng trong máu, liên quan đến nhiều quá trình bệnh lý ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Albumin máu thể hiện một phần tình trạng suy dinh dưỡng, có thể đơn lẻ hoặc kết hợp với quá trình viêm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Nhóm bệnh nhân giảm albumin máu có độ dày lớp NTM trung bình cao hơn, đường kính ĐM thấp hơn nhóm bệnh nhân albumin máu bình thường,  $p < 0,05$ . Tỷ lệ vữa xơ nhóm albumin máu giảm cao hơn nhóm albumin máu bình thường có ý nghĩa,  $p < 0,05$ . Không thấy mối liên quan giữa giá trị các chỉ số vận tốc đỉnh tâm thu, vận tốc cuối tâm trương và chỉ số kháng mạch với giảm albumin máu. Không thấy mối liên quan giữa nồng độ OPG và PTH huyết tương với giảm albumin máu. Chỉ có mối tương quan có ý nghĩa giữa độ dày lớp NTM và đường kính ĐM với nồng độ albumin máu,  $p < 0,05$ . Độ dày lớp NTM của ĐMC có mối tương quan nghịch mức độ ít chặt chẽ với nồng độ albumin máu ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $r = -0,224$ ,  $p < 0,01$ . Độ dày lớp NTM của ĐMC có mối tương quan thuận mức độ ít chặt chẽ với albumin máu ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $r = 0,186$ ,  $p < 0,05$ .

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với một số nghiên cứu trong và ngoài nước khác đã công bố. Al Helal B và cộng sự 2010 [29] khẳng định mối liên quan giữa tăng PTH huyết tương, giảm albumin huyết tương với gãy cổ xương đùi ở 84 bệnh nhân lọc máu chu kỳ trong đó có 29 bệnh nhân gãy cổ xương đùi và 55 bệnh nhân không gãy cổ xương đùi. Quá trình viêm, xơ cứng mạch và suy dinh dưỡng còn được xác định ở hội chứng MIA (Malnutrition Inflammation Atherosclerosis) trong mối liên quan mật thiết giữa xơ cứng mạch và giảm albumin máu, tăng quá trình viêm [63], [80], [82]. Trong nghiên cứu của mình Mazur-Laskowska M và cộng sự [82] đã đề cập đến vai trò của protein A xuất hiện khi mang thai, một marker mới đánh giá vữa xơ động mạch và canxi hoá mạch máu. Rất nhiều nghiên cứu gần đây đánh giá vai trò của protein này trong mối liên quan

với giảm albumin ở bệnh nhân mắc bệnh mạn tính có vữa xơ mạch máu như bệnh nhân bệnh thận mạn tính, đái tháo đường, bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính và THA. Như vậy, vai trò của giảm albumin được nhắc đến không chỉ liên quan đến viêm mà còn liên quan đến tổn thương động mạch do vữa xơ.

#### **4.3.6. Liên quan với thời gian lọc máu**

Mối liên quan giữa tổn thương ĐM cảnh, tăng PTH và OPG huyết tương được nhiều nghiên cứu khẳng định. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Nhóm bệnh nhân lọc máu từ 5 năm trở lên có giá trị trung bình của độ dày lớp NTM cao hơn, ĐKĐM nhỏ hơn, vận tốc đỉnh tâm thu cao hơn, vận tốc cuối tâm trương thấp hơn và chỉ số kháng mạch cao hơn nhóm bệnh nhân có thời gian lọc máu < 5 năm có ý nghĩa,  $p < 0,01$ . Nhóm bệnh nhân có thời gian lọc máu từ 5 năm trở lên, có tỷ lệ dày NTM cao gấp 2,091 lần, tỷ lệ giảm ĐKĐM gấp 5,441 lần, tăng vận tốc đỉnh tâm thu gấp 3,673 lần, tăng chỉ số kháng mạch gấp 4,798 lần so với nhóm bệnh nhân có thời gian lọc máu < 5 năm có ý nghĩa,  $p < 0,05$ . Và đặc biệt, không có liên quan nồng độ OPG với thời gian lọc máu, tuy nhiên bệnh nhân lọc máu từ 5 năm trở lên có nồng độ PTH trung bình và tỷ lệ tăng PTH cao hơn so với nhóm bệnh nhân có thời gian lọc máu < 5 năm có ý nghĩa,  $p < 0,01$ . Để làm rõ hơn chúng tôi đi tìm mối tương quan giữa các chỉ số đánh giá tổn thương ĐM cảnh, nồng độ PTH và OPG huyết tương, chúng tôi thấy: Các chỉ số hình thái và chức năng ĐMC, nồng độ PTH có tương quan với thời gian lọc máu ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $p < 0,05$ . Độ dày lớp NTM của ĐMC có mối tương quan thuận mức độ ít chặt chẽ với thời gian lọc máu ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $r = 0,238$ ,  $p < 0,01$ . Đường kính ĐM của ĐMC có mối tương quan nghịch mức độ vừa với thời gian lọc máu ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $r = -0,369$ ,  $p < 0,001$ . Vận tốc đỉnh tâm thu của ĐMC có mối tương quan thuận mức độ vừa với thời gian lọc máu ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $r = 0,379$ ,  $p < 0,001$ . Vận tốc cuối tâm trương của ĐMC có mối tương quan nghịch mức độ ít chặt chẽ với thời gian lọc máu ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $r = -0,181$ ,  $p < 0,05$ . Chỉ số kháng mạch của ĐMC có mối tương quan thuận mức độ ít chặt chẽ với thời gian lọc máu ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $r = 0,230$ ,  $p < 0,01$ . Nồng độ PTH huyết tương có mối tương quan thuận mức độ vừa

với thời gian lọc máu ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ,  $r = 0,419$ ,  $p < 0,001$ . Không thấy tương quan giữa nồng độ OPG và thời gian lọc máu chu kỳ ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Thời gian lọc máu kéo dài có ảnh hưởng nhiều đến đặc điểm bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ. Nghiên cứu của Lee JE và cộng sự 2013 [74] trên 97 bệnh nhân lọc máu chu kỳ, cho thấy nồng độ OPG huyết tương tương quan thuận với thời gian TNT,  $r = 0,212$ ,  $p = 0,038$ . Có sự khác biệt này bởi trong nghiên cứu của Lee JE, đối tượng nghiên cứu khác với của chúng tôi. Ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, có nhiều yếu tố liên quan đến tổn thương mạch máu bao gồm: bệnh nền là nguyên nhân gây suy thận, trong đó có THA, ĐTĐ là những bệnh lý liên quan đến quá trình xơ động mạch. Rối loạn lipid máu cũng là một yếu tố liên quan đến tổn thương mạch máu, quá trình rối loạn lipid máu liên quan đến bệnh lý suy thận và quá trình viêm, sử dụng thuốc chống đông trong lọc máu [74], [113], [130]. Một điều cơ bản, những bệnh nhân lọc máu chu kỳ, có rối loạn chuyển hoá canxi, phospho, tăng PTH huyết tương làm quá trình canxi hoá mạch máu. Chính những nguyên nhân này làm cho tổn thương mạch máu nặng nề hơn.

#### **4.3.7. Liên quan với chức năng thận tồn dư**

Chức năng thận tồn dư là chức năng thận còn lại ở bệnh nhân lọc máu, có vai trò trong dễ kiểm soát trọng lượng khô cho bệnh nhân, hạn chế các biến chứng tim mạch xảy ra do quá tải thể tích tuần hoàn [16], [45]. Ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo, giữ chức năng thận tồn dư của bệnh nhân khó khăn hơn bệnh nhân lọc màng bụng. Mặc dù chất lượng lọc sạch các chất ở những quả thận của bệnh nhân lọc máu không nhiều, tuy nhiên với đặc tính sinh học màng lọc, thận vẫn có thể thải được một phần các chất chuyển hoá có phân tử lượng trung bình. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: nhóm bệnh nhân không còn chức năng thận tồn dư có vận tốc đỉnh tâm trương trung bình, chỉ số kháng mạch cao hơn so với nhóm bệnh nhân còn chức năng thận tồn dư,  $p < 0,05$ . Không có mối liên quan nồng độ OPG và PTH huyết tương với chức năng thận tồn dư. Chúng tôi nhận thấy, kết quả này tương đối hợp lý bởi trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi số bệnh nhân còn chức năng thận tồn dư ít, mức chức năng thận tồn dư không cao, do vậy việc đào thải các chất có phân tử lượng trung bình như PTH không đạt được.

#### **4.3.8. Phân tích hồi qui đa biến các yếu tố tiên lượng xơ vữa ĐMC, tăng PTH, và tăng OPG huyết tương**

Nhiều nghiên cứu cho thấy ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo có rất nhiều yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch, tăng PTH và OPG huyết tương. Và liệu các yếu tố đó có phải là yếu tố nguy cơ độc lập hay không, chúng tôi đã phân tích đa biến để xác định giả thuyết này.

Với yếu tố vữa xơ mạch máu: tuổi từ 60 trở lên, thời gian lọc máu từ 5 năm trở lên, ĐTĐ là những yếu tố tiên lượng độc lập cho tình trạng vữa xơ ĐMC ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Với tăng PTH, thời gian lọc máu từ 5 năm trở lên, thừa cân và béo phì là những yếu tố tiên lượng độc lập cho tăng PTH huyết tương ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Với tăng OPG: tuổi từ 60 trở lên và không còn chức năng thận tồn dư là yếu tố tiên lượng độc lập cho tình trạng tăng OPG huyết tương. Như vậy, ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, tuổi cao, thời gian lọc máu từ 5 năm trở lên, là những yếu tố tiên lượng độc lập cho vữa xơ động mạch.

Biến chứng động mạch đáng kể ở các bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối là các nghẽn và/ hoặc xơ cứng động mạch do nguyên nhân chính là tăng canxi và tăng quá trình canxi hóa. Lắng đọng canxi dưới dạng apatit sinh học là dấu hiệu đặc trưng của canxi hóa mạch máu, có thể xuất hiện ở thành mạch, cơ tim và các van tim. Canxi hóa nội mạc xuất hiện trong các tổn thương xơ vữa còn canxi hóa trung mạc thường xuất hiện tăng lên theo tuổi và thời gian bị bệnh. Trong suy thận giai đoạn cuối, có thể xuất hiện đồng thời cả canxi hóa nội mạc và trung mạc. Canxi hóa mạch máu xuất hiện trong sự phát triển tổn thương xơ vữa lớp nội mạc mạch máu là hậu quả của tuổi, đái tháo đường hoặc tăng ure máu. Có sự khác biệt rõ rệt về hình thái mảng xơ vữa ở các bệnh nhân tăng ure máu so với người không tăng ure máu. Mảng xơ vữa bị canxi hóa có mức độ nặng hơn 4 lần ở các bệnh nhân tăng ure máu so với người không tăng ure máu. Như vậy, ngay bản thân đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân lọc máu CK đã có yếu tố liên quan đến vữa xơ và canxi hoá mạch máu thông qua rối loạn chuyển hoá canxi, phosphor và PTH. Những yếu tố như tuổi cao, ĐTĐ, thời gian lọc máu dài... là những yếu tố làm gia tăng tỷ lệ và mức độ tổn thương mạch máu ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ.



Nghiên cứu về nồng độ PTH, OPG huyết tương liên quan đến thay đổi cấu trúc và huyết động của hệ động mạch lớn nữa khẳng định vai trò của các yếu tố này trong quá trình tổn thương xơ vữa và canxi hoá mạch máu.

#### **4.4. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI**

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy có một số hạn chế sau:

- Thực hiện đối tượng nhóm chứng với số lượng mẫu nhỏ, tuổi chưa tương đồng do vậy giá trị của nồng độ OPG của người Việt nam chưa thực sự xác định được. Cần có nghiên cứu sử dụng nhóm chứng với số lượng nhiều hơn, đầy đủ các lứa tuổi để có thể xác định được chỉ số tham chiếu người Việt nam.

- Nghiên cứu chưa thực hiện tính cỡ mẫu, do vậy kết quả nghiên cứu còn hạn chế ở một số mối liên quan. Chưa thực hiện nghiên cứu rõ ảnh hưởng của lọc máu lên tình trạng vữa xơ mạch máu và nồng độ OPG, cũng như PTH.

- Nghiên cứu chưa có đối tượng bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính các giai đoạn khác nhau để có thể đánh giá biến tổn tổn thương, nồng độ PTH cũng như OPG ở các mức liên quan đến giai đoạn bệnh thận mạn và làm rõ hơn ảnh hưởng của phương pháp TNT lên các tổn thương ĐMC và nồng độ các chất này.

- Thực hiện nghiên cứu trên bệnh nhân lọc máu chu kỳ nhưng thiếu chỉ số Kt/V cũng như chỉ số phosphatase kiềm trong mối liên quan với OPG, PTH và tổn thương ĐM cảnh là một hạn chế của đề tài này.

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu nồng độ OPG, PTH huyết tương, tổn thương ĐMC đoạn ngoài sọ và một số yếu tố liên quan ở 150 bệnh nhân được chẩn đoán suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ có tuổi trung bình là 51,55 tuổi, nam chiếm 42,7%, nữ 57,3%, so sánh với 50 người khỏe mạnh, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

### **1. Đặc điểm tổn thương ĐM cảnh, nồng độ PTH, OPG huyết tương ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Tổn thương động mạch cảnh đoạn ngoài sọ, tăng PTH và OPG huyết tương là biểu hiện thường gặp ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ:

*\* Đặc điểm tổn thương ĐM cảnh:*

+ Giá trị trung bình lớp nội trung mạc nhóm bệnh là 0,9 mm. Có 42,0% bệnh nhân LMCK chu kỳ có dày lớp nội trung mạc. Đường kính ĐM trung bình chỗ nhỏ nhất nhóm bệnh là 6,53 mm, hẹp hơn nhóm chứng có ý nghĩa,  $p < 0,001$ . Tỷ lệ bệnh nhân có vữa xơ ĐM cảnh là 58,0%.

+ Nhóm bệnh có vận tốc đỉnh tâm thu và chỉ số kháng mạch cao hơn nhóm tham chiếu có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Có 36,0% bệnh nhân tăng vận tốc đỉnh tâm thu và 21,3% bệnh nhân tăng chỉ số kháng mạch trên siêu âm Doppler mạch.

+ Độ dày lớp nội trung mạc có mối tương quan thuận có ý nghĩa với vận tốc đỉnh tâm trương và tương quan nghịch với vận tốc cuối tâm trương; kích thước lòng ĐM cảnh,  $p < 0,001$ .

*\* Đặc điểm nồng độ PTH và OPG huyết tương ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ:*

Ở nhóm bệnh, nồng độ trung bình PTH là 148 pg/ml, OPG là 12,05 pmol/l cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa,  $p < 0,001$ . Có 59,3% bệnh nhân tăng nồng độ PTH, 86,7% bệnh nhân tăng OPG huyết tương so nhóm chứng.

*\* Mối liên quan giữa nồng độ OPG và PTH với tổn thương động mạch cảnh:*

Tăng nồng độ PTH và OPG huyết tương liên quan đến dày lớp nội trung mạc, giảm kích thước đường kính động mạch, tăng tình trạng vữa xơ, tăng vận tốc đỉnh tâm thu và tăng chỉ số kháng mạch ở bệnh nhân LMCK,  $p < 0,05$ .

## **2. Liên quan tổn thương động mạch cảnh, nồng độ PTH, OPG huyết tương với một số đặc điểm bệnh nhân**

Tổn thương ĐM cảnh đoạn ngoài sọ, tăng nồng độ PTH, OPG huyết tương liên quan đến một số đặc điểm bệnh nhân:

+ Các chỉ số hình thái ĐM cảnh như: độ dày lớp nội trung mạc, hẹp đường kính ĐM cảnh, tình trạng vữa xơ cũng như các chỉ số huyết động như: vận tốc đỉnh tâm thu, chỉ số kháng mạch ở nhóm bệnh nhân tuổi từ 60, BMI từ 23, bệnh nhân ĐTĐ, giảm albumin máu, thời gian lọc máu từ 5 năm trở lên, mất chức năng thận tồn dư có mức độ và tỷ lệ cao hơn nhóm bệnh nhân không có các đặc điểm trên,  $p < 0,05$ .

+ Tăng nồng độ PTH và tăng OPG huyết tương liên quan có ý nghĩa với tuổi cao từ 60 trở lên, tình trạng ĐTĐ, thời gian lọc máu từ 5 năm trở lên,  $p < 0,05$ .

+ Tuổi cao, thời gian lọc máu dài, ĐTĐ là những yếu tố tiên lượng độc lập cho tổn thương ĐM cảnh và tăng PTH huyết tương. Trong khi tuổi cao, mất chức năng thận tồn dư lại là yếu tố tiên lượng độc lập cho tăng OPG huyết tương,  $p < 0,05$ .

## **KIẾN NGHỊ**

Qua nghiên cứu chúng tôi rút ra các kiến nghị sau:

1. Cần định lượng nồng độ PTH, OPG và kiểm tra tổn thương ĐM cảnh qua siêu âm Doppler ĐM ở nhóm bệnh nhân lọc máu chu kỳ, đặc biệt những bệnh nhân tuổi cao từ 60 trở lên, thời gian lọc máu kéo dài từ 5 năm trở lên và có kèm ĐTĐ.
2. Tiếp tục có các nghiên cứu sâu hơn về các biện pháp điều trị để giảm tổn thương ĐM cảnh ở những bệnh nhân lọc máu chu kỳ.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Minh Tuấn, Dương Toàn Trung (2018), Khảo sát nồng độ Osteoprotegerin huyết thanh và mối liên quan với các chỉ sos sinh hóa ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Đã đăng, Y Học TP. Hồ Chí Minh (tháng 04/2018), phụ bản tập 22, số 5, ISSN 1859-1779, tr.238-242.
2. Nguyễn Minh Tuấn, Võ Tam, Lê Việt Thắng, Dương Toàn Trung (2017), Khảo sát nồng độ Osteoprotegerin huyết thanh ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Đã đăng, Tạp chí Y Dược học – Trường Đại học Y Dược Huế, tập 7, số 5 (tháng 11/2017), tr.48-51.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Tiếng Việt

1. Hoàng Đình Anh (2013) "Siêu âm trong chẩn đoán một số bệnh mạch máu". *Chẩn đoán chức năng*, Học Viện Quân Y, 17, 190-207.
2. Vũ Lệ Anh, Nguyễn Thành Tâm, Trần Thị Bích Hương (2010), "Rối loạn chuyển hoá Canxi, Phospho và PTH ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn trước chạy thận nhân tạo". *Y học, TP Hồ Chí Minh*, Nhà xuất bản y học, Vol. 14- Supplement of No 1. 407-413.
3. Lê Xuân Bách, Lê Việt Thắng, Hoàng Cao Sạ (2015), "Khảo sát đặc điểm rối loạn tiêu hoá bằng thang điểm đánh giá tỷ lệ triệu chứng dạ dày ruột ở bệnh nhân suy thận mạn tính giai đoạn III-IV", *Tạp chí Y dược học Quân sự*, Vol 40: 43-49.
4. Hoàng Bùi Bảo (2007). "Nghiên cứu tương quan giữa nồng độ PTH máu và các chỉ số Canxi, Phospho ở bệnh nhân suy thận mạn chưa lọc máu chu kỳ". *Tạp chí Y học thực hành*, số 568/2007, trang 203-209.
5. Nguyễn Thị Dũng, Võ Tam (2014), "Loãng xương và các yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ", *Tạp chí Y Dược học*, Trường Đại học Y Dược Huế số 24: 50-59.
6. Nguyễn An Giang, Lê Việt Thắng, Võ Quang Huy (2013), "Khảo sát tình trạng dinh dưỡng bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ bằng thang điểm đánh giá toàn diện", *Tạp chí Y học thực hành*, số 5: 159-191.
7. Đặng Thị Việt Hà, Phạm Thắng (2011), "Nghiên cứu tổn thương xơ vữa động mạch cảnh ở bệnh nhân suy thận mạn tính", *Tạp chí Y học thực hành*, số 2: 119-123.
8. Nguyễn Thị Hoa (2014), "Nồng độ phospho và canxi huyết tương ở bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện đa khoa Trung ương Thái nguyên" *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 86 (1): 8-14.
9. Hội tim mạch Việt nam (2015), "*Cập nhật khuyến cáo chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp 2015*", trang 1-17.

10. Nguyễn Văn Hùng, Nguyễn Cao Luận, Lê Việt Thắng (2017), “Survey of serum iron and ferritin concentration in patients with stage 3 to 5 chronic kidney disease”, *Tạp chí Y dược học Quân sự*, Vol 42 (9): 163-172.
11. Phan Thị Thu Hương, Nguyễn Trung Kiên, Lê Việt Thắng (2017), “Nghiên cứu nguy cơ suy dinh dưỡng ở bệnh nhân suy thận mạn tính thận nhân tạo chu kỳ bằng chỉ số NRI”, *Tạp chí Y dược học Quân sự*, Vol 42: 41-48.
12. Hà Hoàng Kiệm (2008), “Suy thận mạn tính”, *Bệnh học nội khoa*, tập1, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, Hà Nội., tr: 316, 319 - 320, 329 - 320
13. Hà Hoàng Kiệm (2010), “Rối loạn chuyển hóa canxi – phosphat và bệnh xương ở bệnh nhân suy thận mạn”, *Thận học lâm sàng*, Nhà xuất bản y học, tr. 798 - 814.
14. Đặng Vạn Phước, Trương Quang Bình (1998), “Chuyển hoá lipoprotein”. *Tạp chí y học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 2, Số 2/1998. tr72-76.
15. Võ Phụng, Võ Tam (2000), “Khảo sát sự biến đổi Canxi, phospho trên bệnh nhân suy thận mạn ở Bệnh viện Trung ương Huế”, *Tập san khoa học*, Trường đại học Y khoa Huế, số 2, tr. 104-108.
16. Võ Tam, Hoàng Bùi Bảo (2008). “Đánh giá hiệu quả lọc máu chu kỳ bằng hiệu suất lọc Urê, Creatinine, Acide Uric và chỉ số Kt/V”. *Tạp chí Y học thực hành*. Bộ Y tế, số 7 (612+613), trang 118-120.
17. Võ Tam, Hoàng Bùi Bảo (2008). “Hiệu quả về lâm sàng, huyết học, sinh hóa của lọc máu chu kỳ ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối”. *Tạp chí Y học thực hành*. Bộ Y tế, số 6 (610+611), trang 133-136.
18. Lê Việt Thắng, Nguyễn Hồng Quân (2012), "Nghiên cứu biến đổi một số chỉ số hình thái, huyết động tĩnh mạch đầu đường thông động tĩnh mạch ở bệnh nhân suy thận mạn tính chạy thận nhân tạo chu kỳ", *Tạp chí Y dược học Quân sự*, số 9 (37), trang: 77-82.
19. Lê Việt Thắng, Phạm Xuân Thu (2012), "Mối liên quan giữa rối loạn lipid máu và một số đặc điểm bệnh nhân suy thận mạn tính TNT chu kỳ", *Tạp chí Y dược học Quân sự*, số 8 (37), trang: 55-60.

20. Nguyễn Hải Thủy (2008), “Nghiên cứu sự liên quan một số yếu tố nguy cơ và tổn thương xơ vữa ĐM cảnh ở người lớn”, *Tạp chí Y Học thực hành*, số 616, tr 789 – 810.
21. Nguyễn Thị Kim Thủy (2010), “*Nồng độ Canxi, phospho, PTH huyết tương và tình trạng loãng xương ở bệnh nhân suy thận mạn tính lọc máu chu kỳ*” Luận văn chuyên khoa cấp 2, Học viện Quân y 103.
22. Bùi Văn Tuấn, Lê Việt Thắng (2014), " Đặc điểm áp lực ĐM phổi trên siêu âm Doppler tim ở BN bệnh thận mạn tính giai đoạn 4,5", *Tạp chí Y dược học Quân sự*, số phụ trương (39), trang: 51-56.
23. Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2015), “*Nghiên cứu nồng độ beta-crosslaps huyết tương, nồng độ hormone tuyến cận giáp huyết tương ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối*”, Luận án Tiến sĩ, Trường đại học Y Dược Huế.
24. Nguyễn Văn Xang (2008), “Điều trị thay thế thận suy bằng thận nhân tạo”, *Điều trị học nội khoa*, tập 2. Đại học y Hà Nội, tr: 310 - 319.
25. Nguyễn Văn Xang (2013). "Suy thận mạn ", *Bệnh học nội khoa*, tập 1, Nhà xuất bản Y học, tr. 148 - 158.

## **Tiếng Anh**

26. Abdallah, E., Mosbah, O., Khalifa, G., et al (2016). Assessment of the relationship between serum soluble Klotho and carotid intima-media thickness and left ventricular dysfunction in hemodialysis patients. *Kidney research and clinical practice*, 35(1), 42-49.
27. Adeseun, G. A., Xie, D., Wang, X., et al (2012). Carotid plaque, carotid intima-media thickness, and coronary calcification equally discriminate prevalent cardiovascular disease in kidney disease. *American journal of nephrology*, 36(4), 342-347..
28. Ahmad S. (2009), "Manual of clinical dialysis", chapter 5, pp: 59 - 65, 68 - 76, chapter 6, pp: 80 - 82, chapter 13, pp: 183 - 188, chapter 14, pp: 199 - 201, 207.



29. AlSahow A., AlRukhaimi M., Al Wakeel J., et al. (2016). Demographics and key clinical characteristics of hemodialysis patients from the Gulf Cooperation Council countries enrolled in the dialysis outcomes and practice patterns study phase 5 (2012-2015). *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016 Nov;27(6 Suppl 1):S12-23.
30. Anuurad, E., Shiwaku, K., Nogi, A., Kitajima, K., Enkhmaa, B., Shimono, K., & Yamane, Y. (2003). The new BMI criteria for asians by the regional office for the western pacific region of WHO are suitable for screening of overweight to prevent metabolic syndrome in elder Japanese workers. *Journal of occupational health*, 45(6), 335-343.
31. Asakawa T, Hayashi T, Tanaka Y, et al (2015). Changes over the last decade in carotid atherosclerosis in patients with end-stage kidney disease. *Atherosclerosis*. 2015 Jun; 240(2):535-43.
32. Banez B, Badimon JJ, Garcia MJ (2009): "Diagnosis of atherosclerosis by imaging". *Am J Med* 122:S15–S25.
33. Chen YC, Hsu BG, Ho CC, et al. (2019). Elevated serum osteoprotegerin may predict peripheral arterial disease after kidney transplantation: a single-center prospective cross-sectional study in Taiwan. *PeerJ*. 2017 Oct 2;5:e3847. doi: 10.7717/peerj.3847. eCollection 2017.
34. Bargnoux, A. S., Dupuy, A. M., Garrigue, V., et al (2009). Evolution of coronary artery calcifications following kidney transplantation: relationship with osteoprotegerin levels. *American Journal of Transplantation*, 9(11), 2571-2579.
35. Baron R, Kneissel M (2013). "WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments". *Nat Med* 19:179–192.
36. Baud'huin M, Lamoureux F, Jacques C., et al. (2017). Inhibition of BET proteins and epigenetic signaling as a potential treatment for osteoporosis. *Bone*. 2017 Jan;94:10-21.
37. Baud'Huin, M., Lamoureux, F., Duplomb, L., et al (2007). RANKL, RANK, osteoprotegerin: key partners of osteoimmunology and vascular diseases. *Cellular and molecular life sciences*, 64(18), 2334-2350.

38. Bossola M, Giungi S, Panocchia N et al (2008), "Body mass index and cardiovascular risk factors and biomarkers in hemodialysis patients", *J Nephrol.* 21(2):197-204.
39. Bozic M., Betriu A., Bermudez-Lopez M., et al (2018), "Association of FGF-2 Concentrations with Atheroma Progression in Chronic Kidney DiseasePatients.", *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Apr 6;13(4):577-584.
40. Büyükbakkal M, Canbakan B, Eser B., et al. (2015). The relation between apelin levels, echocardiographic findings and carotid intima mediathickness in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2015 Apr;37(3):433-8.
41. Callegari A, Coons ML, Ricks JL, et al (2013). "Bone marrow- or vessel wall-derived osteoprotegerin is sufficient to reduce atherosclerotic lesion size and vascular calcification". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33:2491–2500.
42. Chaba B.K, Kalantar-Zadeh K. (2009). Biomarkers of clinical outcomes in hemodislalysis patients. *Nephrology (Carlton).* 2009 Jun;14(4):408-15.
43. Chen A, Sun Y, Cui J, Zhao B, et al. (2018). Associations of sclerostin with carotid artery atherosclerosis and all-cause mortality in Chinese patients undergoing maintenance hemodialysis. *BMC Nephrol.* 2018 Oct 12;19(1):264. doi: 10.1186/s12882-018-1046-7.
44. Csiky, B., Sági, B., Peti, A., Lakatos, O., Prémusz, V., & Sulyok, E. (2017). The impact of Osteocalcin, Osteoprotegerin and Osteopontin on arterial stiffness in chronic renal failure patients on hemodialysis. *Kidney and Blood Pressure Research*, 42(6), 1312-1321.
45. Daugirdas J.T., Ing T.S., Blake P.G. (2007), "*Handbook of dialysis*", 4<sup>th</sup> edition, pp: 31, 134 – 135, 138, 171, 181 - 182.
46. Dangardt F, Charakida M, Chiesa S, et al (2018). Intimal and medial arterial changes defined by ultra-high-frequency ultrasound: Response to changing risk factors in children with chronic kidney disease. *PLoS One.* 2018 Jun 14;13(6):e0198547.
47. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V (2005), "Advanced oxidation protein products as risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in nondiabetic predialysis patients", *American Journal of Kidney Diseases*, 45(1), pp. 39 -47.

48. Doumouchtsis KK, Kostakis AI, Doumouchtsis SK, et al (2008) "Associations between osteoprotegerin and femoral neck BMD in hemodialysis patients". *J Bone Miner Metab* 26:66–72.
49. Evrard, S., Delanaye, P., Kamel, S., Cristol, J. P., Cavalier, E., Arnaud, J.,... & Cavalier, E. (2015). Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers. *Clinica Chimica Acta*, 438, 401-414.
50. Ganidagli SE, Altunoren O, Erken E, et al (2017). The relation between hemoglobin variability and carotid intima-media thickness in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2017 Oct;49(10):1859-1866.
51. Garibotto G, Sofia A, Valli A (2006), "Causes of hyperhomocysteinemia in patients with chronic kidney diseases", *Semin Nephrol. Jan*, 26(1), pp.3-7.
52. Goldschmidt- Clermont P.J, Creager M.A, Lorusso D.W (2005), "Atherosclerosis 2005 - Recent discoveries and novel hypotheses", *Circulation*, 112, p. 3348 - 3353.
53. Gordin, D., Soro-Paavonen, A., Thomas, M. C., et al (2013). Osteoprotegerin is an independent predictor of vascular events in Finnish adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 36(7), 1827-1833.
54. Grabysa, R., & Wańkowicz, Z. (2013). Echocardiographic markers of left ventricular dysfunction among men with uncontrolled hypertension and stage 3 chronic kidney disease. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 19, 838.
55. Hamano, T., Fujii, N., Matsui, I., et al (2011). Guideline–Practice Gap in the Management of Predialysis Chronic Kidney Disease Mineral Bone Disorder in Japan. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 15, 2-8.
56. Hansen, D., Rasmussen, K., Rasmussen, L. M., et al (2014). The influence of vitamin D analogs on calcification modulators, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and inflammatory markers in hemodialysis patients: a randomized crossover study. *BMC nephrology*, 15(1), 130.
57. Hansson G.K. (2001), "Immune mechanism in atherosclerosis", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 21, pp. 1877 - 1889.

58. Hjelmestaeth J, Ueland T, Flyvbjerg A, et al. (2006). "Early posttransplant serum osteoprotegerin levels predict long-term (8-year) patient survival and cardiovascular death in renal transplant patients". *J Am Soc Nephrol* 17: 1746-1754.
59. Hojs R, Hojs-Fabian T, Pecovnik B (2004), "Atherosclerosis and risk factors in non-diabetic hemodialysis patients", *Dialysis and Transplantation*, 33(10), pp. 624 - 628.
60. Hörl W.H (2004), "Atherosclerosis and uremic retention solutes", *Kidney International*, 66, p. 1719-1731.
61. Inzucchi SE, Bergenstal R, Fonsecas V et al. (2010), "Diagnosis and Classification of Diabetic Mellitus", *Diabetes Care*, 33(1): s62-s69.
62. Janda, K., Krzanowski, M., Chowaniec, E., Kuśnierz-Cabala, B., Dumnicka, P., Kraśniak, A.,... & Sułowicz, W. (2013). Osteoprotegerin as a marker of cardiovascular risk in patients on peritoneal dialysis. *Pol Arch Med Wewn*, 123(4), 149-155.
63. Jeznach-Steinhagen A, Słotwiński R, Szczygiał B. (2008), "Malnutrition, inflammation, atherosclerosis in hemodialysis patients." *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2007;58(1):83-8.
64. Kadoglou, N. P. E., Gerasimidis, T., Moutzouoglou, A., et al (2008). Intensive lipid-lowering therapy ameliorates novel calcification markers and GSM score in patients with carotid stenosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 35(6), 661-668.
65. KDIGO guidelines 2012. The clinical practice guidelines for evaluation and management of Chronic kidney disease. *Kidney International* (2012), 3, 1-150.
66. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ (2008). "Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease". *Endocr Rev* 29:155–192, 2008.
67. Ketteler M, Westenfeld, Schlieper G, et al (2005), "Pathogenesis of vascular calcification in dialysis patients", *Clinical experience of Nephrology*, 9(4), p. 265 -270.

68. Kiechl S, Schett G, Wenning G, et al. (2004). "Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease". *Circulation* 109: 2175-2180.
69. Kim CS, Bae EH, Ma SK, et al. (2016) "Association of Serum Osteoprotegerin Levels with Bone Loss in Chronic Kidney Disease: Insights from the KNOW-CKD Study". *PLoS ONE* 11(11): e0166792. doi:10.1371/journal.pone.0166792.
70. Kiu Weber, C. I., Duchateau-Nguyen, G., Solier, C., et al (2014). Cardiovascular risk markers associated with arterial calcification in patients with chronic kidney disease Stages 3 and 4. *Clinical kidney journal*, 7(2), 167-173.
71. Klejna, K., Naumnik, B., Gasowska, K., & Myśliwiec, M. (2009). OPG/RANK/RANKL signaling system and its significance in nephrology. *Folia histochemica et cytobiologica*, 47(2), 199-206.
72. Krzanowski M, Krzanowska K, Dumnicka P, et al (2018). Elevated Circulating Osteoprotegerin Levels in the Plasma of Hemodialyzed Patients With Severe Artery Calcification. *Ther Apher Dial*. 2018 Oct;22(5):519-529.
73. Koo HM, Do HM, Lee MJ, et al. (2011), "Elevated osteoprotegerin is associated with inflammation, malnutrition and new onset cardiovascular event in peritoneal dialysis patients". *Atherosclerosis* 219 (2011) 925–930.
74. Lee, J. E., Kim, H. J., Moon, S. J., et al (2013). Serum osteoprotegerin is associated with vascular stiffness and the onset of new cardiovascular events in hemodialysis patients. *The Korean journal of internal medicine*, 28(6), 668.
75. Levin, A., Bakris, G. L., Molitch, M., et al (2007). Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney international*, 71(1), 31-38.
76. Lestariningsih L, Hardisaputro S, Nurani A, et al. (2019). High sensitivity C-reactive protein as a predictive of intima-media thickness in patients with end-stage renal disease on regular hemodialysis. *Int J Gen Med*. 2019 Jun 13;12:219-224.

77. Lewis, J. R., Lim, W. H., Ueland, T., et al (2015). Elevated circulating osteoprotegerin and renal dysfunction predict 15-year cardiovascular and all-cause mortality: a prospective study of elderly women. *PloS one*, 10(7), e0134266.
78. Liu Y, Lee WC, Cheng BC, et al (2016), "Association between the Achievement of Target Range CKD-MBD Markers and Mortality in Prevalent Hemodialysis Patients in Taiwan by Using the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Clinical Guidelines." *Biomed Res Int*. 2016:1523124.
79. Li ZJ, Du LF, Qin Y, et al (2018). Ultrasound Assessment of Intima-media Thickness and Diameter of Carotid Arteries in Patients Undergoing Hemodialysis or Renal Transplantation. *Curr Med Sci*. 2018 Aug; 38(4):727-733.
80. Maraj, M., Kuśnierz-Cabala, B., Dumnicka, P., et al (2018). Malnutrition, inflammation, atherosclerosis syndrome (MIA) and diet recommendations among end-stage renal disease patients treated with maintenance hemodialysis. *Nutrients*, 10(1), 69.
81. Markus Ketteler (2010), "Phosphate Handling in Chronic Kidney Disease – Mineral and bone Disorder – Biology, Epidemiology, and Treatment Options", *US Nephrology*, 5(1): 28-31.
82. Mazur-Laskowska M, Bała-Błądzińska A, Zegartowska P, et al (2015), "Serum pregnancy-associated plasma protein A correlates with inflammation and malnutrition in patients treated with maintenance hemodialysis." *Folia Med Cracov*. 2015;55(3):37-47.
83. McCully KS (2005), "Hyperhomocysteinemia and arteriosclerosis: historical perspective", *Clin Chem Lab Med*, 43(10), pp.980-986.
84. Meneghini M, Regalia A, Alfieri C, et al. (2013). "Calcium and osteoprotegerin levels predict the progression of the abdominal aortic calcifications after kidney transplantation". *Transplantation* 96: 42-48.
85. Mesquita M, Demulder A, Wolff F, et al. (2010). "Osteoprotegerin and progression of coronary and aortic calcifications in chronic kidney disease". *Transplant Proc* 42: 3444-3449.

86. Min H, Morony S, Sarosi I, et al (2000). "Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis". *J Exp Med* 192:463–474, 2000.
87. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E (2009). "Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease". *J Am Soc Nephrol* 20: 1453-1464.
88. Moe SM, Chen NX (2008). "Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease". *J Am Soc Nephrol*. 19:213-216.
89. Moe, S. (2006). Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 69, 1945-1953.
90. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, et al (2005). "Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease". *Kid Int*, Vol 67: 2295-2304.
91. Morena M, Dupuy AM, Jausent I, et al. (2009). "A cut-off value of plasma osteoprotegerin level may predict the presence of coronary artery calcifications in chronic kidney disease patients". *Nephrol Dial Transplant* 24: 3389-3397.
92. Morena M, Jausent I, Dupuy AM, et al. (2015). "Osteoprotegerin and sclerostin in chronic kidney disease prior to dialysis: potential partners in vascular calcifications." *Nephrol Dial Transplant* 30: 1345-1356.
93. Morena, M., Jausent, I., Halkovich, A., et al. (2012). Bone biomarkers help grading severity of coronary calcifications in non dialysis chronic kidney disease patients. *PloS one*, 7(5), e36175.
94. Morena M, Terrier N, Jausent I, et al. (2006). "Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients". *J Am Soc Nephrol* 17: 262-270.
95. Nakashima, A., Carrero, J. J., Qureshi, A. R., et al (2011). Plasma osteoprotegerin, arterial stiffness, and mortality in normoalbuminemic Japanese hemodialysis patients. *Osteoporosis International*, 22(6), 1695-1701.

96. Nakayama, M., Kaizu, Y., Nagata, M., et al. (2013). Fibroblast growth factor 23 is associated with carotid artery calcification in chronic kidney disease patients not undergoing dialysis: a cross-sectional study. *BMC nephrology*, 14(1), 22.
97. Nakayama, M., Ura, Y., Nagata, M., et al (2011). Carotid artery calcification at the initiation of hemodialysis is a risk factor for cardiovascular events in patients with end-stage renal disease: a cohort study. *BMC nephrology*, 12(1), 56.
98. Ng Y.M., Lim S.K., Kang P.S., et al (2016). Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and carotid atherosclerosis in chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol.* 2016 Oct 18;17(1):151.
99. Nascimento, M. M., Hayashi, S. Y., Riella, et al (2014). Elevated levels of plasma osteoprotegerin are associated with all-cause mortality risk and atherosclerosis in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease. *Brazilian journal of medical and biological research*, 47(11), 995-1002.
100. Nemcsik, J., Kiss, I., & Tislér, A. (2012). Arterial stiffness, vascular calcification and bone metabolism in chronic kidney disease. *World journal of nephrology*, 1(1), 25-34.
101. Nemeth, Z. K., Mardare, N. G., Czira, M. E., et al (2015). Serum osteoprotegerin is associated with pulse pressure in kidney transplant recipients. *Scientific reports*, 5, 14518.
102. Nishiura R, Fujimoto S, Sato Y, et al. (2009). "Elevated Osteoprotegerin levels predict cardiovascular events in new hemodialysis patients". *Am J Nephro* 29: 257-263.
103. Nitta, K., Akiba, T., Uchida, K., et al (2004). Serum osteoprotegerin levels and the extent of vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19(7), 1886-1889.
104. NKF/DOQI (2007), "Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target", *Am J Kidney Dis*, 50, pp. 471-530.
105. NKF/KDIGO (2012), "KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis", *Kidney International Supplement* ; 139(2): 156-162, 200-208.



106. NKF/KDOQI (2005), "Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients", *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 45, No 4, Suppl 3: pp S34-S36.
107. Park J.H., Song J.S., Choi S.T. (2019), "Increased Carotid Intima-Media Thickness (IMT) in Hyperuricemic Individuals May Be Explained by Hyperhomocysteinemia Associated with Renal Dysfunction: a Cross-Sectional Study.". *J Korean Med Sci*. 2019 Sep 30;34(37):e237.
108. Pateinakis, P., Papagianni, A., Douma, S., et al (2013). Associations of fetuin-A and osteoprotegerin with arterial stiffness and early atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *BMC nephrology*, 14(1), 122.
109. Patel ML, Sachan R, Singh GP, et al. (2019). Assessment of subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in chronic kidney disease by measurement of carotid intima media thickness and flow-mediated vasodilatation in North Indian population. *J Family Med Prim Care*. 2019 Apr;8(4):1447-1452.
110. Pencak, P., Czerwieńska, B., Ficek, R., et al (2013). Calcification of coronary arteries and abdominal aorta in relation to traditional and novel risk factors of atherosclerosis in hemodialysis patients. *BMC nephrology*, 14(1), 10.
111. Price PA, June HH, Buckley JR, et al. (2001). "Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 1610-1616.
112. Ricardo, A. C., Flessner, M. F., Eckfeldt, J. H., et al. (2015). Prevalence and correlates of CKD in Hispanics/Latinos in the United States. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(10), 1757-1766.
113. Román-García P, Rodríguez-García M, Cabezas-Rodríguez I, et al. (2011). "Vascular calcification in patients with chronic kidney disease: types, clinical impact and pathogenesis". *Med Princ Pract* 20: 203-212.
114. Sayarlioglu, H., Acar, G., Sahin, M., et al (2013). Prevalence and risk factors of valvular calcification in hemodialysis patients. *Iranian journal of kidney diseases*, 7(2).

115. Schlieper G, Brandenburg V, Djuric Z, et al. (2007). "Is there a correlation between C-reactive protein and calcification inhibitors with cardiovascular parameters and risk factors in hemodialysis patients?". *Dtsch Med Wochenschr* 132: 1820-1824.
116. Schoppet M, Al-Fakhri N, Franke FE, et al. (2004). "Localization of osteoprotegerin, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand in Mönckeberg's sclerosis and atherosclerosis". *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4104-4112.
117. Schoppet M, Kavurma MM, Hofbauer LC, et al. (2011). "Crystallizing nanoparticles derived from vascular smooth muscle cells contain the calcification inhibitor osteoprotegerin". *Biochem Biophys Res Commun* 407: 103-107.
118. Scialla JJ, Kao WH, Crainiceanu C., et al. (2014). "Biomarker of Vascular Calcification and mortality in patients with ESRD". *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 745–755.
119. Scialla, J. J., Leonard, M. B., Townsend, R. R., et al (2011). Correlates of osteoprotegerin and association with aortic pulse wave velocity in patients with chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(11), 2612-2619.
120. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, et al. (2011), "Arterial Calcification in chronic Kidney Disease: Key roles for Calcium and phosphate", *Circ Res*. 109(6):697-711.
121. Shoji T, Emoto M, Tsutomu T, et al (2002), "Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure", *Kidney International*, 61, pp. 2187 - 2192.
122. Shroff RC, Shah V, Hiorns MP, et al. 2008) "The circulating calcification inhibitors, fetuin-A and osteoprotegerin, but not matrix Gla protein, are associated with vascular stiffness and calcification in children on dialysis". *Nephrol Dial Transplant* 23: 3263-3271.
123. Sipahi S, Genc AB, Acikgoz SB, et al (2019). Relationship of salusin-alpha and salusin-beta levels with atherosclerosis in patients undergoing haemodialysis. *Singapore Med J*. 2019 Apr;60(4):210-215.

124. Speer G, Fekete BC, El Hadj Othmane T, et al. (2008). "Serum osteoprotegerin level, carotid-femoral pulse wave velocity and cardiovascular survival in haemodialysis patients". *Nephrol Dial Transplant* 23: 3256-3262.
125. Stevens LA, Li S, Kurella Tamura M et al (2011), "Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations: risk factors for and complications of CKD and mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP)", *Am J Kidney Dis.* 57(3 Suppl 2):S9-16.
126. Tang R, Wang R, Ao X, et al (2017). Plasma level of apelin and carotid atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2017 Jun 28;42(6):617-622.
127. Tatar, E., Kircelli, F., Asci, G., et al (2011). Associations of triiodothyronine levels with carotid atherosclerosis and arterial stiffness in hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(9), 2240-2246.
128. Thomas, R., Kanso, A., & Sedor, J. R. (2008). Chronic kidney disease and its complications. *Primary care: Clinics in office practice*, 35(2), 329-344.
129. Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B et al (2010), "KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD).", *Am J Kidney Dis.* 55(5):773-99.
130. van Husen M, Fischer AK, Klaassen I, et al. (2009). "Osteoprotegerin and receptor activator kappab ligand (RANKL) in pediatric chronic kidney disease". *Abstract/Bone* 45 (2009) S59-S111.
131. Vik A, Mathiesen EB, Brox J, et al. (2010). Relation between serum osteoprotegerin and carotid intima media thickness in a general population - the Tromsø Study. *J Thromb Haemost.* 2010 Oct;8(10):2133-9.
132. Wesseling-Perry K, Harkins GC, Wang HJ, et al (2010), "The calcemic response to continuous parathyroid hormone (PTH), (1-34) infusion in end-stage kidney disease varies according to bone turnover: a potential role for PTH (7-84)", *J Clin Endocrinol Metab.* 95(6): 2772-80.

133. West, S. L., Lok, C. E., & Jamal, S. A. (2014). Osteoprotegerin and fractures in men and women with chronic kidney disease. *Journal of bone and mineral metabolism*, 32(4), 428-433.
134. WHO (2011), "Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia and assessment of severity", *Vitamin and mineral nutrition information system*, pp:1-6.
135. Winther S, Christensen JH, Flyvbjerg A, et al (2013). "Osteoprotegerin and mortality in hemodialysis patients with cardiovascular disease" *Clinical Nephrology*, Vol. 80 – No. 3/2013 (161-167).
136. Wright, J., & Hutchison, A. (2009). Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Vascular health and risk management*, 5, 713.
137. Wu, M., Rementer, C., & Giachelli, C. M. (2013). Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment. *Calcified tissue international*, 93(4), 365-373.
138. Yilmaz MI, Siriopol D, Saglam M, et al (2016). "Osteoprotegerin in chronic kidney diseases: Association with vascular damage and cardiovascular events". *Calcif Tissue Int*. 99(2):121-30.
139. Yorifuji M, Kuragano T, Kawada S, et al (2018). Factors associated with serum magnesium and vascular stiffness in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2018 Jul;22(3):342-350.
140. Zhou C, Wang F, Wang JW et al (2016), "Mineral and Bone Disorder and Its Association with Cardiovascular Parameters in Chinese Patients with Chronic Kidney Disease.", *Chin Med J (Engl)*. 129(19):2275-80.
141. Zoungas S, Ristevski S, Lightfoot P, et al (2000), "Carotid artery intima media thickness is increased in chronic renal failure", *Clinical Experimental and Pharmacology and Physiology*, 27, pp. 639-641.

# PHỤ LỤC

## BẢNG THU THẬP SỐ LIỆU SIÊU ÂM ĐỘNG MẠCH CẢNH

[illegible]

**BẢNG THU THẬP SỐ LIỆU**

| STT | Họ và Tên | NS | Giới | Thu thập số liệu               |                                                                                                      |                           |                                  |                          |
|-----|-----------|----|------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|--------------------------|
|     |           |    |      | Đối tượng NC (bệnh 1, chứng 0) | Nguyên nhân STMT (Viêm cầu thận mạn: 1, viêm thận -bể thận: 2, ĐTD: 3, THA: 4, Bệnh thận đa nang: 5) | Thời gian lọc máu (tháng) | Huyết áp (THA:1, bình thường: 0) | BMI                      |
|     |           |    |      |                                |                                                                                                      |                           |                                  |                          |
|     |           |    |      | Hemoglobin (g/L)               | Ure                                                                                                  | Creatinine                | Protein                          | Albumin                  |
|     |           |    |      |                                |                                                                                                      |                           |                                  |                          |
|     |           |    |      | Acid uric                      | Canxi                                                                                                | Phospho                   | Cholesterol                      | Triglycerid              |
|     |           |    |      |                                |                                                                                                      |                           |                                  |                          |
|     |           |    |      | LDL-C                          | HDL-C                                                                                                | Thể tích nước tiểu 24h    | Độ dày lớp nội trung mạc (IMT)   | Xơ vữa (Có: 1, không: 0) |
|     |           |    |      |                                |                                                                                                      |                           |                                  |                          |
|     |           |    |      | Đường kính ĐM                  | PSV                                                                                                  | EDV                       | RI                               | OPG                      |
|     |           |    |      |                                |                                                                                                      |                           |                                  |                          |
|     |           |    |      | PTH                            |                                                                                                      |                           |                                  |                          |
|     |           |    |      |                                |                                                                                                      |                           |                                  |                          |

## DANH SÁCH ĐỐI TƯỢNG THAM GIA NGHIÊN CỨU

| STT | Họ và tên             | NS   | Giới |
|-----|-----------------------|------|------|
| 1   | Nguyễn Thị Lan        | 1930 | Nữ   |
| 2   | Bạch Văn Nhất         | 1973 | Nữ   |
| 3   | Hồ Minh Tây           | 1986 | Nam  |
| 4   | Bùi Thị Đường         | 1953 | Nữ   |
| 5   | Nguyễn Thị Minh Thư   | 1982 | Nữ   |
| 6   | Mai Thị Hồi Tường     | 1975 | Nữ   |
| 7   | Võ Hoàng Tuấn         | 1976 | Nam  |
| 8   | Trần Tám              | 1960 | Nam  |
| 9   | Dương Phúc Thành      | 1973 | Nam  |
| 10  | Trần Minh Đức         | 1988 | Nam  |
| 11  | Lục Cẩm Thôn          | 1966 | Nam  |
| 12  | Lê Trung Tin          | 1985 | Nam  |
| 13  | Nguyễn Thị Châu       | 1952 | Nữ   |
| 14  | Trương Thị Hoa        | 1969 | Nữ   |
| 15  | Nguyễn Thị Thanh Châu | 1972 | Nữ   |
| 16  | Trần Huy Sơn          | 1985 | Nam  |
| 17  | Lý Kim Tuyền          | 1944 | Nam  |
| 18  | Võ Thị Yến            | 1955 | Nữ   |
| 19  | Trần Văn Trọng        | 1977 | Nam  |
| 20  | Lê Thị Thu Nga        | 1980 | Nữ   |
| 21  | Trần Thị Ngọc Hạnh    | 1960 | Nữ   |
| 22  | Lê Thị Phòng          | 1953 | Nữ   |
| 23  | Nguyễn Thanh Hoàng    | 1979 | Nam  |
| 24  | Nguyễn Thị Như Tâm    | 1990 | Nữ   |
| 25  | Vũ Thị Lan            | 1955 | Nữ   |
| 26  | Lê Văn Thắng          | 1936 | Nam  |
| 27  | Phạm Thị Sáu          | 1950 | Nữ   |
| 28  | Lê Thị Em             | 1952 | Nam  |
| 29  | Lê Từ Minh            | 1961 | Nam  |
| 30  | Nguyễn Phong Phú      | 1980 | Nam  |
| 31  | Nguyễn Thị Thích      | 1934 | Nữ   |
| 32  | Nguyễn Văn Hậu        | 1947 | Nam  |
| 33  | Trương Trung Hưng     | 1979 | Nam  |
| 34  | Từ Thị Cúc            | 1956 | Nữ   |





|    |                          |      |     |
|----|--------------------------|------|-----|
| 35 | Võ Thị Hồi               | 1957 | Nữ  |
| 36 | Võ Thị Huệ               | 1957 | Nữ  |
| 37 | Phan Ngọc Quỳnh Loan     | 1996 | Nữ  |
| 38 | Bùi Chí Thanh            | 1968 | Nữ  |
| 39 | Nguyễn Thị Thùy Dương    | 1982 | Nữ  |
| 40 | Chế Văn Cường            | 1983 | Nam |
| 41 | Nguyễn Lê Đình Bạch Yến  | 1977 | Nữ  |
| 42 | Lâm Văn                  | 1930 | Nữ  |
| 43 | Đỗ Cao Trí               | 1993 | Nam |
| 44 | Nguyễn Thị Bổng          | 1960 | Nữ  |
| 45 | Diệp Thiên Vỹ            | 1962 | Nam |
| 46 | Võ Ngọc Hà               | 1985 | Nữ  |
| 47 | Nguyễn Thị U             | 1968 | Nữ  |
| 48 | Trần Hoàng Trung         | 1984 | Nam |
| 49 | Đinh Văn Dũng            | 1953 | Nam |
| 50 | Đinh Thị Sơn             | 1925 | Nữ  |
| 51 | Hầu Ngọc Hương           | 1960 | Nữ  |
| 52 | Cao Văn Chúc             | 1928 | Nam |
| 53 | Nguyễn Ngọc Xuân         | 1962 | Nam |
| 54 | Đỗ Quốc Dũng             | 1962 | Nữ  |
| 55 | Huỳnh Thị Kim Hạnh       | 1978 | Nữ  |
| 56 | Trần Hoàng Thảo          | 1985 | Nữ  |
| 57 | Đỗ Vũ Minh Khoa          | 2000 | Nam |
| 58 | Đoàn Thị Lờ              | 1952 | Nam |
| 59 | Lê Thị Bạch Duyên        | 1976 | Nữ  |
| 60 | Nguyễn Thành Thanh Trung | 1999 | Nam |
| 61 | Dương Thị Thái           | 1947 | Nữ  |
| 62 | Hoàng Ngọc Bích          | 1979 | Nữ  |
| 63 | Nguyễn Văn Nhở           | 1955 | Nam |
| 64 | Thái Văn Nhung           | 1939 | Nam |
| 65 | Nguyễn Thị Ngọc Hân      | 1976 | Nữ  |
| 66 | Hồ Viết Quang            | 1965 | Nam |
| 67 | Nguyễn Hữu Lý            | 1977 | Nam |
| 68 | Huỳnh Công Giang         | 1983 | Nam |
| 69 | Ngọc Thị Liên Hương      | 1963 | Nữ  |
| 70 | Nguyễn Thị Kim Phụng     | 1966 | Nữ  |
| 71 | Huỳnh Thị Hồng           | 1972 | Nữ  |
| 72 | Huỳnh Tấn Mạnh           | 1996 | Nam |
| 73 | Nguyễn Thị Sửu           | 1949 | Nữ  |
| 74 | Nguyễn Thị Ngọc Dung     | 1965 | Nữ  |
| 75 | Huỳnh Thị Bảy            | 1962 | Nam |
| 76 | Huỳnh Thị Thu Hà         | 1971 | Nam |

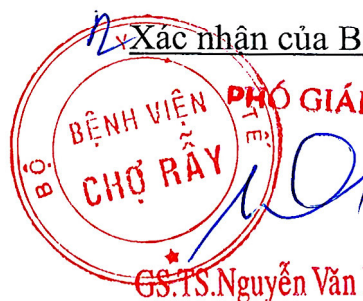
H VI
   
Đ P
   
★

|     |                         |      |     |
|-----|-------------------------|------|-----|
| 77  | Mai Thị Kim Ngọc        | 1991 | Nữ  |
| 78  | Lê Minh Hoan            | 1966 | Nam |
| 79  | Nguyễn Văn On           | 1967 | Nam |
| 80  | Ngô Thị Ngâu            | 1930 | Nam |
| 81  | Huỳnh Văn Tư            | 1956 | Nam |
| 82  | Khru Yên                | 1960 | Nữ  |
| 83  | Nguyễn Thị Cẩm Vân      | 1976 | Nữ  |
| 84  | Nguyễn Thị Thu Hương    | 1980 | Nữ  |
| 85  | Nguyễn Thị Oanh         | 1953 | Nữ  |
| 86  | Lê Thị Thanh            | 1939 | Nữ  |
| 87  | Vy Văn Trọng            | 1957 | Nam |
| 88  | Phạm Quốc Vũ            | 1978 | Nam |
| 89  | Nguyễn Hữu Vàng         | 1970 | Nam |
| 90  | Nguyễn Văn Nhanh        | 1949 | Nam |
| 91  | Nguyễn Kim Phụng        | 1968 | Nữ  |
| 92  | Võ Huỳnh Vũ Phong       | 1977 | Nam |
| 93  | Trần Thị Úa             | 1959 | Nữ  |
| 94  | Tạ Quốc Mạnh            | 1980 | Nam |
| 95  | Phạm Nguyễn Phương Linh | 1965 | Nữ  |
| 96  | Lê Thị Ngọc Huệ         | 1963 | Nữ  |
| 97  | Trần Thị Tuyết Hồng     | 1984 | Nữ  |
| 98  | Lư Thị Hồng             | 1947 | Nữ  |
| 99  | Huỳnh Thị Thúy Vân      | 1956 | Nữ  |
| 100 | Phạm Thị Diệu           | 1982 | Nữ  |
| 101 | Lâm Thị Xôi             | 1941 | Nữ  |
| 102 | Phạm Thị Thoa           | 1959 | Nữ  |
| 103 | Nguyễn Thuỳ Dương       | 1985 | Nữ  |
| 104 | Nguyễn Duy Tường        | 1987 | Nam |
| 105 | Nguyễn Thị Thương       | 1955 | Nữ  |
| 106 | Nguyễn Thị ThanhPhuong  | 1967 | Nữ  |
| 107 | Nguyễn Thị Hoàng        | 1957 | Nữ  |
| 108 | Nguyễn Thị Thanh Uyên   | 1978 | Nữ  |
| 109 | Nguyễn Thị Cúc          | 1959 | Nữ  |
| 110 | Phạm Hữu Kiệt           | 1973 | Nam |
| 111 | Lê Thị Ngọc Thu         | 1973 | Nữ  |
| 112 | Trần Thị Kim Ngoa       | 1948 | Nữ  |
| 113 | Võ Thị Kim Dung         | 1971 | Nữ  |
| 114 | Quách Thị Biết          | 1983 | Nữ  |
| 115 | Trương Tái Ngọc         | 1943 | Nữ  |
| 116 | Nguyễn Minh yên         | 1957 | Nam |
| 117 | Trần Thị Hiệp           | 1959 | Nữ  |
| 118 | Trần lê Hải             | 1942 | Nam |

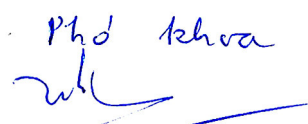
|     |                       |      |     |
|-----|-----------------------|------|-----|
| 119 | Lưu Thị Tuyết         | 1961 | Nữ  |
| 120 | Nguyễn Thị Ngọc Thùy  | 1972 | Nữ  |
| 121 | Nguyễn Thị Luyện      | 1950 | Nữ  |
| 122 | Nguyễn Thị Huê        | 1968 | Nữ  |
| 123 | Lê Thị Toan           | 1958 | Nữ  |
| 124 | Trần Thị Bạch Hoa     | 1965 | Nữ  |
| 125 | Lê Thanh Tú           | 1983 | Nam |
| 126 | Nguyễn Tấn Trung      | 1969 | Nam |
| 127 | Nguyễn Thị Tuyết Mai  | 1967 | Nữ  |
| 128 | Lý Chấn An            | 1977 | Nam |
| 129 | Nguyễn Thị Mai        | 1954 | Nữ  |
| 130 | Lưu Văn Cường         | 1970 | Nam |
| 131 | Lê Thị Thắng          | 1945 | Nữ  |
| 132 | Nguyễn Thị Kim Anh    | 1957 | Nữ  |
| 133 | Lê Thị Yên Lê         | 1968 | Nữ  |
| 134 | Nguyễn Thị Y          | 1934 | Nữ  |
| 135 | Kim Văn Bảo           | 1986 | Nam |
| 136 | Trần Thị Thanh        | 1954 | Nữ  |
| 137 | Nguyễn Tấn Thiện      | 1991 | Nam |
| 138 | Phạm Ngọc Nguyên      | 1956 | Nam |
| 139 | Lê Minh Mẫn           | 1934 | Nam |
| 140 | Phạm Ngọc Ân          | 1944 | Nam |
| 141 | Nguyễn Phương Tú      | 1982 | Nam |
| 142 | Nguyễn Thanh Quang    | 1985 | Nam |
| 143 | Lê Mộng Thúy          | 1979 | Nữ  |
| 144 | Nguyễn Văn Hương      | 1984 | Nam |
| 145 | Trần Thanh Dân        | 1981 | Nam |
| 146 | Lê Thị Mỹ Nhị         | 1979 | Nữ  |
| 147 | Vũ Thị Thanh          | 1969 | Nữ  |
| 148 | Đỗ Tiến Lực           | 1948 | Nam |
| 149 | Nguyễn Thị Ba         | 1935 | Nữ  |
| 150 | Võ Thanh Phương       | 1962 | Nam |
| 151 | Đỗ Chí Thanh          | 1964 | Nam |
| 152 | Trần Thị Thùy Dương   | 1968 | Nữ  |
| 153 | Nguyễn Thị Kim Tùng   | 1965 | Nữ  |
| 154 | Nguyễn Minh Giám      | 1973 | Nam |
| 155 | Lê Kinh Luân          | 1979 | Nam |
| 156 | Phạm Văn Hiền         | 1976 | Nam |
| 157 | Dương Toàn Trung      | 1986 | Nam |
| 158 | Phạm Thị Liên         | 1974 | Nữ  |
| 159 | Phạm Nguyễn Phương Hà | 1984 | Nữ  |
| 160 | Ngô Hồng Thanh Trúc   | 1976 | Nữ  |



|     |                       |      |     |
|-----|-----------------------|------|-----|
| 161 | Nguyễn Chí Hiếu       | 1964 | Nam |
| 162 | Ngô Diễm My           | 1985 | Nữ  |
| 163 | Nguyễn Văn Định       | 1969 | Nam |
| 164 | Nguyễn Trần Đức       | 1971 | Nam |
| 165 | Trương Thị Thanh Vân  | 1970 | Nữ  |
| 166 | Bùi Thị Tổ Nga        | 1972 | Nữ  |
| 167 | Võ Thị Như Ý          | 1982 | Nữ  |
| 168 | Nguyễn Xuân Hưng      | 1985 | Nam |
| 169 | Võ Thị Hồng Yên       | 1989 | Nữ  |
| 170 | Nguyễn Văn Cường      | 1981 | Nam |
| 171 | Hà Văn Chiêu          | 1981 | Nam |
| 172 | Trần Ngọc Hoan        | 1974 | Nam |
| 173 | Lê Phước Lượng        | 1972 | Nam |
| 174 | Lê Anh Tuấn           | 1979 | Nam |
| 175 | Trần Thanh Xuân       | 1980 | Nam |
| 176 | Phạm Như Lan          | 1980 | Nữ  |
| 177 | Trương Duy Khánh      | 1982 | Nam |
| 178 | Huỳnh Thị Tuyết Vân   | 1981 | Nữ  |
| 179 | Phạm Thị Kim Oanh     | 1982 | Nữ  |
| 180 | Hồ Minh Trí           | 1983 | Nam |
| 181 | Nguyễn Tấn Hiền       | 1982 | Nam |
| 182 | Đoàn Thị Ngọc Ánh     | 1983 | Nữ  |
| 183 | Nguyễn Văn Dũng       | 1978 | Nam |
| 184 | Phạm Thị Kim Lan      | 1983 | Nữ  |
| 185 | Trần Thị Hoàng Vinh   | 1984 | Nữ  |
| 186 | Trần Thị Hồng Cúc     | 1983 | Nữ  |
| 187 | Võ Thị Thu Diễm       | 1982 | Nữ  |
| 188 | Nguyễn Lan Hương      | 1983 | Nữ  |
| 189 | Phan Thị Bạch Huệ     | 1984 | Nữ  |
| 190 | Nguyễn Thị Thùy Trang | 1981 | Nữ  |
| 191 | Võ Văn Thoàn          | 1982 | Nam |
| 192 | Phan Cảnh Châu        | 1985 | Nam |
| 193 | Nguyễn Ngọc Hiệp      | 1975 | Nam |
| 194 | Lâm Văn Minh          | 1991 | Nam |
| 195 | Lê Thị Chi            | 1990 | Nữ  |
| 196 | Phan Thị Thu Hà       | 1993 | Nữ  |
| 197 | Nguyễn Thị Hồng Diệu  | 1993 | Nữ  |
| 198 | Ngô Thị Phượng        | 1968 | Nữ  |
| 199 | Phạm Văn Có           | 1964 | Nam |
| 200 | Đàm Đức Phi Trường    | 1988 | Nam |

 **Xác nhận của Bệnh viện Chợ Rẫy**  
**PHÓ GIÁM ĐỐC**  
**GS.TS. Nguyễn Văn Khôi**

**Xác nhận của khoa Thận Nhân Tạo**

  
**B.S. Trần Thị Thùy Dương**  
**A23 - 0981**