

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

NGUYỄN HOÀNG THANH VÂN

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ BETA – CROSSLAPS,
HORMONE TUYẾN CẬN GIÁP HUYẾT THANH
Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI**

CHUYÊN NGÀNH: NỘI THẬN TIẾT NIỆU

MÃ SỐ: 62 72 01 46

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS. TS. VÕ TAM

GS.TS. PHẠM NHƯ THẾ

HUẾ - 2015

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

NGUYỄN HOÀNG THANH VÂN

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ BETA – CROSSLAPS,
HORMONE TUYẾN CẬN GIÁP HUYẾT THANH
Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI**

CHUYÊN NGÀNH: NỘI THẬN TIẾT NIỆU

MÃ SỐ: 62 72 01 46

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS. TS. VÕ TAM

GS.TS. PHẠM NHƯ THẾ

HUẾ - 2015

LỜI CẢM ƠN !

Để hoàn thành luận án này, chúng tôi xin chân thành cảm ơn sâu sắc đến:

- Ban giám hiệu Trường Đại học Y - Dược Huế
- Ban giám đốc Bệnh viện Trung Ương Huế
- Tôi xin cảm ơn chân thành Quý Thầy Cô Bộ Môn Nội đã tạo mọi điều kiện và giúp đỡ về mọi mặt để tôi có thể hoàn thành luận án này.
- Đặc biệt, xin chân thành cảm ơn PGS.TS. Võ Tam và GS.TS. Phạm Như Thế, những người thầy đã trực tiếp hướng dẫn tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án với tất cả nhiệt tình và tâm huyết.
- Tôi cũng vô cùng biết ơn các bác sĩ, điều dưỡng viên, nhân viên khoa Nội Thận tiết niệu- Cơ xương khớp và Khoa Thận nhân tạo Bệnh viện Trung Ương Huế đã giúp đỡ tôi thực hiện luận án này.
- Tôi cũng xin chân thành cảm ơn BSCKII. Nguyễn Thị Phương Anh - Chủ nhiệm Khoa Hóa Sinh Bệnh viện Trung Ương Huế, cùng các bác sĩ và điều dưỡng viên.
- Cảm ơn các bệnh nhân đã vui vẻ hợp tác trong quá trình tôi thực hiện đề tài.
- Cảm ơn Quý Thầy Cô của Phòng Sau Đại Học-Trường Đại học Y Dược Huế đã hỗ trợ tôi trong quá trình học tập.
- Cảm ơn Trung Tâm Học Liệu Đại Học Huế và Thư viện Trường Đại học Y Dược Huế đã cung cấp nhiều tài liệu quý giá để tôi hoàn thành luận án này.
- Tôi đặc biệt gửi lời cảm ơn sâu sắc đến gia đình: Ba, Mẹ và Các Em cũng như Bạn bè 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 Chồng 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 07 năm 2015
Nguyễn Hoàng Thanh Vân

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 công bố trong bất kì một công trình nào khác.

Tác giả luận án

Nguyễn Hoàng Thanh Vân

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ALP	Alkaline phosphatase Phosphatase kiềm
B-CTx	Beta- collagen 1 C-terminal crosslinked telopeptides Telopeptide liên kết chéo đầu tận cùng C của beta – collagen 1
BMI	Body mass index Chỉ số khối cơ thể
CaR	Calcium receptor Thụ thể canxi
CKD-EPI	Chronic kidney disease Epidemiology Collaboration Hợp tác dịch tễ học bệnh thận mạn tính
CTX	C-terminal crosslinked telopeptides Telopeptide liên kết chéo đầu tận cùng C
DXA	Dual energy X –ray absorptionmetry Đo hấp phụ tia X năng lượng kép
ĐTBT	Điều trị bảo tồn
Hb	Huyết sắt tổ Hemoglobin
HATT	Huyết áp tâm thu
HATTr	Huyết áp tâm trương
ICTP	Pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen Telopeptide của collagen loại I liên kết chéo với pyridinoline
IOF	International osteoporosis foundation Hội loãng xương quốc tế
KDIGO	Kidney disease/ Improving global outcomes Bệnh thận / Cải thiện các kết cục toàn cầu
K/DOQI	Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative
MDRD	Modification of diet in renal disease Nghiên cứu thay đổi chế độ ăn ở bệnh thận

MĐX	Mật độ xương
MLCT	Mức lọc cầu thận
MRI	Magnetic resonance imaging Chụp hình ảnh cộng hưởng từ
NKF-KDOQI	National kidney foundation- Kidney disease Outcomes Quality Initiative
NTx	N-terminal crosslinked telopeptides Telopeptide liên kết chéo đầu tận cùng N
LMCK	Lọc máu chu kì
PET-CT	Positron emission tomography - computed tomography Chụp cắt lớp vi tính phát positron
PICP	Carboxy-terminal peptide of collagen type I Peptide đầu tận cùng carboxy của collagen loại I
PINP	N-terminal peptide of collagen type I Peptide đầu tận cùng N của collagen loại I
PT1P	Procollagen type 1 propeptide Tiền peptide của tiền collagen loại I
PTH	Parathyroid hormone Hormone tuyến cận giáp
RANK	Receptor activator of nuclear factor kappa-B Chất hoạt hóa thụ thể của yếu tố nhân kappa -B
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand Chất hoạt hóa thụ thể của liên kết yếu tố nhân kappa –B
VDR	Vitamin D receptor Thụ thể vitamin D

MỤC LỤC

Trang phụ bì

Lời cảm ơn

Lời cam đoan

Mục lục

Danh mục các chữ viết tắt

Danh mục các bảng

Danh mục các hình, biểu đồ, sơ đồ

	<i>Trang</i>
MỞ ĐẦU	1
1. Tính cấp thiết của đề tài	1
2. Mục tiêu nghiên cứu.....	2
3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn.....	2
4. Đóng góp của luận án.....	3
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Tổng quan về bệnh thận mạn	4
1.2. Loạn dưỡng xương do thận	10
1.3. Hormone tuyến cận giáp- cường tuyến cận giáp thứ phát do bệnh thận mạn	21
1.4. Dấu ấn sinh học hủy xương beta-crosslaps.....	24
1.5. Một số nghiên cứu trong và ngoài nước về vai trò của beta-crosslaps và hormone tuyến cận giáp ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối ..	34
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	42
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	42
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	44
2.3. Đạo đức nghiên cứu	59
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	60
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	60
3.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu	62
3.3. Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh và hormone tuyến cận giáp ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối.....	74
3.4. Tương quan giữa beta-crosslaps và hormone tuyến cận giáp với các yếu tố ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối.....	79

Chương 4: BÀN LUẬN.....	94
4.1. Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh và hormone tuyến cận giáp ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối.....	94
4.2. Tương quan giữa beta-crosslaps huyết thanh, hormone tuyến cận giáp với các yếu tố ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối	111
KẾT LUẬN	124
KIẾN NGHỊ.....	126

Danh mục các công trình khoa học liên quan đã công bố

Tài liệu tham khảo

Phụ lục

DANH MỤC CÁC BẢNG

	<i>Trang</i>
Bảng 1.1. Tiêu chuẩn bệnh thận mạn theo Hội thận học Hoa Kỳ NKF-KDOQI	04
Bảng 1.2. Phân độ giai đoạn bệnh thận mạn theo Hội thận học Hoa Kỳ 2012.....	05
Bảng 1.3. Các dấu ấn sinh hóa của quá trình chu chuyển xương ở bệnh nhân tăng ure máu	16
Bảng 1.4. Tần suất đề nghị theo dõi nồng độ huyết thanh: canxi, phospho, PTH, phosphatase kiềm và calcidiol ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối	17
Bảng 1.5. Khuyến cáo cần đạt đối với các dấu ấn sinh hóa.....	17
Bảng 1.6. Chẩn đoán loạn dưỡng xương do thận dựa vào sinh thiết xương.....	19
Bảng 1.7. Giá trị bình thường của beta- crosslaps theo độ tuổi và giới.....	28
Bảng 1.8. Nồng độ beta- crosslaps theo nhóm tuổi ở phụ nữ trước mãn kinh và mãn kinh.....	29
Bảng 1.9. So sánh các dấu ấn chuyển hóa xương ở trạng thái no và đói.....	30
Bảng 1.10. Ảnh hưởng của chức năng thận đến các dấu ấn chu chuyển xương.....	32
Bảng 1.11. Nồng độ các dấu ấn sinh hóa ở 2 nhóm bệnh nhân: lọc máu, ghép thận so với nhóm chứng.....	38
Bảng 1.12. Phân loại nồng độ PTH theo các dạng loạn dưỡng xương do thận	40
Bảng 2.1. Phân độ tăng huyết áp theo ESH/ESC 2013.....	48
Bảng 2.2. Phân độ giai đoạn bệnh thận mạn theo Hội thận học Hoa Kỳ 2012.....	49
Bảng 2.3. Giá trị tham chiếu của creatinine máu	51
Bảng 2.4. Phân loại các dạng rối loạn nồng độ PTH do thận theo chu chuyển xương	53
Bảng 3.1. Giới	60
Bảng 3.2. Nhóm tuổi	61
Bảng 3.3. Phân lớp tuổi.....	61
Bảng 3.4. Chỉ số nhân trắc	62
Bảng 3.5. Thời gian phát hiện bệnh thận mạn	63
Bảng 3.6. Huyết áp.....	63
Bảng 3.7. Đặc điểm một số triệu chứng lâm sàng	64
Bảng 3.8. Đặc điểm về xét nghiệm huyết học	65

Bảng 3.9. Đặc điểm về xét nghiệm sinh hóa.....	66
Bảng 3.10. Tỷ lệ rối loạn canxi- phospho máu	67
Bảng 3.11. Tỷ lệ kết hợp các rối loạn canxi – phospho máu	68
Bảng 3.12. Hoạt độ phosphatase kiềm toàn phần	70
Bảng 3.13. Mức lọc cầu thận	71
Bảng 3.14. Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh và hormone tuyến cận giáp	72
Bảng 3.15. Nồng độ beta-crosslaps theo giới	73
Bảng 3.16. Nồng độ beta-crosslaps theo tình trạng kinh nguyệt của nữ giới	74
Bảng 3.17. Nồng độ hormone tuyến cận giáp theo giới.....	75
Bảng 3.18. Nồng độ hormone tuyến cận giáp.....	76
Bảng 3.19. Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh theo phân lớp nồng độ hormone tuyến cận giáp	77
Bảng 3.20. Hoạt độ phosphatase kiềm toàn phần theo phân lớp nồng độ hormone tuyến cận giáp	78
Bảng 3.21. Tương quan giữa beta-crosslaps- hormone tuyến cận giáp với các yếu tố lâm sàng của nhóm ĐTBТ	79
Bảng 3.22. Tương quan giữa beta-crosslaps- hormone tuyến cận giáp với các yếu tố cận lâm sàng của nhóm ĐTBТ	80
Bảng 3.23. Tương quan giữa beta-crosslaps- hormone tuyến cận giáp với các yếu tố lâm sàng của nhóm LMCK	83
Bảng 3.24. Tương quan giữa beta-crosslaps- hormone tuyến cận giáp với các yếu tố cận lâm sàng của nhóm LMCK.....	84
Bảng 3.25. Tương quan giữa PTH và beta-crosslaps với các yếu tố lâm sàng của bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối (ĐTBТ và LMCK).....	86
Bảng 3.26. Tương quan giữa PTH và beta-crosslaps với các yếu tố cận lâm sàng của bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối (ĐTBТ và LMCK)	87
Bảng 3.27. Mô hình hồi qui đa biến giữa nồng độ hormone tuyến cận giáp với các yếu tố ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối ĐTBТ	88
Bảng 3.28. Mô hình hồi qui đa biến giữa nồng độ hormone tuyến cận giáp với các yếu tố ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối LMCK.....	89
Bảng 3.29. Mô hình hồi qui đa biến giữa nồng độ hormone tuyến cận giáp với các yếu tố ở nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối (ĐTBТ và LMCK)	90

Bảng 3.30. Mô hình hồi qui đa biến giữa nồng độ beta-crosslaps huyết thanh với các yếu tố ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối ĐTBТ	91
Bảng 3.31. Mô hình hồi qui đa biến giữa nồng độ beta-crosslaps huyết thanh với các yếu tố ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối LMCK.....	92
Bảng 3.32. Mô hình hồi qui đa biến giữa nồng độ beta-crosslaps huyết thanh với các yếu tố ở nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối (ĐTBТ và LMCK)	93
Bảng 4.1. So sánh tỉ lệ nữ/nam giữa các nghiên cứu	94
Bảng 4.2. Tần suất đề nghị theo dõi nồng độ huyết thanh: canxi, phospho, PTH, phosphatase kiềm và calcidiol ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối.....	102
Bảng 4.3. Nồng độ các dấu ấn sinh hóa ở 2 nhóm bệnh nhân: lọc máu, ghép thận so với nhóm chứng	113

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Trang

Biểu đồ 1.1. Tỷ lệ các dạng loạn dưỡng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn	13
Biểu đồ 1.2. Sự thay đổi nồng độ beta- crosslaps huyết thanh ở phụ nữ trước và sau mãn kinh	29
Biểu đồ 1.3. Ảnh hưởng của trạng thái dinh dưỡng lên beta- crosslaps	30
Biểu đồ 1.4. Thay đổi nồng độ beta- crosslaps huyết thanh dưới tác dụng của bisphosphonate	31
Biểu đồ 1.5. Nồng độ PTH, osteocalcin, PICP, PINP, ICTP và crosslaps ở bệnh nhân bệnh thận mạn	37
Biểu đồ 1.6. Tương quan giữa β -CTx với mật độ xương	39
Biểu đồ 1.7. Tương quan giữa PTH với β -CTx	41
Biểu đồ 3.1. Số lượng bệnh nhân đạt nồng độ Ca, P, Ca x P và PTH theo tiêu chuẩn KDIGO 2012	69
Biểu đồ 3.2. Hoạt độ phosphatase kiềm toàn phần	70
Biểu đồ 3.3. Tương quan giữa nồng độ PTH và beta-crosslaps ở bệnh nhân bệnh thận mạn ĐTB.T.....	81
Biểu đồ 3.4. Tương quan giữa nồng độ PTH và hoạt độ ALP ở bệnh nhân bệnh thận mạn ĐTB.T.....	81
Biểu đồ 3.5. Tương quan giữa nồng độ beta-crosslaps và canxi máu toàn phần hiệu chỉnh ở bệnh nhân bệnh thận mạn ĐTB.T	82
Biểu đồ 3.6. Tương quan giữa nồng độ creatinine máu và nồng độ albumin huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn ĐTB.T	82
Biểu đồ 3.7. Mối tương quan giữa nồng độ beta-crosslaps và PTH huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK	85
Biểu đồ 3.8. Mối tương quan giữa nồng độ beta-crosslaps và phosphatase kiềm ở bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK.....	85
Sơ đồ 1.1. Sinh bệnh học cường cận giáp thứ phát	23
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu	45

DANH MỤC CÁC HÌNH

Trang

Hình 1.1. Các ổ tiêu xương trên xương trụ và xương bàn ngón tay ở bệnh nhân cường tuyến cận giáp thứ phát	11
Hình 1.2. Nhuyễn xương	12
Hình 1.3. Các dạng loạn dưỡng xương do thận	13
Hình 1.4. Tổn thương xương do cường tuyến cận giáp thứ phát.....	17
Hình 1.5. Giá trị của đo mật độ xương trong chẩn đoán loạn dưỡng xương do thận	18
Hình 1.6. Sinh thiết xương ở loạn dưỡng xương do thận	19
Hình 1.7. Chu trình của chu chuyển xương thông thường	24
Hình 1.8. Sự hình thành collagen	25
Hình 1.9. Cấu tạo phân tử của CTX và ICTP	26
Hình 1.10. Các men tham gia phân hủy collagen loại 1	26
Hình 1.11. Cấu trúc của collagen trưởng thành loại 1	27
Hình 1.12. Cấu trúc của beta-crosslaps	27
Hình 2.1. Máy xét nghiệm Cobas 6000	44
Hình 2.2. Máy xét nghiệm AU640.....	44

MỞ ĐẦU

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Bệnh thận mạn là bệnh lí suy giảm dần và không hồi phục chức năng của thận do nhiều nguyên nhân khác nhau, ảnh hưởng đến chất lượng sống của bệnh nhân và làm tiêu tốn ngân sách y tế của bất kì quốc gia nào. Tại Hoa Kỳ, có khoảng 26 triệu người mắc bệnh thận mạn hoặc có albumin niệu đơn độc; phần lớn là do đái tháo đường, tăng huyết áp và bệnh lí tim mạch. Ngoài ra, chi phí điều trị cho nhóm này tăng đáng kể với 5,8% ngân sách cho y tế năm 2000, lên đến 16% năm 2009 [54]. Ở Việt Nam, hiện tại chưa có thống kê một cách đầy đủ, tuy nhiên, số bệnh nhân bệnh thận mạn nhập viện hằng năm tăng cao, chủ yếu là bệnh thận mạn giai đoạn cuối với các biến chứng của nó. Tác giả Võ Phụng, Võ Tam và cộng sự khi nghiên cứu tại cộng đồng cho thấy tỉ lệ bệnh thận mạn trong dân là 0,92% [20].

Ngày nay, cùng với những tiến bộ y học, bệnh nhân bệnh thận mạn được chăm sóc tốt về nhiều phương diện với nhiều phương pháp khác nhau. Tuổi thọ của bệnh nhân ngày càng nâng cao, và kéo theo nó là tỉ lệ các biến chứng như bệnh lí tim mạch, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, loạn dưỡng xương do thận..., đặc biệt khi mức lọc cầu thận < 60 ml/phút/1,73m². Loạn dưỡng xương do thận là một rối loạn chuyển hóa xương thường gặp ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Tỉ lệ mắc bệnh cao 90-100% với bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Nó đặc trưng bởi biến đổi cấu trúc vi mô của xương với nhiều dạng: từ chu chuyển xương cao (viêm xương nang xơ) đến chu chuyển xương thấp (bệnh xương bất sản, nhuyễn xương), hoặc dạng hỗn hợp. Mặc dù sinh thiết xương là tiêu chuẩn để chẩn đoán bệnh, đây là một xét nghiệm xâm nhập và kết quả của nó chỉ phản ánh vi cấu trúc tại một thời điểm nhất định. Vậy có phương pháp nào có thể cải thiện các nhược điểm của sinh thiết xương ở nhóm bệnh nhân đặc biệt này không? [32], [35], [98].

Trong đề tài này, chúng tôi phối hợp định lượng hai dấu ấn sinh hóa của chu chuyển xương là hormone tuyến cận giáp và beta-crosslaps huyết thanh nhằm khảo sát chu chuyển xương nói chung và quá trình hủy xương nói riêng ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối trong điều kiện chưa thể làm sinh thiết xương.

Hormone tuyến cận giáp là một hormone quan trọng trong quá trình điều chỉnh cân bằng canxi ở người bình thường và đặc biệt ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Ở bệnh nhân bệnh thận mạn, hormone tuyến cận giáp thường được dùng để theo dõi chuyển hóa xương. Nồng độ hormone này có thể tăng, bình thường hoặc giảm với những rối loạn chuyển hóa xương tương ứng [74].

Beta-crosslaps là một phân mảnh của collagen loại 1 được tạo ra trong quá trình hủy xương. Vì vậy, nồng độ của nó phản ánh gián tiếp chu chuyển xương, được Hội loãng xương quốc tế (IOF) công nhận và sử dụng trên lâm sàng trong chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi một số bệnh lý cơ xương khớp [74]. Tuy nhiên hiện nay vẫn chưa rõ là mối liên quan giữa beta-crosslaps huyết thanh với bệnh thận mạn và với các dấu ấn chuyển hóa xương khác như thế nào? Quá trình lọc máu chu kỳ ở bệnh nhân thận mạn có ảnh hưởng tới nồng độ beta-crosslaps huyết thanh không?

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

2.1. Đánh giá nồng độ beta- crosslaps và hormone tuyến cận giáp ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối điều trị bảo tồn và lọc máu chu kỳ.

2.2. Khảo sát mối tương quan giữa nồng độ beta- crosslaps, nồng độ hormone tuyến cận giáp với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối điều trị bảo tồn và lọc máu chu kỳ.

3. Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN

3.1. Ý nghĩa khoa học

Bệnh thận mạn và các rối loạn chuyển hóa xương là hai bệnh lý có liên quan chặt chẽ. Beta- crosslaps và hormone tuyến cận giáp là hai dấu ấn sinh học phản ánh chu chuyển xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Nồng độ hai dấu ấn sinh hóa này biến đổi sớm, trước khi có sự thay đổi cấu trúc của xương. Do đó, xét nghiệm định lượng beta-crosslaps và hormone tuyến cận giáp huyết thanh giúp đánh giá sớm rối loạn chu chuyển xương của bệnh nhân bệnh thận mạn.

3.2. Ý nghĩa thực tiễn

- Xác định nồng độ của các chất này ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối điều trị bảo tồn và bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang lọc máu chu kì bằng thận nhân tạo.

- Đánh giá mối tương quan của các dấu ấn sinh học này với mức lọc cầu thận, bước đầu phát hiện sớm các rối loạn chuyển hóa xương và khoáng chất ở bệnh nhân bệnh thận mạn.

4. ĐÓNG GÓP CỦA LUẬN ÁN

Là luận án đầu tiên nghiên cứu đồng thời hai dấu ấn sinh hóa của chu chuyển xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối.

Nồng độ beta-crosslaps và hormone tuyến cận giáp tăng cao có ý nghĩa thống kê trong nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối, phản ánh sự gia tăng tình trạng hủy xương trên đối tượng này.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TỔNG QUAN VỀ BỆNH THẬN MẠN

1.1.1. Định nghĩa

Bệnh thận mạn là tình trạng tổn thương thận về cấu trúc hoặc chức năng, tồn tại trên 3 tháng, biểu hiện bởi albumin niệu, hoặc các bất thường về hình ảnh học hoặc suy giảm chức năng thận được xác định thông qua mức lọc cầu thận < 60 ml/phút/ $1,73 \text{ m}^2$ [20], [38], [77], [83].

Bảng 1.1. Tiêu chuẩn bệnh thận mạn theo Hội thận học Hoa Kỳ NKF-KDOQI (triệu chứng tồn tại > 3 tháng) [83]

Dấu ấn tổn thương thận (≥ 1 dấu ấn)	<ul style="list-style-type: none"> - Albumin niệu (albumin niệu ≥ 30 mg/24 giờ; tỉ albumin/ creatinine ≥ 30 mg/g hoặc 3 mg/mmol) - Bất thường tổng phân tích nước tiểu - Rối loạn điện giải hoặc các bất thường khác do bệnh lí ống thận. - Bất thường phát hiện bằng mô học. - Bất thường về cấu trúc phát hiện bằng hình ảnh học. - Tiền sử ghép thận
Giảm mức lọc cầu thận	< 60 ml/phút/ $1,73 \text{ m}^2$

1.1.2. Phân độ giai đoạn bệnh thận mạn

Trải qua hơn 12 năm kể từ khi Hội thận học Hoa Kỳ công bố hướng dẫn về chẩn đoán, phân loại và chiến lược điều trị bệnh thận mạn, phân độ bệnh thận mạn đã được cập nhật nhiều lần: 2002, 2009 và hiện nay là 2012 [77], [80], [83].

Bảng 1.2. Phân độ giai đoạn bệnh thận mạn theo Hội thận học Hoa Kỳ 2012 [83]

Giai đoạn	Mức lọc cầu thận (ml/phút/1,73 m ²)	Mô tả
G1	≥ 90	Bình thường hoặc cao
G2	60-89	Giảm nhẹ
G3a	45-59	Giảm nhẹ- trung bình
G3b	30-44	Giảm trung bình-nặng
G4	15-29	Giảm nặng
G5	< 15	Suy thận

Trong đó mức lọc cầu thận được khuyến cáo tính theo công thức CKD – EPI 2009. Có nhiều công thức ước tính mức lọc cầu thận như công thức Cockcroft- Gault, công thức MDRD, công thức cystatin C với CDK-EPI... Tuy nhiên, công thức CKD-EPI được Hội Thận học Hoa Kỳ khuyến cáo nên dùng. Thực chất đây là công thức cải tiến từ MDRD, tuy nhiên qua nhiều nghiên cứu với các đối tượng suy thận lẫn không suy thận, mức lọc cầu thận ước tính theo CKD-EPI có kết quả như MDRD với MLCT < 60 ml/phút/1,73 m² và chính xác hơn MDRD với MLCT > 60 ml/phút/1,73 m² [78], [80], [91], [140].

Công thức CKD-EPI 2009:

$$\text{MLCT (ml/phút/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(\text{sCr/k}, 1)^\alpha \times \max(\text{sCr/k}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{tuổi}}$$

Nếu là nữ giới: x 1,118

Nếu là người da màu: x 1,159

Trong đó:

sCr: nồng độ creatinine máu (mg/dl)

k: nữ = 0,7; nam = 0,9

α: nữ = -0,329; nam = -0,411

min: số nhỏ nhất của sCr/k hoặc 1

max: số lớn nhất của sCr/k hoặc 1

1.1.3. Các yếu tố nguy cơ gây bệnh thận mạn

1.1.3.1. Các nguyên nhân gây bệnh thận mạn

- Bệnh cầu thận nguyên phát: viêm cầu thận khu trú từng ổ, từng đoạn; viêm cầu thận màng tăng sinh lan tỏa; bệnh cầu thận IgA; viêm cầu thận màng...
- Bệnh cầu thận thứ phát: bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận dạng bột, viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn, bệnh cầu thận do HIV, bệnh mạch thận collagen, bệnh thận tế bào hình liềm, viêm cầu thận màng tăng sinh lan tỏa do HIV, bệnh hệ thống-tự miễn...
- Viêm ống thận kẽ: do thuốc, do dị ứng, do ngộ độc kim loại nặng...
- Bệnh thận do di truyền: bệnh thận đa nang, bệnh nang tủy, hội chứng Alport...
- Bệnh thận do tắc nghẽn: bệnh tiền liệt tuyến, sỏi thận, xơ hóa sau phúc mạc hoặc u sau phúc mạc, bầm sinh...
- Bệnh tim mạch: tăng huyết áp, xơ hóa mạch thận, hẹp mạch thận
- Giảm khối lượng thận
- Thể trọng thấp khi sinh [77], [83], [145].

1.1.3.2. Các yếu tố dịch tễ xã hội

- Lớn tuổi
- Chủng tộc: người Mỹ gốc Phi, người Ấn gốc Mỹ, người sống các bán đảo Tây Ban Nha, Châu Á hoặc Châu Đại Dương.
- Phơi nhiễm với vài hóa chất hoặc điều kiện môi trường.
- Thu nhập thấp hoặc trình độ thấp [77], [83].

1.1.4. Chẩn đoán bệnh thận mạn

1.1.4.1. Lâm sàng

- Phù: từ mức độ nhẹ đến nặng
- Thiếu máu mạn, mức độ nặng dần nếu không được điều trị
- Tăng huyết áp: chiếm khoảng 80%
- Suy tim
- Rối loạn tiêu hóa
- Xuất huyết: có thể ngoài da, chân răng hoặc nội tạng
- Viêm màng ngoài tim

- Ngứa
- Chuột rút
- Hôn mê [20], [145].

1.1.4.2. Cận lâm sàng

Có nhiều xét nghiệm giúp chẩn đoán xác định bệnh thận mạn cũng như giai đoạn bệnh thận mạn như thiếu máu đẳng sắc với kích thước hồng cầu bình thường, kích thước thận giảm (chiều cao < 9 cm trên siêu âm hoặc < 3 đốt sống trên phim thận không chuẩn bị), nhưng chủ yếu vẫn dựa vào nồng độ creatinine máu và hệ số thanh thải creatinine (bảng 1.2 và công thức CKD-EPI) [20], [31], [77], [83].

1.1.5. Các biến chứng của bệnh thận mạn giai đoạn cuối

1.1.5.1. Thiếu máu

Thiếu máu là sự giảm một hoặc nhiều các thành phần tạo nên hồng cầu: hemoglobin, hematocrit, hoặc số lượng hồng cầu. Theo Hội thận học Hoa Kỳ, thiếu máu là khi Hb < 13 g/dl đối với nam và < 12 g/dl đối với nữ. Thiếu máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn đa số là thiếu máu đẳng sắc, hồng cầu bình thường, tập trung chủ yếu vào nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối (khoảng ¾ bệnh nhân) [78].

Có nhiều nguyên nhân gây thiếu máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn như thiếu sắt, axit folic hoặc vitamin B12, xuất huyết tiêu hóa, cường tuyến cận giáp, đời sống hồng cầu giảm, quan trọng nhất là sự giảm tổng hợp erythropoietin- hormone do tổ chức cạnh cầu thận tiết ra có vai trò chuyển nguyên hồng cầu thành hồng cầu trưởng thành trong máu [78], [83], [138].

1.1.5.2. Rối loạn chuyển hóa xương và khoáng chất

Thuật ngữ “rối loạn chuyển hóa xương và khoáng chất” bao gồm những bất thường trong chuyển hóa xương và khoáng chất và/hoặc tình trạng canxi hóa thứ phát các mô ngoài xương do nguyên nhân thận. Loạn dưỡng xương do thận là sự thay đổi cấu trúc xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Nhiều yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng này như thiếu vitamin D, tăng phospho máu, giảm canxi máu, cường tuyến cận giáp thứ phát... Tuy nhiên, nguyên nhân cơ bản vẫn do sự suy giảm chức năng thận.

Sự phát triển của các phương pháp điều trị thay thế thận suy giúp kéo dài đời sống của bệnh nhân bệnh thận mạn, tuy nhiên các biến chứng ít được quan tâm như rối loạn chuyển hóa xương và khoáng chất lại ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân và làm tăng tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Sự thật là tình trạng tăng phospho máu là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng liên quan đến các bệnh lí tim mạch ở nhóm đối tượng này. Cơ chế của nó vẫn chưa được hiểu rõ, nhưng người ta nhận thấy có mối liên quan với cường tuyến cận giáp thứ phát và sự canxi hóa thành mạch [41], [78], [83], [138].

1.1.5.3. Các nguy cơ tim mạch

Các nguy cơ tim mạch có liên quan chặt chẽ với bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Các nguy cơ tim mạch bao gồm tăng huyết áp, đái tháo đường, suy tim, thiếu máu, bệnh mạch vành, mất cân bằng canxi-phospho, canxi hóa thành mạch... Thật ra các nguy cơ tim mạch này không đứng độc lập mà có sự phối hợp nhiều nguy cơ để có thể ảnh hưởng đến tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối [78], [83], [138].

1.1.5.4. Các rối loạn lipid máu

Rối loạn lipid máu là một nguy cơ lớn đối với tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong các bệnh lí tim mạch trong cộng đồng nói chung và nhóm bệnh nhân mắc bệnh thận mạn nói riêng. Các thành phần lipid thay đổi theo tỉ lệ khác nhau, nhưng chủ yếu là tăng cholesterol toàn phần và triglycerit.

Ở bệnh nhân bệnh thận mạn, hoạt động của men lipoprotein lipase và hepatic triglycerit lipase bị giảm. Điều này ảnh hưởng đến sự chuyển hóa các lipoprotein giàu triglycerit và chứa apo-lipoprotein-B bởi gan và các mô ngoại biên, là căn nguyên của chứng vữa xơ động mạch. Tăng cholesterol máu trong hội chứng thận hư gây ra do tăng sản xuất và giảm thoái hóa lipoprotein. Tuy nhiên, sự thay đổi lipid cũng bị ảnh hưởng bởi albumin máu và protein niệu trong việc duy trì áp lực keo. Đây cũng là cơ sở cho việc điều trị [78], [83], [138].

1.1.5.5. Vấn đề liên quan đến dinh dưỡng

Dinh dưỡng là vấn đề quan trọng và thường không được chú trọng ở các bệnh lí mạn tính, trong đó có bệnh thận, trong khi ảnh hưởng của nó lại rất sâu và lâu dài. Ở bệnh nhân bệnh thận mạn, cùng với sự tiến triển qua các giai đoạn bệnh là sự đòi hỏi

thay đổi chế độ dinh dưỡng để phù hợp với các rối loạn chuyển hóa protid, nước, muối, canxi, kali và phospho. Đa số bệnh nhân ít quan tâm đến vấn đề này mặc dù nguồn thức ăn hàng ngày vẫn đảm bảo protit và carbohydrate [83], [115], [138].

1.1.6. Điều trị bệnh thận mạn giai đoạn cuối

Hiện nay có các phương pháp điều trị cơ bản được đặt ra:

1.1.6.1. Điều trị bảo tồn

Điều trị bảo tồn hay còn gọi là điều trị nội khoa, được áp dụng đối với các bệnh nhân bệnh thận mạn tất cả các giai đoạn: từ giai đoạn 1 đến 5, giai đoạn có can thiệp với lọc máu chu kì, hoặc lọc màng bụng, hoặc ghép thận. Riêng đối với bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối (giai đoạn G5), chỉ định trong các trường hợp sau:

- Bệnh nhân đang giai đoạn cấp của bệnh thận mạn với các rối loạn dinh dưỡng, mất cân bằng nước- điện giải, thiếu máu, các biến chứng tim mạch: con tăng huyết áp, phù phổi cấp, hen tim, rối loạn nhịp tim...

- Bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối chuẩn bị điều trị can thiệp với lọc máu chu kì, hoặc lọc màng bụng, hoặc ghép thận.

- Bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối chống chỉ định vĩnh viễn hoặc tạm thời với các phương pháp điều trị thay thế thận suy: suy tim nặng, các bất thường ổ phúc mạc, nhiễm trùng, suy kiệt...

Điều trị bảo tồn bao gồm: giáo dục bệnh nhân bệnh thận mạn, tiết thực, kiểm soát huyết áp và các biến chứng tim mạch khác, điều trị thiếu máu, điều trị suy dinh dưỡng, điều trị các rối loạn nước- điện giải, điều chỉnh rối loạn canxi-phospho máu, tiêm phòng vac-xin viêm gan B... [6], [12], [20].

1.1.6.2. Lọc máu chu kì bằng thận nhân tạo

- Lọc máu chu kì được áp dụng cho hầu hết bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối không kèm các bệnh lí tim mạch nặng, không có các rối loạn đông chảy máu, bệnh nhân bệnh thận mạn kèm các rối loạn chức năng não, tăng K^+ máu không đáp ứng với điều trị bảo tồn, toan máu không đáp ứng với điều trị bảo tồn, hệ số thanh thải creatinine máu $< 15 \text{ ml/phút}/1,73\text{m}^2$... [20], [34], [56], [83], [96].

- Tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả của lọc máu chu kì

- + Tốc độ lọc $\geq 300 \text{ ml/phút}$

- + Dịch lọc máu với hệ thống đệm bằng bicarbonate
- + Nồng độ $\text{Na}^+ \geq 140$ mmol/l, không có chỉ nhiệt tố, vô khuẩn
- + Phải không chế được siêu lọc liên tục
- + Bộ lọc thận có diện tích phù hợp với bệnh nhân, dùng loại màng bán thấm có khả năng dung nạp sinh học, có thấm tính cao.
- + Liều lọc: Kt/V khoảng 1,2- 1,4; PRU $\geq 65\%$ (tỉ lệ giảm ure trước và sau lọc)
- + Thời gian lọc máu hằng tuần: 12- 15 giờ chia làm 3 buổi.
- + Dinh dưỡng tốt, cung cấp protein 1,1 - 1,2 g/kg/ngày
- + Đủ năng lượng: 30-35 kcal/kg/ngày
- + Duy trì tốt huyết áp, không thiếu máu [6], [96], [141].

1.1.6.3. Lọc màng bụng

Lọc màng bụng được chỉ định trong các trường hợp sau:

- Bệnh nhân bệnh thận mạn kèm suy tim nặng.
- Ưu tiên bệnh nhân trẻ tuổi khỏe mạnh, tự phục vụ được bản thân, nhất là trong độ tuổi lao động, không có các dị dạng bẩm sinh hoặc mắc phải ảnh hưởng đến khoang phúc mạc.

1.1.6.4. Ghép thận

Ghép thận được chỉ định đối với tất cả bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối đã lọc máu hoặc sắp lọc máu, với điều kiện bệnh nhân tự nguyện ghép thận và không có chống chỉ định. Do những tiến bộ trong điều trị sau ghép, độ tuổi bệnh nhân ghép hiện nay đã cao hơn rất nhiều.

Một điều đáng lưu ý là cả ba phương pháp trên không áp dụng đơn độc và có thể phối hợp hoặc thay thế nhau trên cùng một bệnh nhân, tùy từng giai đoạn bệnh cụ thể [6], [20], [83], [114].

1.2. LOẠN DƯỠNG XƯƠNG DO THẬN

1.2.1. Định nghĩa loạn dưỡng xương do thận

Loạn dưỡng xương do thận là biến đổi cấu trúc tại mô xương xuất hiện khi bị bệnh thận mạn, do thận không còn vai trò điều hòa canxi-phospho trong máu. Đây là bệnh phổ biến, chiếm tỉ lệ 90-100% bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối [51], [80], [83].

1.2.2. Phân loại loạn dưỡng xương do thận

Dựa theo sự hoạt động của chu chuyển xương, loạn dưỡng xương do thận được chia làm 3 loại (theo mô bệnh học) [21], [80], [107], [140], [142]:

- Nhóm chu chuyển xương cao hoặc bình thường: hay còn được gọi là viêm xương xơ nang (osteitis fibrosa cystica), xuất hiện do cường tuyến cận giáp thứ phát, đặc trưng bởi sự tăng hoạt động của tế bào tạo xương và tế bào hủy xương cộng với sự xơ hóa quanh bề xương. Có nhiều yếu tố gây ra sự tăng hoạt của tuyến cận giáp: sự tích trữ phospho máu, sự giảm canxi máu, giảm nồng độ calcitriol, sự đề kháng của hệ xương, sự thay đổi nội mô... Tất cả các yếu tố này hoặc đơn độc, hoặc phối hợp trong nhiều thời điểm khác nhau của bệnh.

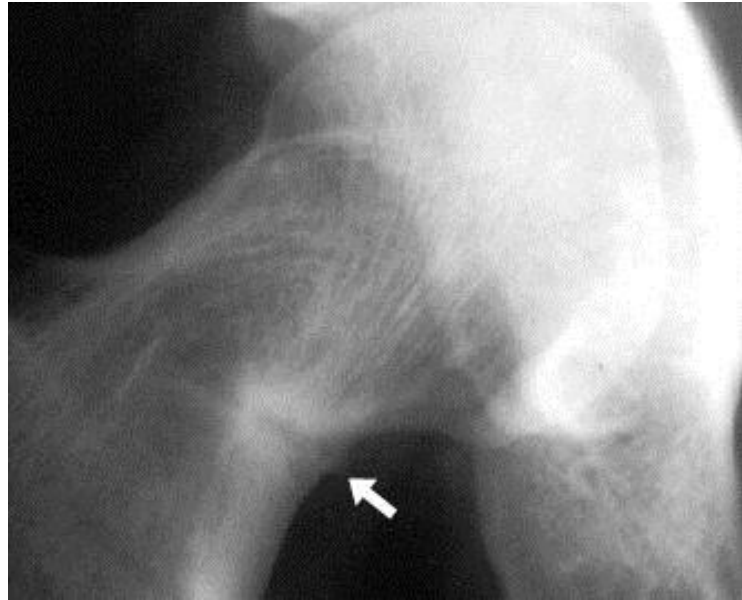


Hình 1.1. Các ổ tiêu xương trên xương trụ và xương bàn ngón tay ở bệnh nhân cường tuyến cận giáp thứ phát [136]

- Nhóm chu chuyển xương thấp, bao gồm:

+ Nhuyễn xương: Nguyên nhân của nhuyễn xương thật ra vẫn chưa được hiểu rõ. Bệnh thường xảy ra trước đây ở các nhóm bệnh điều trị cường tuyến cận giáp thứ phát với các chế phẩm có hàm lượng nhôm hoặc các kim loại nặng khác cao hơn bình thường. Nhôm cũng như các kim loại khác gây ra giảm số lượng tế bào tạo xương và tế bào hủy xương, nhưng lại tăng số lượng nguyên bào xương, ức chế hoạt động của tạo cốt bào, giảm khoáng hóa và tăng tạo thành phần gian bào. Một

số yếu tố khác cũng được xem như nguyên nhân của nhuyễn xương: thiếu hụt 25-hydroxyvitamin D, thiếu 1,25-dihydroxyvitamin D, giảm phospho máu mạn tính, hoặc nhiễm toan chuyển hóa mạn tính [51], [80], [101], [107].



Hình 1.2. Nhuyễn xương [136]

+ Bệnh xương bất sản: là tình trạng thiếu xương hoặc loãng xương thứ phát do giảm chu chuyển xương. Bệnh xương bất sản do việc sử dụng các chế phẩm có hàm lượng canxi cao, hoặc các phức hợp Ca-P, hoặc các phẩm tương tự vitamin D, phẫu thuật cắt tuyến cận giáp... làm ức chế quá trình tiết PTH. Trong bệnh xương bất sản, số lượng tế bào tạo xương rất ít, ít hoặc hầu như không có tình trạng xơ quanh các bè xương (ngược lại với viêm xương xơ nang trong cường tuyến cận giáp thứ phát), và đặc biệt chu chuyển xương giảm thấp [37], [80], [107], [129], [140].

- Rối loạn chu chuyển xương từ thấp đến cao

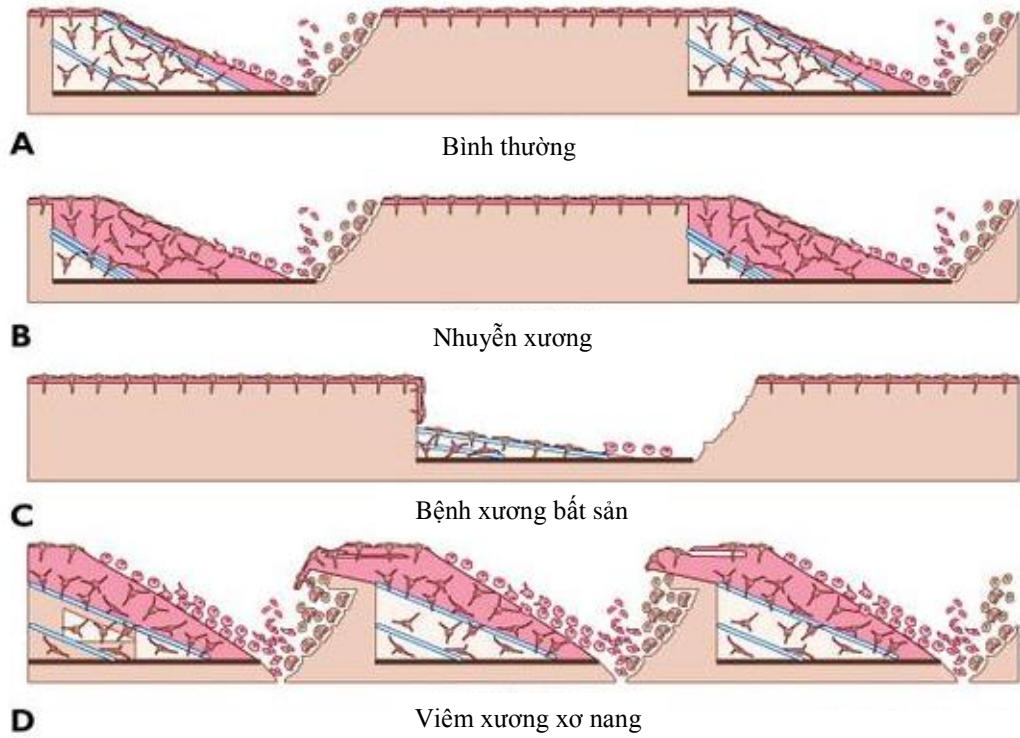
+ Loạn dưỡng xương hỗn hợp do tăng ure máu

+ Canxi hóa mạch máu do tăng ure máu

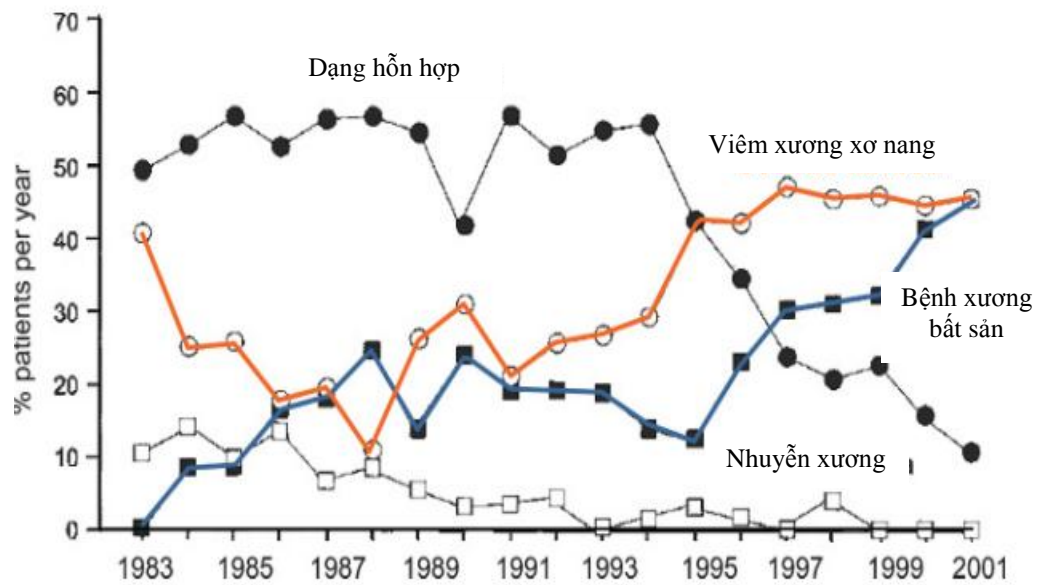
+ Thoái hóa dạng bột β 2-microglobuline liên quan đến lọc máu (bệnh lý này hiện nay vẫn chưa được xác định là một rối loạn chuyển hóa xương)

+ Bệnh xương sau ghép thận

+ Loãng xương: do tuổi, suy sinh dục, corticoid, heparin, nhiễm toan mạn tính, thiếu dưỡng, thiếu vitamin D, các thuốc ức chế calcineurin... [51], [80], [107], [117].



Hình 1.3. Các dạng loạn dưỡng xương do thận [37]



Biểu đồ 1.1. Tỷ lệ các dạng loạn dưỡng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn [37]

1.2.3. Các biểu hiện lâm sàng của loạn dưỡng xương do thận

Các triệu chứng lâm sàng ít khi xuất hiện ở bệnh nhân bệnh thận mức độ nhẹ - trung bình, thường là bệnh thận nặng. Tuy nhiên, các biểu hiện lâm sàng thường xuất hiện sau khi có các rối loạn về sinh hóa và tiến triển chậm, không đặc hiệu, dễ nhầm lẫn các bệnh lí khác.

1.2.3.1. Đau xương, gãy xương và các dị dạng hệ xương

Đau xương thường mơ hồ, không xác định; có thể lan tỏa hoặc khu trú vùng thắt lưng, háng, gối hoặc chi dưới. Đau xương thường tiến triển chậm, không kèm các dấu hiệu thực thể, đôi lúc liên quan đến các gãy vi cấu trúc của xương do chấn thương hoặc không. Mức độ đau nặng thường gặp bệnh xương do ngộ độc nhôm. Dị dạng xương thường gặp ở những trường hợp nhuyễn xương hoặc loãng xương nặng với gù vẹo cột sống, gãy xương sườn tái phát... [57], [137].

1.2.3.2. Bệnh lí cơ

Yếu cơ gần gốc là biểu hiện thường gặp ở bệnh nhân lọc máu, đặc biệt khi nhiễm độc nhôm, cường cận giáp nặng, hoặc nhuyễn xương. Yếu cơ khởi phát từ từ và chủ yếu ở chi dưới [57].

1.2.3.3. Ngứa

Ngứa xuất hiện khoảng 40-90% bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Nó có thể xuất hiện trước khi lọc máu và biến mất sau khi lọc máu thường qui. Tuy nhiên, triệu chứng thường xuất hiện hơn sau khoảng 6 tháng lọc máu và kéo dài sau đó với nhiều mức độ khác nhau.

Cơ chế gây ngứa ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối hiện vẫn chưa được hiểu rõ. Một vài yếu tố liên quan (đơn độc hoặc phối hợp) như cường cận giáp thứ phát, tăng canxi máu, tăng Ca x P, da khô, lắng đọng sắt dưới da, bệnh lí thần kinh ngoại biên, phản ứng dị ứng, tăng nhạy cảm, thiếu sắt, rối loạn chuyển hóa axit béo [57].

1.2.3.4. Canxi hóa mô mềm, canxi hóa khối u và canxi hóa thành mạch

Canxi hóa thành mạch không triệu chứng là thường gặp nhất. Ngoài ra, canxi còn tìm thấy ở mắt, phổi, màng tim... Tình trạng canxi hóa này có liên quan đến cường cận giáp thứ phát hoặc tăng chỉ số Ca x P.

Canxi hóa khối u là một dạng của canxi hóa mô mềm, thường xuất hiện mô mềm cạnh khớp gây hạn chế chức năng khớp. Loại này thường do cường cận giáp nặng, tăng chỉ số Ca x P và liên quan nhóm bệnh lý chu chuyển xương giảm.

Hội chứng canxi thành mạch biểu hiện canxi hóa thành mạch, gây tổn thương da với đau và bầm tím tiến triển đến hoại tử thiếu máu. Nhóm bệnh lý này thường nặng, tiên lượng xấu. Cơ chế bệnh sinh có thể do nhiều yếu tố: cường cận giáp, tăng Ca x P, liệu pháp steroid, liệu pháp vitamin D, nhiễm độc sắt, nhiễm độc nhôm và thiếu hụt protein C [57], [112], [137].

1.2.3.5. Rối loạn thần kinh

Biểu hiện đa dạng: chứng loạn ngôn, nuốt khó, mất trí nhớ, cảm, múa giật, co giật, nhãn mắt... Các triệu chứng này thường liên quan đến sự nhiễm độc nhôm [57].

1.2.4. Chẩn đoán loạn dưỡng xương do thận

Sinh thiết xương hiện vẫn là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định loạn dưỡng xương do thận, tuy nhiên các dấu ấn sinh hóa khác vẫn đóng vai trò quan trọng trong gợi ý chẩn đoán. Tổ chức Thận học Hoa Kỳ (K/DOQI) đã khuyến cáo nên đo nồng độ trong máu của canxi, phospho, vitamin D và PTH khi mức lọc cầu thận < 60 ml/ph/1,73m² (khoảng bệnh thận mạn giai đoạn 3 trở lên) [80], [83].

1.2.4.1. Các dấu ấn sinh học chu chuyển xương

Các bất thường về dấu ấn sinh hóa rất quan trọng giúp chẩn đoán và điều trị các rối loạn xương và khoáng chất. Hơn nữa, đây là một phương pháp không xâm nhập nên có thể chỉ định trên bất kỳ đối tượng bệnh nhân nào. Có 2 loại dấu ấn sinh học chu chuyển xương: sản phẩm phân hủy của collagen (CTX, NTX, pyridinoline...) và không collagen (PTH, phosphatase kiềm, canxi, phospho máu...)

- Các sản phẩm tổng hợp và thoái biến của collagen loại 1 đã được đưa vào nghiên cứu trên bệnh nhân bệnh thận mạn trong vòng gần 20 năm nay như PICP, NTX, CTX, Pyridinoline, Deoxypyridinoline... Tuy nhiên, nhiều kết quả chưa có sự thống nhất nên vẫn chưa được thực hiện một cách thường quy. Đó cũng chính là lý do chúng tôi lựa chọn vấn đề này để nghiên cứu.

- Sự tăng nồng độ PTH và giảm Vitamin D thường xuất hiện từ bệnh thận mạn giai đoạn 3. Trong khi đó, nồng độ canxi và phospho máu bình thường đến bệnh thận giai đoạn cuối. Nồng độ PTH > 500 pg/ml gợi ý viêm xương xơ nang, trong khi đó PTH < 100 pg/ml gợi ý bệnh xương bất sản [112].

- Phosphatase kiềm toàn phần hoặc xương cũng là một dấu ấn sinh học tạo xương có giá trị trong bệnh xương bất sản. Tuy nhiên, nó cũng có thể tăng trong trường hợp nhuyễn xương nặng [36], [110].

- Phối hợp các dấu ấn sinh học chuyển hóa xương khác nhau cũng là một gợi ý, ví dụ: PTH với osteoprotegerin, PTH với phosphatase kiềm xương... Đây là một vấn đề mới đang được nghiên cứu [52], [80], [83], [109].

Khuyến cáo của KDIGO 2012 cho rằng cần xác định nồng độ huyết thanh của canxi, phospho, PTH và phosphatase kiềm ít nhất 1 lần ở bệnh nhân có mức lọc cầu thận < 45 ml/phút/1,73 m² (giai đoạn G3b-G5) để xác định giá trị cơ bản và tiên lượng bệnh [77], [83].

Bảng 1.3. Các dấu ấn sinh hóa của quá trình chu chuyển xương ở bệnh nhân tăng ure máu [59]

<p>1. Chu chuyển xương</p> <p>a. Hormon tuyến cận giáp hoạt động</p> <p>b. Hormon tuyến cận giáp toàn phần</p> <p>2. Quá trình tạo xương</p> <p>a. Phosphatase kiềm toàn phần</p> <p>b. Phosphatase kiềm xương</p> <p>c. Osteocalcin hoặc GLA protein (BGP)</p> <p>d. Carboxy tận cùng propeptide của procollagen loại 1 (PICP)</p> <p>3. Quá trình hủy xương</p> <p>a. Phosphatase axit đề kháng tartrate (TRAP)</p> <p>b. Pyridinoline cross-links (Pyr, Dpyr)</p> <p>c. Telopectide liên kết chéo của collagen loại 1 (ICTP)</p> <p>d. β2-microglobulin (β2M)</p> <p>4. Cytokine và các yếu tố tăng trưởng liên quan đến chu chuyển xương</p> <p>a. IL-1, IL-6, IL-11, TNF-α, TGF-β</p> <p>b. GM-CSF, M-CSF</p> <p>c. Osteoprotegerin (OPG)</p> <p>d. RANK, RANKL</p>
--

Bảng 1.4. Tần suất đề nghị theo dõi nồng độ huyết thanh: canxi, phospho, PTH, phosphatase kiềm và calcidiol ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối [102]

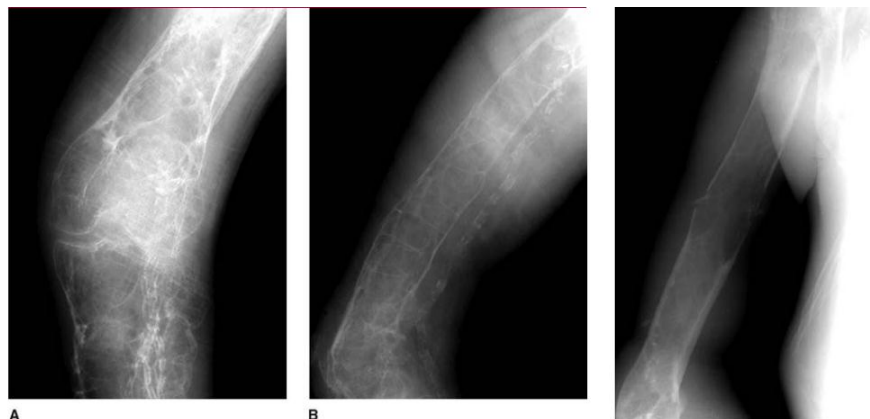
Chất trong huyết thanh	Bệnh thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu/ đang lọc máu/ đã ghép thận
Canxi và phospho	Mỗi 1-3 tháng
PTH và phosphatase kiềm	Mỗi 3-6 tháng
25 (OH)D ₃	Mức cơ bản

Bảng 1.5. Khuyến cáo cần đạt đối với các dấu ấn sinh hóa [78], [83], [140]

Dấu ấn sinh hóa	Giai đoạn bệnh thận mạn	Giá trị
Calcidiol	Tất cả các giai đoạn	30-50 ng/ml
Canxi	Tất cả các giai đoạn	8,4-9,5 mg/dl
Phospho	G3-G4	< 4,6 mg/dl
	G5	< 5,5 mg/dl
PTH	G3	35-70 pg/ml
	G4-5	70- 110 pg/ml
	G5D	150-300 pg/ml (tránh < 100 và > 500)
Ca x P	Tất cả các giai đoạn	< 55 mg ² / dl ²

1.2.4.2. Các xét nghiệm hình ảnh học

- Chụp X- Quang xương: nghi ngờ cường cận giáp thứ phát, nghi ngờ hoặc có nguy cơ gãy xương, canxi hóa mô mềm hoặc thành mạch...



Hình 1.4. Tổn thương xương do cường tuyến cận giáp thứ phát

A. Nhuyễn xương nặng với nhiều nang tiêu xương

B. Canxi hóa động mạch đùi

C. Gãy xương bệnh lý [136].

- Đo mật độ xương: thường được chỉ định ở bệnh nhân bệnh thận mạn có các yếu tố nguy cơ như phụ nữ > 50 tuổi, nam giới > 65 tuổi, dùng kéo dài steroid, có tiền sử gãy xương... Tuy nhiên giá trị của mật độ xương trong việc đánh giá chất lượng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn vẫn chưa được xác định rõ, vì rối loạn xương ở nhóm đối tượng này thường phối hợp nhiều dạng khác nhau. Ngoài ra, độ mạnh của xương không chỉ được quyết định bởi số lượng xương mà còn cả vi cấu trúc của tủy xương và bề xương, sự khoáng hóa, collagen và các vi chấn thương. Các yếu tố này không thể đánh giá được bằng phương pháp DXA. Theo khuyến cáo của KDIGO 2012, không nên sử dụng đo mật độ xương (bằng phương pháp đo độ hấp phụ tia X năng lượng kép) một cách thường qui, kết quả của mật độ xương gây chẩn đoán nhầm do nó chỉ cho biết mật độ xương chứ không phải là chất lượng xương, nên khó dự đoán gãy xương [35], [77], [83], [103].

Lâm sàng	Bình thường	Loãng xương	Nhuễn xương	Bệnh xương bất sản	Cường cận giáp thứ phát
Kết cấu xương:	Khối lượng xương bình thường	KLX thấp	KLX bình thường	Khối lượng xương thấp	KLX bình thường hoặc tăng
	Khoáng hóa nguyên phát bình thường	Khoáng hóa nguyên phát bình thường	Khoáng hóa nguyên phát bất thường	Khoáng hóa thứ phát cao	Khoáng hóa thứ phát giảm
Mật độ xương	1.250 g/cm ²	0.625 g/cm ²	0.625 g/cm ²	0.625 g/cm ²	0.625 g/cm ²
Kết quả	Bình thường		Loãng xương		

Hình 1.5. Giá trị của đo mật độ xương trong chẩn đoán loạn dưỡng xương do thận [100]

- Ngoài ra, còn có một số các xét nghiệm hình ảnh khác giúp chẩn đoán như siêu âm, micro MRI/ CT, đồng vị phóng xạ, đo độ cứng thành mạch (xung vận tốc sóng, đo áp lực mạch)...[109].

1.2.4.3. Sinh thiết xương

Sinh thiết xương là tiêu chuẩn vàng giúp chẩn đoán các dạng loạn dưỡng xương do thận. Do đặc thù của các rối loạn xương và khoáng chất ở bệnh nhân thận mạn thường xuất hiện sớm và trước khi có các triệu chứng bệnh thận mạn nên việc chỉ định sinh thiết xương sớm giúp góp phần nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị bệnh [61], [83], [105], [134], [135].

Bảng 1.6. Chẩn đoán loạn dưỡng xương do thận dựa vào sinh thiết xương [70], [80]

LDXDT	Tăng chu chuyển	Hỗn hợp	Giảm chu chuyển
Chu chuyển xương	Trung bình- Cao	Cao	Thấp
Sự khoáng hóa	Bình thường	Bất thường	Bình thường
Mật độ xương	Thấp- Cao	Thấp- Bình thường	Thấp – Bình thường

Vị trí thích hợp được lựa chọn để sinh thiết xương là 2 cm ở phía sau và 2 cm phía trước trong của xương cánh chậu. Mẫu xương sinh thiết tối thiểu khoảng 4-5 cm đường kính. Hướng dẫn của KDIGO và NKF-KDOQI đã khuyến cáo nên sinh thiết xương trong các trường hợp sau:

- Tăng canxi máu và hạ phospho máu không giải thích được.
- Bệnh nhân bệnh thận mạn có PTH từ 100-500 pg/ml (11,0 -55,0 pmol/l) có tăng canxi máu không giải thích được, đau xương hoặc tăng phosphatase kiềm.
- Không thể chẩn đoán được dạng rối loạn chuyển hóa xương dựa vào kết quả của các dấu ấn sinh hóa.
- Gãy xương hoặc đau xương không giải thích được.
- Gãy xương chưa tìm được nguyên nhân sau chấn thương nhẹ, hoặc nghi có bệnh ác tính...
- Canxi hóa thành mạch tiến triển nặng
- Nghi ngờ quá liều hoặc bị ngộ độc nhôm (tiền sử phơi nhiễm với nhôm, PTH < 100-120pg/ml và xét deferoxamine dương tính) trước khi hóa trị liệu với deferoxamine.
- Trước khi cắt bỏ tuyến cận giáp ở các trường hợp: phơi nhiễm đáng kể với nhôm trước đó, hoặc chưa xác định được cường tuyến cận giáp thứ phát hay tam phát.
- Trước khi điều trị với bisphosphonate ở bệnh nhân bệnh thận mạn nặng, đặc biệt khi nồng độ PTH quá thấp [37], [80], [135].

**Hình 1.6.** Sinh thiết xương ở loạn dưỡng xương do thận

A. Viêm xương xơ nang, B. Nhuyễn xương, C. Bệnh xương do nhôm [100]

Mặc dù tiêu chuẩn sinh thiết xương được xem là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán loạn dưỡng xương do thận, nhưng nó vẫn chỉ cho thấy hình ảnh tổn thương xương vào một thời điểm nhất định, không thể phản ánh quá trình kéo dài của chu chuyển xương, giá thành xét nghiệm rất cao, gây đau cho bệnh nhân và là một xét nghiệm xâm nhập nên không thể chỉ định một cách thường qui. Những nhược điểm này của sinh thiết xương lại là ưu điểm của các dấu ấn sinh hóa của chuyển hóa xương [50], [59].

1.2.5. Loãng xương do thận

Trong khi những bất thường về xương cũng như gãy xương tăng ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối, các yếu tố nguy cơ gây loãng xương theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới trên đối tượng này vẫn chưa được xác định rõ ràng. Kết quả từ các nghiên cứu các tác nhân chống loãng xương chỉ có giá trị ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 1-3. Cũng như vậy, theo khuyến cáo của Hội thận học Hoa Kỳ đã nêu rõ loãng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn là tình trạng bao hàm dạng rối loạn chu chuyển xương khác nhau [83], [100].

1.2.5.1. Sinh bệnh học loãng xương do thận

Loãng xương có thể liên quan đến chu chuyển xương thấp, bình thường hoặc cao; được biểu hiện bởi các bề xương mỏng và mất liên tục, mất cấu trúc xương. Đa số bệnh nhân bệnh thận mạn có bất thường về khoáng hóa và tăng tiền cốt bào- điều này không giống với loãng xương điển hình. Các yếu tố sinh bệnh điển hình của loãng xương bao gồm giảm hormone sinh dục (estrogen), bất động và việc sử dụng corticoid thường được thấy ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Tuy nhiên, các rối loạn sinh hóa liên quan đến loạn dưỡng xương do thận được xem là các yếu tố quyết định: cường tuyến cận giáp, suy tuyến cận giáp, thiếu hụt 25 hydroxyvitamin D và 1,25- dihydroxyvitamin D [80], [83], [84], [100], [117].

1.2.5.2. Chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt

Đối với các bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn nặng, việc đo lường các dấu ấn chu chuyển xương phối hợp với đo mật độ xương bằng tia X năng lượng kép giúp phân biệt loãng xương đơn thuần với các rối loạn xương do thận. Các dấu ấn chu chuyển xương được đề xuất như β -crosslaps, procollagen type 1 N-terminal propeptide (PINP), tartrate-resistant alkaline phosphatase 5b (TRAP 5b)...

Ngoài ra, phương pháp giúp chẩn đoán xác định là sinh thiết xương, giúp phân biệt loãng xương với các bệnh xương khác ở bệnh nhân bệnh thận mạn [40], [84], [100], [107].

1.3. HORMONE TUYẾN CẬN GIÁP- CƯỜNG TUYẾN CẬN GIÁP THỨ PHÁT DO BỆNH THẬN MẠN

1.3.1. Hormone tuyến cận giáp

1.3.1.1. Hormone tuyến cận giáp (PTH): là phân tử gồm 84 axit amin đóng vai trò quan trọng trong điều hòa chuyển hóa canxi. Nó được tiết ra bởi các tế bào trưởng thành của các tuyến cận giáp do sự giảm canxi máu và tăng phospho máu. PTH có thời gian bán hủy ngắn, 2-4 phút, sau đó bị phân hủy thành những mảnh bất hoạt. Nồng độ PTH trung bình ở người bình thường khoảng 10-65 pg/ml. PTH hoạt động chủ yếu ở hai cơ quan: xương và thận.

- Tác dụng của PTH lên tế bào xương rất phức tạp với nhiều cơ chế khác nhau. Nếu PTH tăng tiết kéo dài và liên tục, nó kích thích tế bào hủy xương, tăng hủy xương, dẫn đến tăng nồng độ canxi và phospho máu. PTH tác dụng lên hủy xương thông qua kích thích liên kết RANK-RANKL. Nếu PTH được tiết ngắn hạn và ngắt quãng (< 2h/ngày), nó sẽ có tác dụng tăng tạo xương. Một ví dụ điển hình của tác dụng này là teriparatide- dẫn xuất của PTH sử dụng điều trị loãng xương đã được FDA công nhận năm 2002. Một tác dụng nữa của PTH là tăng cường sự khoáng hóa xương thông qua protein matrix gla [49], [89], [90], [123] .

- Kích thích men 1- α hydroxylase tại thận, tăng sản xuất 1,25 dihydroxyvitamin D. Nó cũng tăng tái hấp thu canxi ở ống lượn xa, giảm bài tiết canxi, và ngược lại đối với phospho. PTH có thể gây giảm tái hấp thu phospho ở ống lượn gần khoảng 85% ở người khỏe mạnh đến 15% ở bệnh nhân lọc máu.

- PTH không tác động trực tiếp lên ruột. Tuy nhiên, nó gián tiếp làm tăng tái hấp thu canxi và phospho tại ruột thông qua kích thích sản xuất men 1,25-dihydroxyvitamin D. Tăng PTH sẽ dẫn đến tăng canxi máu, giảm phospho máu, tăng canxi và phospho niệu.

- Nồng độ canxi máu có ảnh hưởng đến tiết PTH thông qua thụ thể nhạy cảm canxi ở tuyến cận giáp. Gần đây, nhiều nghiên cứu cho thấy phospho cũng tác động trực tiếp đến tuyến cận giáp [17], [49], [50], [86], [128].

1.3.1.2. Điều hòa tổng hợp và bài tiết hormone tuyến cận giáp

Tuyến cận giáp đóng một vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh cân bằng canxi, mà quan trọng hơn là quá trình sinh lý như sự co cơ, đông máu, và hoạt động của xinap thần kinh. Các tuyến phát hiện thay đổi canxi trong máu bằng CaR trên tế bào cận giáp, điều chỉnh sự bài tiết PTH. Về mặt cấu trúc, CaR phù hợp với các thụ thể G-protein điển hình gồm một miền ngoại bào đặc biệt lớn với 612 axit amin, một gốc kỵ nước với 250 axit amin, và một thiết bị đầu cuối carboxyl đuôi bào dài bất thường với 216 axit amin. Nghiên cứu đặc tính sinh hóa và chức năng của CaR đã cung cấp cái nhìn sâu sắc về 3 vùng cấu trúc riêng biệt của thụ thể ảnh hưởng đến biểu hiện và chức năng của nó.

Sự kích hoạt CaR thông qua tăng nồng độ canxi ngoại bào khởi đầu bằng giảm tiết trực tiếp PTH từ các tế bào trưởng thành tuyến cận giáp. Ngược lại, sự bất hoạt của CaR bằng cách giảm nồng độ canxi ngoại bào sẽ kích thích sự bài tiết PTH. Những nghiên cứu gần đây cho thấy tín hiệu từ CaR gây giảm nồng độ PTH mRNA được sản xuất trong các tế bào tuyến cận giáp, cho thấy thêm một cách thức các thụ thể hạn chế nồng độ PTH lưu hành. CaR được điều chỉnh tiêu cực đến sự phát triển của các tế bào tuyến cận giáp dựa trên tăng sản tuyến cận giáp hơn là giảm chức năng CaR, như đã thấy ở bệnh nhân cường cận giáp nặng ở trẻ sơ sinh, hoặc giảm biểu hiện trong u tuyến cận giáp. CaR còn đóng một vai trò trung tâm trong điều hòa canxi chủ yếu thông qua điều hòa bài tiết PTH [17], [43], [90], [94], [123].

1.3.2. Cường tuyến cận giáp thứ phát do bệnh thận mạn

Cường tuyến cận giáp thứ phát là một trong những rối loạn thường gặp của bệnh thận mạn, là hậu quả của sự hạ canxi máu, tăng phospho máu và giảm tổng hợp vitamin D tại thận do giảm nồng độ calcitriol huyết thanh.

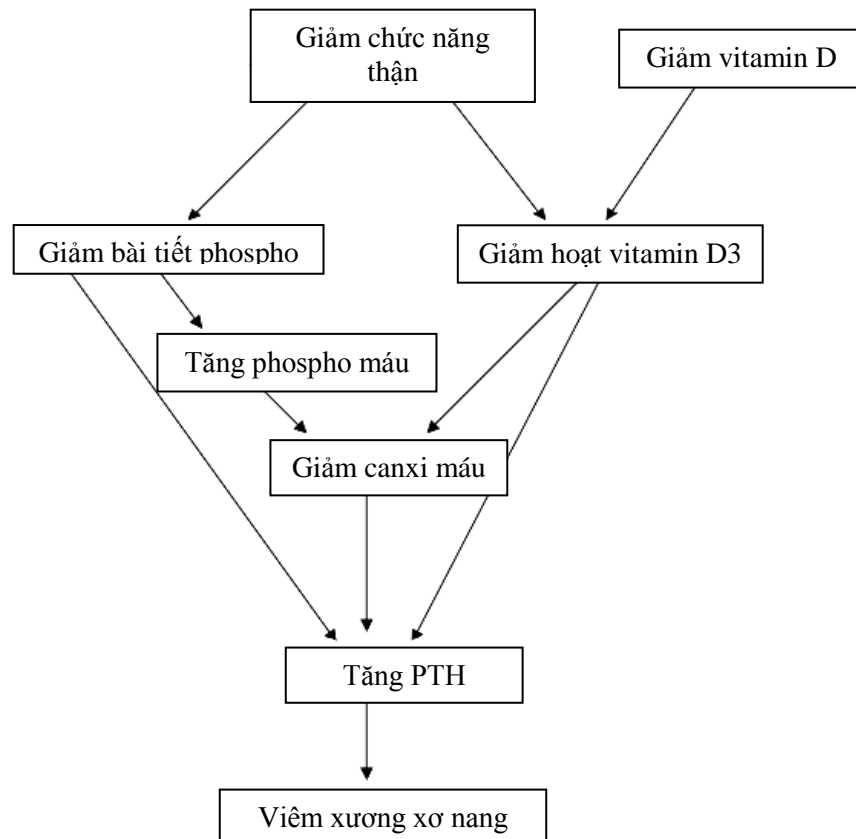
- Hạ canxi máu: hạ canxi máu sẽ kích thích tiết hormone tuyến cận giáp trực tiếp qua bất hoạt thụ thể nhạy cảm canxi ở tế bào tuyến cận giáp (CaR). Hormone tuyến cận giáp sẽ được tiết ra trong vòng vài phút. Nếu tình trạng giảm canxi ngoại bào kéo dài sẽ kích thích tuyến cận giáp tăng sản, là biểu hiện nổi bật của cường tuyến cận giáp.

- Tăng phospho máu: triệu chứng tăng phospho máu chỉ rõ ràng khi mức lọc cầu thận giảm < 40% so với bình thường. Do giảm mức lọc cầu thận, sự giảm bài tiết phospho sẽ dẫn đến giảm canxi tự do trong máu, điều này lại kích thích tăng tiết PTH. Bên cạnh đó, nó cũng làm thận giảm sản xuất calcitriol, từ đó làm giảm hấp thu canxi từ ruột, lại gây giảm canxi máu. Cứ như vậy, nó tạo thành vòng xoắn bệnh lý.

Tăng phospho máu có liên quan đến sự đề kháng tác động của calcitriol tại tuyến cận giáp, gây tăng tiết PTH và cũng gây đề kháng tác động của PTH tại xương. Như vậy, nồng độ phospho máu sẽ quyết định sự bài tiết PTH, không phụ thuộc vào sự thay đổi của nồng độ canxi máu và vitamin D.

- Thiếu hụt vitamin D: Thận là cơ quan trọng yếu sản xuất calcitriol. Chính vì vậy, ở bệnh nhân bệnh thận mạn sẽ có sự giảm sản xuất calcitriol. Calcitriol có thể tác động trực tiếp hoặc gián tiếp lên tuyến thượng thận. Ở bệnh nhân bệnh thận mạn, thụ thể vitamin D (VDR) ở tuyến cận giáp sẽ được điều hòa bởi nồng độ thấp calcitriol. Cơ chế trực tiếp này sẽ tác động gen PTH và tăng tiết PTH.

Việc sử dụng calcitriol làm tăng tác động lên thụ thể vitamin D ở tuyến cận giáp và ức chế tiết PTH. Như vậy, nồng độ calcitriol lưu hành trong máu thấp sẽ kích thích tế bào cận giáp tăng hoạt động. Nói cách khác, sự thiếu hụt calcitriol sẽ tác động gián tiếp làm cường tuyến cận giáp thứ phát ở bệnh nhân bệnh thận mạn [40], [51], [87], [118], [139], [144].



Sơ đồ 1.1. Sinh bệnh học cường cận giáp thứ phát [139]

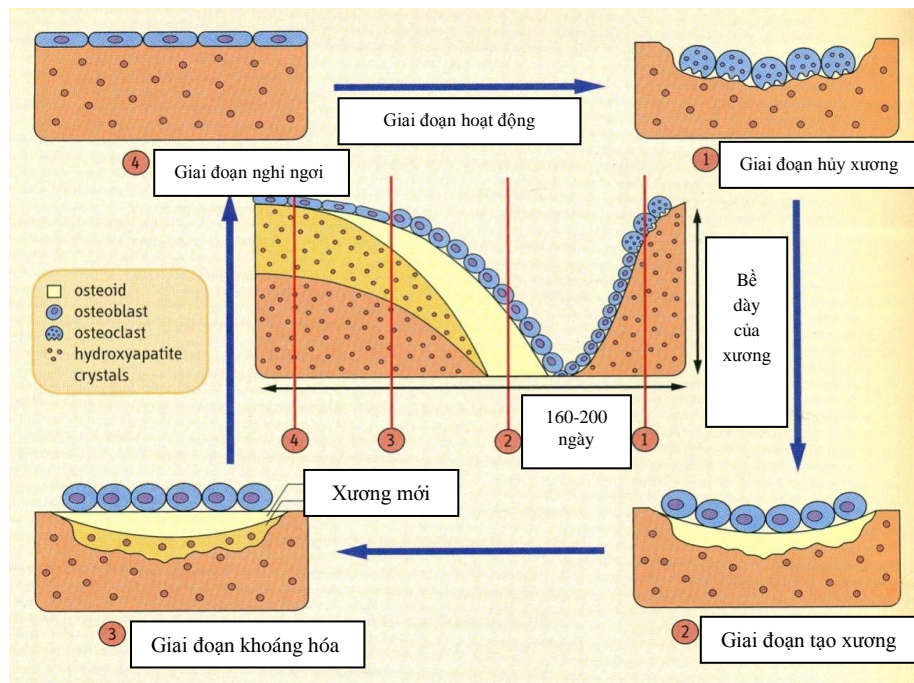
1.4. DẤU ẮN SINH HÓA HỦY XƯƠNG BETA-CROSSLAPS

1.4.1. Quá trình tạo thành và cấu trúc của beta- crosslaps

1.4.1.1. Quá trình tạo thành của beta-crosslaps

Bộ xương người gồm 206 cái xương. Xương được cấu tạo theo dạng lưới với nhiều loại mô khác nhau. Khoảng 70% khối lượng xương là chất vô cơ, còn lại là thành phần hữu cơ. Phần xương vô cơ là một loại phosphate canxi đặc biệt (hydroxyapatite), trong khi phần hữu cơ là collagen 1 (90%) và osteocalcin (khoảng 10%) cùng với các loại protein khác [13], [72].

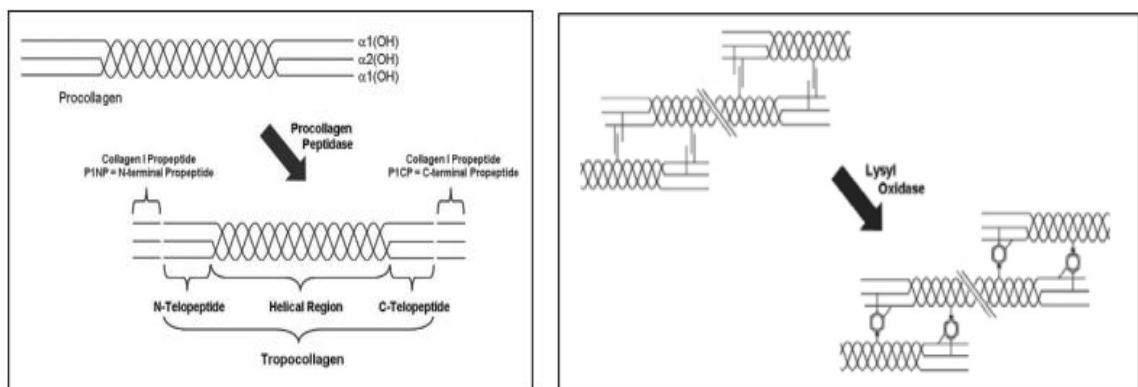
Chu chuyển xương diễn ra qua 4 giai đoạn: khởi động, phân hủy, tạm dừng và tạo xương. Trong giai đoạn khởi động, từ các kích thích của các tế bào xương từ các mô xương bị tổn thương, các tế bào tạo xương tương tác với các tế bào máu để sản sinh ra các tế bào hủy xương. Quá trình này bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố: tại chỗ và toàn thân, bao gồm lực cơ học, nội tiết tố (hormone tuyến cận giáp, tuyến giáp, vitamin D và các sản phẩm chuyển hóa của nó (các dấu ấn hủy xương, các dấu ấn tạo xương), estrogen, androgen, cortisol, calcitonin và nội tiết tố tăng trưởng, các cytokine và các yếu tố tăng trưởng liên quan đến chu chuyển xương (IL 1, IL6, TNF- α , osteoprotegerin, RANK, RANKL...) [28], [59], [60], [88], [146].



Hình 1.7. Chu trình của chu chuyển xương thông thường [60]

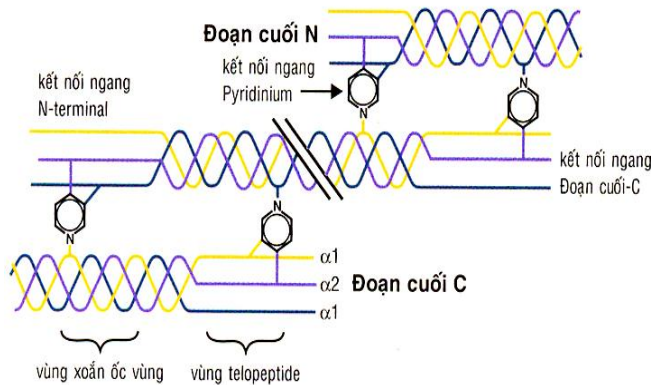
Hiện nay có hơn 28 loại collagen đã được biết, với cấu trúc cơ bản là sự lặp lại trình tự Gly-X-Y để tạo nên chuỗi α . Thành phần chính trong chuỗi α là các axit amin,

mà vị trí X (khoảng 100 lần) thường là proline và vị trí Y (khoảng 100 lần) thường là hydroxyproline. Collagen là chất chính dùng để xác định chức năng sinh học và tính bảo toàn của cấu trúc xương. Các loại collagen khác nhau được phân loại dựa vào cấu trúc, cấu tạo phân tử và chức năng. Thông thường nó được phân thành 2 nhóm chính: collagen loại I, II, III và XI thuộc nhóm collagen mô sợi, các loại collagen còn lại thuộc nhóm không mô sợi. Collagen loại I là collagen quan trọng nhất (chiếm hơn 90%) đối với động vật có vú nói chung và con người nói riêng. Collagen loại I là một chất sợi có trong các khoang vi thể nằm bên trong cấu trúc nhỏ của xương. Nó giúp cải thiện tính chất cơ học, làm tăng tính mềm dẻo và đàn hồi của xương giòn. Ngoài mô xương, collagen loại I còn được tìm thấy ở da, gân, dây chằng, đĩa đệm, giác mạc, động mạch, men răng và các tổ chức hạt. Dưới tác động của procollagen peptidase, các peptide gắn sẽ phóng thích đầu tận cùng của procollagen 1, tạo thành tropocollagen. Tùy thuộc cấu trúc của đầu tận cùng là carboxy- hay amino- mà các telopeptide này sẽ có tên là P1CP hay P1NP. Đây chính là nguồn gốc của các dấu ấn chuyển hóa xương được dùng trên lâm sàng. Các siêu phân tử collagen loại I (còn gọi là tropocollagen) có cấu trúc 3 chuỗi xoắn ốc. Các protein của siêu phân tử này rất giàu amino axit proline và lysine, được hydroxyl hóa một phần và có thể được kết nối ngang với các phân tử kế cận [53], [63], [74], [92], [131].



Hình 1.8. Sự hình thành collagen [99]

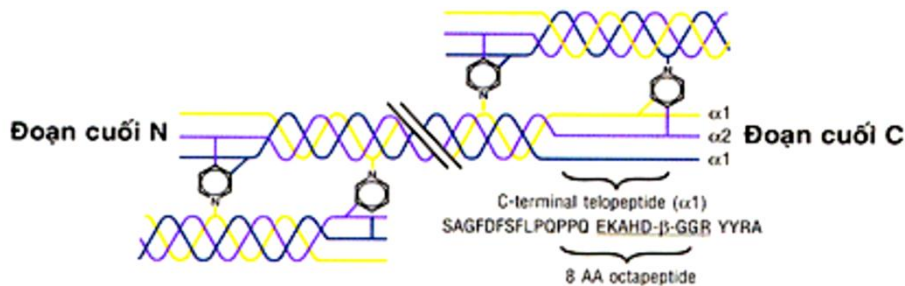
Quá trình phân hủy collagen loại I có sự tham gia của hai loại men: Cathepsin K (hoạt động với pH axit) và Matrix metalloproteinase (MMP- hoạt động với pH trung tính). Quá trình phân hủy sẽ tạo ra nhiều mảnh khác nhau tùy thuộc cấu trúc N hoặc C- telopeptide của collagen. Đối với đầu tận cùng C- telopeptide sẽ là 2 mảnh:



Collagen loại I bao gồm 3 chuỗi polypeptide xoắn ốc (2 x $\alpha 1$ và 1x $\alpha 2$). Chất lỏng của proline được hydroxylat hóa một phần thành hydroxyproline và chất lỏng của lysine thành hydroxylysine. Cuối cùng, các chuỗi phụ chứa nitrogen của các chất lỏng proline và lysine bị cô lại dưới tác động của lysyl oxidase hình thành một vòng pyridinium. Nhờ vậy tạo nên một mạng lưới chặt chẽ giữa các phân tử collagen loại I.

Hình 1.11. Cấu trúc của collagen trưởng thành loại 1 [18]

1.4.1.2. Cấu trúc của beta-crosslaps



Hình 1.12. Cấu trúc của beta-crosslaps [18]

Beta-crosslaps là một phân mảnh của collagen loại 1 với cấu trúc β -isomerized C telopeptide được phát hiện và ứng dụng trên lâm sàng lần đầu tiên năm 1998. Dấu ấn sinh học này được gọi là beta do được đồng phân hóa với phân tử gồm 8 peptide gắn với đầu tận cùng C-telopeptide ở vị trí liên kết chéo: Glu-Lys-Ala-His-beta-Asp-Gly-Gly-Arg [42], [53], [99], [131].

1.4.2. Các chỉ định định lượng beta-crosslaps huyết thanh

Mặc dù còn nhiều vấn đề đang được nghiên cứu về các dấu ấn sinh học của chuyển hóa xương, Tổ chức Loãng xương quốc tế (IOF) cũng đã công nhận beta-crosslaps là một dấu ấn quan trọng được sử dụng trên lâm sàng với độ nhạy (83,8%)

và độ đặc hiệu cao (100%) [42]. Việc định lượng beta- crosslaps huyết thanh được chỉ định trong các trường hợp sau:

- Chẩn đoán: ung thư di căn xương, loãng xương, cường tuyến cận giáp nguyên phát, bệnh lý loạn dưỡng xương do thận
- Tiên lượng: đánh giá tỉ lệ mất xương ở phụ nữ mãn kinh, dự đoán nguy cơ gãy xương.
- Theo dõi: loãng xương, ung thư di căn xương [79], [146].

1.4.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ beta-crosslaps huyết thanh

Beta- crosslaps là một dấu ấn hủy xương nên nồng độ của nó bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, cả chủ quan của cá thể lẫn khách quan. Tuy nhiên, ở đây, chúng tôi muốn nhấn mạnh đến một số yếu tố ảnh hưởng trực tiếp đến kết quả định lượng beta- crosslaps huyết thanh mà chúng ta có thể điều chỉnh được [44], [127], [133].

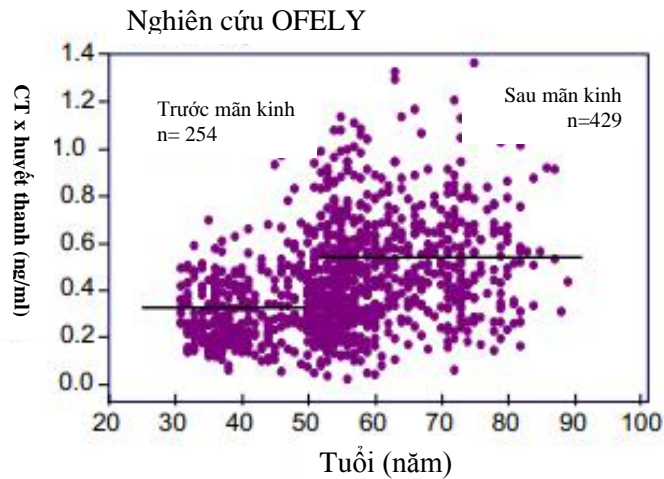
1.4.3.1. Các yếu tố không thể kiểm soát được

Ba yếu tố ảnh hưởng quan trọng là tuổi, giới tính, tình trạng mãn kinh. Đây là những yếu tố không thể can thiệp được, tuy nhiên mỗi nhà sản xuất sẽ có một khoảng tham chiếu giá trị beta- crosslaps thích hợp cho từng đối tượng. Chúng tôi xin đưa ra giới hạn thông thường của beta- crosslaps của hai trung tâm xét nghiệm khác nhau để chúng ta có sự so sánh.

Bảng 1.7. Giá trị bình thường của beta- crosslaps theo độ tuổi và giới [126]

Giới	Độ tuổi	Phòng xét nghiệm y học Mayo (pg/ml)	Roche (ng/ml)	Trung tâm chẩn đoán hóa sinh Barcelona (ng/ml)
Nam	< 18	Chưa được ghi nhận	0,010- 0,854	0,02- 0,58
	18-30	155-873		
	31-50	93-630		
	51-70	35-836		
	> 70	Chưa được ghi nhận		
Nữ	< 18	Chưa được ghi nhận	0,010- 0,573	0,02- 0,58
	Thời kì sinh sản	25-573	0,104- 1,008	
	Mãn kinh	104-1008		

Đối với người bình thường, beta- crosslaps sẽ tăng 2 giai đoạn trong quá trình phát triển. Giai đoạn đầu là trong độ tuổi trưởng thành, khi chu chuyển xương còn cao để phù hợp với quá trình tăng trưởng. Giai đoạn sau là ở độ tuổi trước mãn kinh và mãn kinh đối với phụ nữ; ở nam giới thì hiện vẫn chưa có mốc cụ thể về độ tuổi, tuy nhiên các nghiên cứu tập trung khoảng ≥ 70 tuổi.



Biểu đồ 1.2. Sự thay đổi nồng độ beta- crosslaps huyết thanh ở phụ nữ trước và sau mãn kinh [62]

Bảng 1.8. Nồng độ beta- crosslaps theo nhóm tuổi ở phụ nữ trước mãn kinh và mãn kinh (Nghiên cứu OFELY) [62]

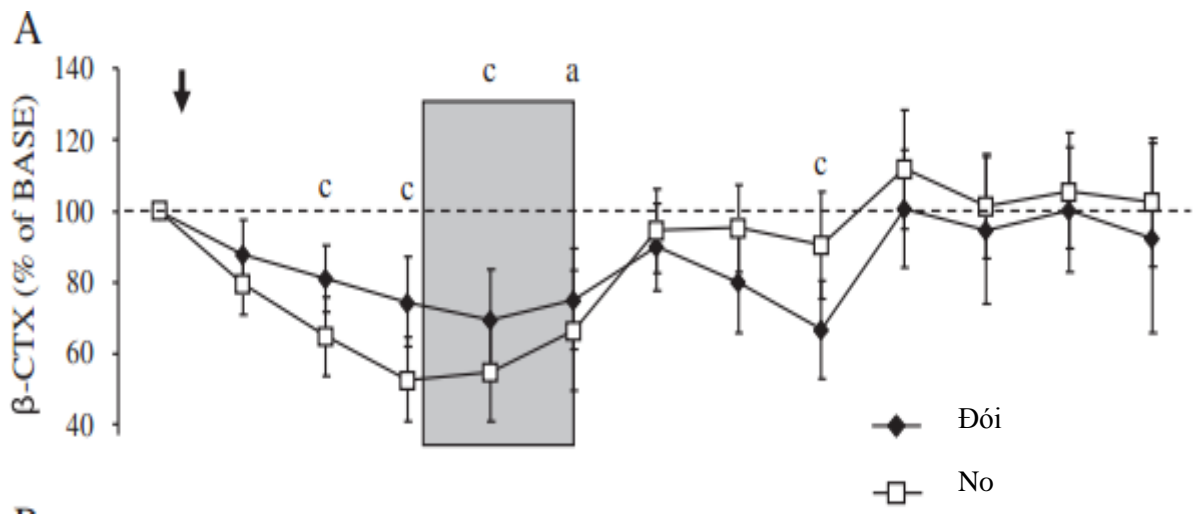
Nhóm	Tuổi (năm)	n	CTx huyết thanh ($\mu\text{g/l}$)
Trước mãn kinh	30-34	52	$0,328 \pm 0,145$
	35-39	98	$0,278 \pm 0,119$
	40-44	53	$0,291 \pm 0,132$
	45-49	34	$0,340 \pm 0,165$
	≥ 50	17	$0,271 \pm 0,144$
	Tất cả	254	$0,299 \pm 0,137$
Sau mãn kinh	45-54	60	$0,528 \pm 0,224$
	55-59	113	$0,582 \pm 0,220$
	60-64	71	$0,573 \pm 0,214$
	65-69	51	$0,539 \pm 0,203$
	70-74	71	$0,525 \pm 0,228$
	75-79	35	$0,562 \pm 0,273$
	≥ 80	28	$0,589 \pm 0,249$
	Tất cả	429	$0,556 \pm 0,226^*$

* $p < 0,0001$

Nghiên cứu OFELY (Os des femmes de Lyon) là nghiên cứu tiền cứu đo beta-crosslaps ở 3 nhóm phụ nữ: 254 phụ nữ trước mãn kinh, 429 phụ nữ mãn kinh và 45 phụ nữ sắp mãn kinh cho thấy nồng độ beta- crosslaps huyết thanh ở phụ nữ trước mãn kinh cao hơn nhóm sắp mãn kinh 39%; tỉ lệ này ở nhóm mãn kinh là 86% [62], [64].

1.4.3.2. Các yếu tố có thể kiểm soát được

- Hoạt động sinh học hằng ngày và trạng thái dinh dưỡng nên được kiểm soát để hạn chế tối đa các tác động của nó. Bình thường, nồng độ beta-crosslaps bắt đầu tăng từ 1 giờ 30 đến 4 giờ 30, cao nhất từ 7-9 giờ, điểm thấp nhất vào lúc 11-15 giờ. Sự thay đổi này còn phụ thuộc nhiều yếu tố: tuổi, giới tính, chủng tộc, tình trạng kinh nguyệt, tình trạng loãng xương, việc sử dụng các thuốc chống hủy xương hoặc canxi...[74], [120], [147], [149].



Biểu đồ 1.3. Ảnh hưởng của trạng thái dinh dưỡng lên beta- crosslaps [132]

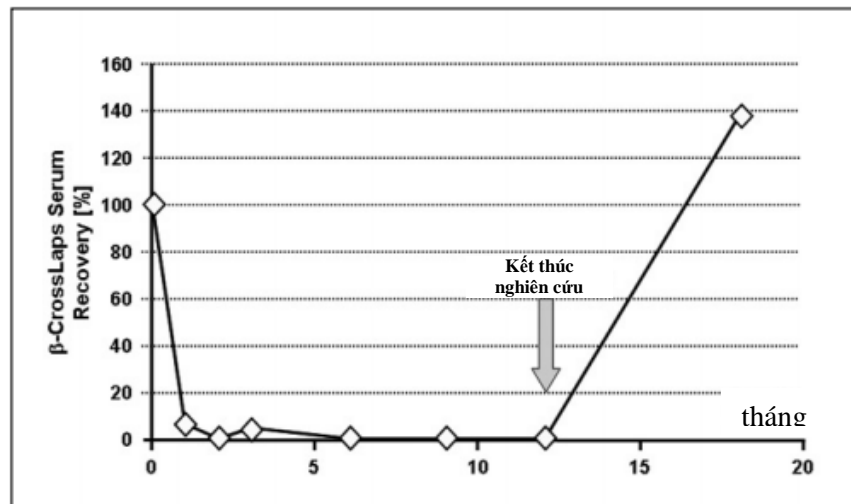
Bảng 1.9. So sánh các dấu ấn chuyển hóa xương ở trạng thái no và đói [75]

Chất chỉ dấu xương	Khác nhau (no-đói) ± SE (%)
Phosphatase kiềm xương	-1,6 ± 1,0
Osteocalcin	-4,1 ± 1,1 ^b
tPINP	-3,8 ± 0,9 ^c
Deoxypyridinoline niệu	-7,5 ± 1,5 ^c
NTX niệu	-7,9 ± 3,7 ^a
Crosslaps niệu	-7,0 ± 2,6 ^b
NTX huyết tương	-8,5 ± 1,7 ^c
B-crosslaps huyết tương	-17,8 ± 2,6 ^c

^ap < 0,05 ; ^bp < 0,01 ; ^cp < 0,001 (paired t-test)

- Các thuốc tác động đến chu chuyển xương

Có rất nhiều nghiên cứu theo dõi sự thay đổi nồng độ beta- crosslaps huyết thanh trong quá trình điều trị, đặc biệt là các nhóm thuốc ức chế quá trình hủy xương như nhóm bisphosphonate. Sự giảm nồng độ dấu ấn sinh học này được ghi nhận sau 3-6 tháng sử dụng thuốc [62], [127].



Biểu đồ 1.4. Thay đổi nồng độ beta- crosslaps huyết thanh dưới tác dụng của bisphosphonate [99]

- Ảnh hưởng của pH máu và nhiệt độ bảo quản mẫu nghiệm:

Nếu cơ sở xét nghiệm gần khoa lâm sàng, nơi chúng ta lấy mẫu nghiệm thì việc bảo quản bệnh phẩm đơn giản hơn, sẽ mất ít thời gian để vận chuyển và bảo quản mẫu bệnh phẩm. Để nghiên cứu sự ảnh hưởng của pH và nhiệt độ đến nồng độ beta- crosslaps, một mẫu bệnh phẩm đã được tách ra thành 6 phần bảo quản ở các pH lần lượt 8,7-6,5-7,0-7,3-7,6-8,0. Sau đó, tiến hành đo nồng độ beta- crosslaps ở các mẫu này. Tiếp theo, mỗi mẫu này sẽ được chia làm 3 phần mẫu được bảo quản ở các nhiệt độ khác nhau: 4⁰C, 21⁰C và 37⁰C được phân tích theo trình tự thời gian: sau 5-10 ngày, sau 2-5 ngày và sau 2 ngày. Kết quả ghi nhận cho thấy: pH và nồng độ beta- crosslaps có tương quan thuận- pH càng thấp thì nồng độ beta- crosslaps đo được càng thấp. Về nhiệt độ: ở 37⁰C, nồng độ beta- crosslaps ít thay đổi sau 2 ngày; ở 4⁰C, nồng độ beta- crosslaps giảm từ 6-36% sau 5 ngày và 8-54% sau 10 ngày. Chính kết quả này, các hãng sản xuất (Roche), đề nghị các mẫu bệnh phẩm phải được quay li tâm ngay sau khi đến phòng xét nghiệm và nên được bảo quản ở pH>8,0, nhiệt độ 4⁰C và không quá 5 ngày [126].

1.4.4. Sự ảnh hưởng của chức năng thận đến nồng độ beta-crosslaps huyết tương

Trong số các dấu ấn chuyên hóa xương, một số được đào thải qua đường niệu, một số được đào thải qua đường tiêu hóa. Beta-crosslaps là một trong những dấu ấn sinh học được đào thải qua đường niệu. Chính vì vậy, chúng ta có thể định lượng nó bằng phân tích huyết tương hoặc nước tiểu. Và cũng vì vậy, nó bị ảnh hưởng bởi chức năng thận.

Bảng 1.10. Ảnh hưởng của chức năng thận đến các dấu ấn chu chuyển xương [119]

Dấu ấn	Ảnh hưởng của thận
Dấu ấn tạo xương	
Osteocalcin	(+)
Phosphatase kiềm xương	(-)
P1NP	(-)
Dấu ấn hủy xương	
Pyridinoline	(+)
Deoxypyridinoline	(+)
NTX	(+)
CTX	(+)
TRACP-5b	(-)
Dấu ấn liên quan đến chất nền xương	
Undercarboxylated osteocalcin	(+)

1.4.4.1. Đối với thận bình thường

Bình thường, màng lọc cầu thận có tính thẩm chọn lọc cao. Tính thẩm chọn lọc của màng phụ thuộc vào 2 yếu tố: kích thước của lỗ lọc và điện tích của thành lỗ lọc. Các chất có trọng lượng phân tử < 15000 daltons có thể qua màng dễ dàng, những chất có trọng lượng phân tử > 80000 daltons không đi qua được màng. Trọng lượng phân tử của beta-crosslaps là 1000-10000 daltons nên nó có thể đi qua màng đáy cầu thận dễ dàng. Hơn nữa, beta-crosslaps được bài xuất chủ yếu qua thận, nên khi chức năng thận còn bảo tồn, dấu ấn này được bài xuất liên tục trong ngày [15], [132], [149]. Điều này duy trì nồng độ beta-crosslaps huyết thanh ổn định ở người khỏe mạnh.

Khi thận bị suy, số lượng nephron còn hoạt động giảm hơn 50%, cấu trúc của cầu thận bị biến đổi. Chức năng bài tiết nước tiểu giảm, giảm thể tích nước tiểu sẽ kéo theo nồng độ beta-crosslaps giảm bài tiết, gây tăng beta-crosslaps huyết thanh. Một yếu tố nữa gây tăng cao nồng độ beta-crosslaps huyết thanh ở nhóm bệnh thận mạn là cường cận giáp thứ phát. Sự rối loạn canxi-phospho máu, với chủ yếu hạ canxi và tăng phospho, kích thích tuyến cận giáp tăng tiết PTH kéo dài. Điều này làm mất cân bằng chu chuyển xương với tăng hủy xương, tăng các sản phẩm của quá trình hủy xương, trong đó có beta-crosslaps. Nhận xét này được thể hiện rõ trong mối tương quan rất có ý nghĩa giữa nồng độ beta-crosslaps và PTH trong rất nhiều nghiên cứu [44], [90], [128].

1.4.4.2. Đối với màng lọc của thận nhân tạo

Ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối có lọc máu chu kỳ, nồng độ creatinine máu cũng như các chất sinh ra do quá trình thoái hóa các mô bị ảnh hưởng chủ yếu bởi quá trình lọc máu. Hiện nay, tùy thuộc tình trạng bệnh nhân và máy lọc, có nhiều kỹ thuật lọc máu khác nhau: thẩm phân máu, siêu lọc, hoặc xen kẽ thẩm phân máu và siêu lọc...

Đối với thẩm phân máu, các phân tử có trọng lượng phân tử < 500 daltons sẽ đi qua tự do và các phân tử có trọng lượng > 2000 daltons thì ngược lại. Những yếu tố này, cùng với chu kỳ bài tiết của beta-crosslaps cao nhất vào buổi sáng và giảm dần đến trưa chiều, làm cho nồng độ beta-crosslaps huyết tương ở nhóm LMCK cao hơn so với nhóm ĐTBK khi lấy cùng thời điểm, đối tượng chọn bệnh tương đương và lấy mẫu máu trước khi lọc [56], [73], [108]. Trong khi đó, kỹ thuật siêu lọc với màng lọc thẩm nước cao- 20-50 lít mỗi giờ- cho phép kéo các chất có trọng lượng phân tử trung bình và cao ra khỏi cơ thể, nên nồng độ của nó sau lọc sẽ thấp hơn so với trước lọc. Nghiên cứu của Alvarez và cộng sự là một ví dụ. Alvarez sử dụng kỹ thuật siêu lọc với màng lọc cellulose triacetate, kết quả cho thấy sau khi lọc máu có sự giảm nồng độ beta- crosslaps khoảng 30% so với trước lọc máu. Nghiên cứu cũng phát hiện trọng lượng phân tử của beta- crosslaps nằm trong khoảng 1000-10000 daltons [32].

1.5. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC VỀ VAI TRÒ CỦA BETA-CROSSLAPS VÀ HORMONE TUYẾN CẬN GIÁP Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI

1.5.1. Các nghiên cứu trong nước

Trong khoảng 5 năm trở lại đây, tại Việt nam, các dấu ấn sinh học chu chuyển xương được quan tâm và đưa vào nghiên cứu trong nhiều đối tượng, chủ yếu là phụ nữ và các đối tượng có nguy cơ loãng xương khác. Hiện tại, chưa có công trình nghiên cứu nào trên nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn được công bố.

Tại Trung tâm Y Khoa Medic Thành phố Hồ Chí Minh, Trần Văn Nam và cộng sự (2009) đã dùng dấu ấn beta-crosslaps huyết thanh để theo dõi ngắn hạn đáp ứng điều trị loãng xương ở 55 phụ nữ mãn kinh. Bệnh nhân được điều trị bằng alendronate 70 mg và định lượng beta- crosslaps huyết thanh trước và sau 3 tháng điều trị. Kết quả cho thấy 96,4% bệnh nhân có beta-crosslaps giảm > 35% so với trước điều trị. Đây là một bằng chứng thuyết phục bệnh nhân chấp nhận điều trị lâu dài [14].

Năm 2013, tác giả Lê Thu Hà và cộng sự tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã tiến hành nghiên cứu cắt ngang 161 bệnh nhân chia làm 2 nhóm: phụ nữ mãn kinh và phụ nữ trẻ tuổi (20-35 tuổi). Nghiên cứu mối liên quan giữa osteocalcin, beta-crosslaps huyết thanh, estradiol huyết thanh và một số yếu tố nguy cơ loãng xương ở phụ nữ mãn kinh. Kết quả cho thấy nồng độ trung bình các dấu ấn hủy xương β -CTX và dấu ấn tạo xương osteocalcin ở nhóm mãn kinh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm phụ nữ trẻ. Có mối liên quan giữa nồng độ dấu ấn sinh học hủy xương β -CTX với nồng độ estradiol huyết thanh ở phụ nữ mãn kinh. Không thấy có mối liên quan giữa nồng độ các dấu ấn sinh học này với mật độ xương ở nhóm mãn kinh [8].

Ngược lại, có rất nhiều nghiên cứu PTH và các dấu ấn sinh học liên quan trên nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn các giai đoạn:

Tác giả Hoàng Bùi Bảo (2005) tiến hành nghiên cứu rối loạn cân bằng canxi-phospho và hormone cận giáp ở bệnh nhân bệnh thận mạn qua các giai đoạn. Kết quả

cho thấy rối loạn canxi- phospho và PTH gặp phổ biến ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Nồng độ hormone tuyến cận giáp tăng dần theo mức độ bệnh thận mạn: giai đoạn 1 là 80,61 pg/ml; giai đoạn 2 là 202,04 pg/ml; giai đoạn 3 là 246,47 pg/ml; giai đoạn 4 là 342,68 pg/ml và ở bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo chu kì là 295,33 pg/ml. Nồng độ PTH máu khác biệt với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,00001$) [4].

Vũ Lê Anh và cộng sự (2010) đã nghiên cứu rối loạn chuyển hóa canxi, phospho và PTH ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn trước lọc máu chu kì. Nghiên cứu cho thấy những rối loạn chuyển hóa khoáng chất xương bao gồm giảm canxi, tăng phospho và PTH xuất hiện từ giai đoạn sớm của bệnh thận mạn. Nghiên cứu này nhấn mạnh vai trò của phospho trong sinh bệnh học của cường tuyến cận giáp thứ phát trong bệnh thận mạn và có thể ứng dụng trong thực hành lâm sàng [2].

Tác giả Nguyễn Thị Kim Thủy- Bệnh viện trung ương quân đội 108- năm 2011 tiến hành nghiên cứu tìm hiểu biến đổi nồng độ canxi, phospho, hormone tuyến cận giáp huyết tương và mối tương quan với tình trạng loãng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ. Kết quả cho thấy nồng độ PTH trong máu tăng ($108,10 \pm 100,08$ pg/dl so với 65 pg/dl; $p < 0,0001$). Nồng độ canxi, phospho máu và chỉ số Ca x P có mối tương quan thuận trung bình với PTH máu ($r = 0,606$; $r = 0,574$; và $r = 0,665$, $p < 0,01$ và $p < 0,001$). Nồng độ PTH huyết tương có tương quan nghịch tương đối chặt với MĐX cổ xương đùi, liên máu chuyển xương đùi, tổng MĐX đùi ($r = - 0,604$; $r = - 0,588$; $r = - 0,621$). Nồng độ PTH máu tương quan nghịch mức độ trung bình với MĐX thắt lưng 1, thắt lưng 4, tổng MĐX cột sống thắt lưng ($r = - 0,42$; $r = - 0,43$; $r = - 0,37$) [26].

1.5.2. Các nghiên cứu nước ngoài

Trên thế giới, việc nghiên cứu các dấu ấn sinh hóa phản ánh chu chuyển xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn các giai đoạn khác nhau đã được áp dụng khoảng hơn 20 năm.

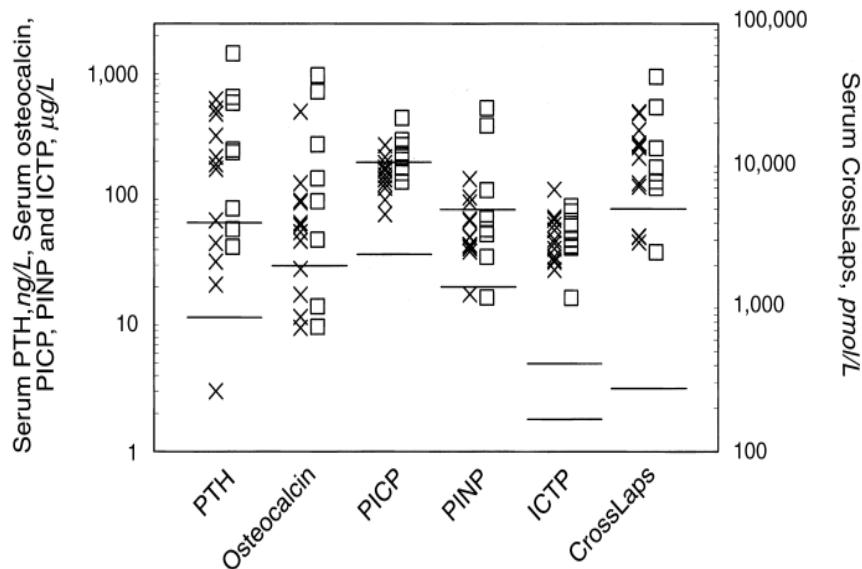
Từ năm 1999, Marianne Rix và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu mật độ xương và các dấu ấn chu chuyển xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu chu kì. Đối tượng nghiên cứu gồm 113 bệnh nhân bệnh thận mạn và 89 bệnh

nhân nhóm chứng. Các đối tượng này được đo mật độ xương bằng phương pháp đo hấp phụ tia X năng lượng kép và các dấu ấn sinh học của chu chuyển xương: osteocalcin, phosphatase kiềm xương, PICP, ICTP, PTH, Ca^{++} , P và vitamin D. Kết quả cho thấy các bệnh nhân này có sự giảm mật độ xương đáng kể ($p < 0,05$) tại cột sống (-6,3%), xương đùi (-12,1%), cẳng tay (-5,7%) và toàn bộ (-4,2%) so với nhóm chứng. Khi phân chia nhóm bệnh theo mức lọc cầu thận cho thấy mật độ xương giảm tương ứng với mức lọc cầu thận giảm ở tất cả các vị trí đo. Tất cả các dấu ấn chu chuyển xương đều tăng ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn nặng, và đều có mối liên quan chặt chẽ với nồng độ PTH ($r = 0,40$ đến $0,92$, $p < 0,01$ đến $p < 0,0001$) [125].

Nghiên cứu thứ hai là của Zupanic và cộng sự được tiến hành 79 bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK và 36 bệnh nhân ghép thận. Tất cả các bệnh nhân đều được định lượng phosphatase kiềm xương, beta-crosslaps huyết thanh và PTH. Kết quả: bệnh nhân ở nhóm LMCK có nồng độ beta-crosslaps huyết thanh cao hơn ($p < 0,0005$), nồng độ PTH cao hơn ($p < 0,001$) và hoạt độ ALP thấp hơn ($p < 0,0005$) có ý nghĩa thống kê so với nhóm ghép thận. Trong cả hai nhóm bệnh nhân, thời gian lọc máu có tương quan thuận với hoạt độ ALP xương (nhóm LMCK: $r = 0,318$ và $p = 0,005$; nhóm ghép thận: $r = 0,488$ và $p = 0,003$) và nồng độ beta-crosslaps huyết thanh (nhóm LMCK: $r = 0,338$ và $p = 0,002$; nhóm ghép thận: $r = 0,365$ và $p = 0,03$). Ngoài ra, có mối tương quan thuận giữa nồng độ PTH và hoạt độ ALP xương, giữa hoạt độ ALP xương với nồng độ beta-crosslaps huyết thanh ở cả hai nhóm nghiên cứu ($p < 0,05$). Ở nhóm LMCK, có mối tương quan thuận giữa nồng độ PTH và beta-crosslaps huyết thanh ($r = 0,323$ và $p = 0,004$) [154].

Nghiên cứu thứ ba được đề cập là của Per Magnusson và cộng sự (2001) nghiên cứu ảnh hưởng của bệnh thận mạn đến chu chuyển xương và phosphatase kiềm xương. Phosphatase kiềm là dấu ấn phản ánh quá trình tạo xương và là một trong những dấu ấn không bị ảnh hưởng bởi chức năng của thận. Nhóm nghiên cứu gồm 20 bệnh nhân bệnh thận mạn: 09 bệnh nhân lọc máu chu kỳ và 11 bệnh nhân lọc màng bụng được đo PTH, osteocalcin, phosphatase kiềm toàn phần, phosphatase

kiềm xương, PINP, PICP, ICTP và beta-crosslaps. Kết quả cho thấy:



Biểu đồ 1.5. Nồng độ PTH, osteocalcin, PICP, PINP, ICTP và crosslaps ở bệnh nhân bệnh thận mạn [98]

Nồng độ trung bình của các dấu ấn sinh học chu chuyển xương tăng ở bệnh nhân bệnh thận mạn với tăng đáng kể là osteocalcin, ICTP và beta-crosslaps (các dấu ấn này thải trừ qua thận). Nồng độ phosphatase kiềm toàn phần tăng có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn so với nhóm chứng ($p < 0,001$) [98].

Nghiên cứu thứ tư được đề cập đến tiến hành năm 2004 do Luisa Alvarez và cộng sự. Alvarez và cộng sự nghiên cứu nồng độ của β -CTx, phosphatase kiềm toàn phần, PINP và PTH ở 14 bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ (10 nam và 4 nữ, độ tuổi trung bình $39 \pm 4,3$) với thời gian trung bình $6 \pm 2,3$ năm, 6 bệnh nhân bệnh thận mạn đã được ghép thận và 20 bệnh nhân khỏe mạnh thuộc nhóm chứng cho thấy nồng độ huyết thanh của các dấu ấn này tăng ở 100% bệnh nhân, cao hơn hẳn so với nhóm chứng và nhóm ghép thận theo bảng 1.11. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Inaba và cộng sự 2005. Cũng cần lưu ý rằng các bệnh nhân lọc máu đều được đo nồng độ β -CTx huyết thanh và đều có kết quả cao hơn giá trị bình thường [32], [76].

Bảng 1.11. Nồng độ các dấu ấn sinh hóa ở 2 nhóm bệnh nhân:
lọc máu, ghép thận so với nhóm chứng [32]

	Nhóm chứng (n = 20)	Nhóm lọc máu (n= 14)	Nhóm ghép thận (n=6)
Protein toàn phần (g/l)	70,3 ± 3,6	72 ± 4,8	65 ± 1
Creatinine (μmol/l)	76,02 ± 9,72	892,84 ± 74,26 ^{**}	167,46 ± 17,68 ^{*,**}
iPTH (pg/ml)	31 ± 2,95	194 ± 41 ^{**}	151 ± 39 ^{*,**}
Phosphatase kiềm TP (U/l)	154 ± 8,6	238 ± 23 ^{**}	176 ± 11
PINP (ng/ml)	38,8 ± 2,2	164 ± 29 ^{**}	74 ± 12 ^{**}
B-CTX (ng/ml)	0,292 ± 0,028	3,440 ± 0,500 ^{**}	0,880 ± 0,110 ^{*,**}

** : p < 0,001 so với nhóm chứng, * : p < 0,01 giữa nhóm lọc máu và ghép thận

Nghiên cứu này còn cho thấy phosphatase kiềm toàn phần là dấu ấn xương duy nhất có mối liên quan chặt chẽ với PTH. PINP lại có mối tương quan với phosphatase kiềm toàn phần và β-CTX nhưng lại không tìm thấy mối tương quan giữa phosphatase kiềm toàn phần với β-CTX [32].

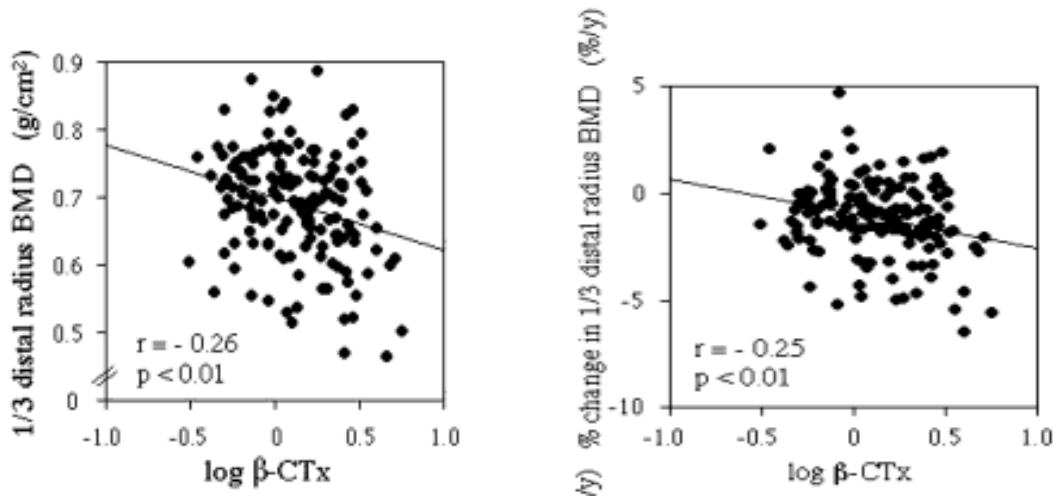
Vai trò của β-CTX trong việc dự đoán tỉ lệ mất xương- nguy cơ gãy xương ở phụ nữ mãn kinh đã được nhiều nghiên cứu chứng minh, được IOF chấp nhận [63], [146]. Tuy nhiên, ở bệnh nhân bệnh thận mạn thì như thế nào?

Nghiên cứu của Okuno và cộng sự 2005 về β-CTX ở bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kì cho thấy nồng độ β-CTX ở nhóm bệnh cao gấp 4 lần nhóm chứng và khoảng 73,8% bệnh nhân có nồng độ β-CTX cao hơn bình thường [121].

β-CTX chỉ là một dấu ấn hủy xương, vậy nó liên quan đến mật độ xương như thế nào? Nghiên cứu của Okuno cũng đã tiến hành đo mật độ xương bằng phương pháp DXA ở 2 thời điểm cách nhau 2 năm. Kết quả ghi nhận mật độ xương tỉ lệ thuận với nồng độ β-CTX với r = - 0,26 và p < 0,01.

Trong vòng 2 năm, tỉ lệ mất xương tại xương quay giảm từ 0,703 ± 0,079 xuống còn 0,688 ± 0,082 g/cm² (p < 0,01) với tỉ lệ mất xương là 1,12 ± 1,73%. Nồng độ β-CTX máu cũng tương quan nghịch với sự thay đổi mật độ xương trong 2 năm tiến hành nghiên cứu (r = - 0,25 và p < 0,01, độ nhạy 41% và độ đặc hiệu 83%). Kết quả

trên cho thấy nồng độ β -CTX máu tăng có liên quan đến tỉ lệ mất xương nhanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ OR = 1,73 (1,24-2,40) [121].



Biểu đồ 1.6. Tương quan giữa β -CTX với mật độ xương [121]

Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Maeno và cộng sự 2005 [97].

Việc sử dụng các dấu ấn hủy xương nói chung và beta- crosslaps nói riêng trong đánh giá đáp ứng điều trị ở bệnh nhân loãng xương đã được chấp nhận vì tính ưu việt của nó: ít tốn kém, dễ tiến hành và quan trọng là thay đổi sớm hơn mật độ xương. Tuy nhiên, đối với nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn, các kết quả nghiên cứu còn trái chiều nhau.

Przedlacki và cộng sự khi nghiên cứu β - CTx trước và sau điều trị với alfacalcidol và canxi ở bệnh nhân bệnh thận mạn cho thấy: sau 6 tháng điều trị, có sự giảm đáng kể β - CTx huyết thanh. Từ đó, tác giả kết luận β - CTx là một dấu ấn hữu ích phản ánh sự thay đổi của quá trình hủy xương sau điều trị ở bệnh nhân loạn dưỡng xương do thận.

Trong một số nghiên cứu, β -CTX được đánh giá ưu việt hơn các dấu ấn hủy xương khác vì hệ số thay đổi thấp (coefficient of variation) và giảm nhiều sau khi điều trị với các thuốc ức chế hủy xương [121]. Nhưng một số nghiên cứu lại có kết quả ngược lại. Điều này có thể một phần do liệu pháp điều trị chống hủy xương ở đối tượng bệnh thận mạn hạn chế hơn rất nhiều so với nhóm bệnh nhân còn lại. Chỉ một số thuốc được chấp nhận như canxi, vitamin D...Nhóm thuốc được xem là ưu

việt trong điều trị loãng xương thông thường là bisphosphonate thì lại rất hạn chế chỉ định ở bệnh nhân bệnh thận mạn do các tác dụng phụ của nó, nếu dùng phải xem xét sự giảm liều. Vấn đề nữa cũng chi phối kết quả nghiên cứu là giai đoạn bệnh thận mạn. Chính những điều này làm hạn chế kết quả đánh giá các dấu ấn hủy xương đối với hiệu quả điều trị [46].

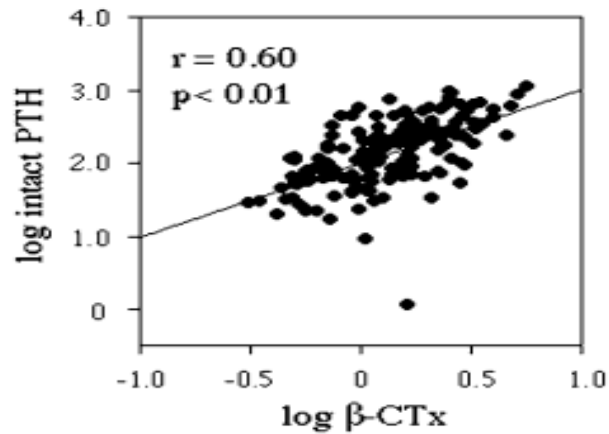
Trong thực tế lâm sàng, việc đánh giá chu chuyển xương của một bệnh nhân, không thể dựa vào một dấu ấn chu chuyển xương, mà thường phối hợp nhiều dấu ấn cùng một lúc để có sự đánh giá khách quan, tìm ra mối tương quan nhằm đưa ra kết luận. Các dấu ấn được lựa chọn nên đại diện cho mỗi nhóm, tức là bao gồm các dấu ấn tạo xương và hủy xương.

Như chúng ta đã biết, tùy theo từng thể loạn dưỡng xương do thận có thể có tình trạng tăng hoặc giảm chu chuyển xương, hoặc phối hợp cả 2 dạng đó. Cụ thể, tăng chu chuyển xương gặp trong viêm xương xơ nang với tình trạng cường tuyến cận giáp thứ phát; chu chuyển xương thấp gặp trong nhuyễn xương, bệnh xương bất sản; và loại phối hợp [80].

Bảng 1.12. Phân loại nồng độ PTH theo các dạng loạn dưỡng xương do thận [106]

Loạn dưỡng xương do thận	Nồng độ PTH (pg/mL)	Chu chuyển xương
Viêm xương xơ nang- Cường tuyến cận giáp	> 200	Cao
Bệnh xương do ngộ độc nhôm	10-500 (hầu hết < 100)	Thấp
Bệnh xương bất sản	100-150	Thấp
Nhuyễn xương	Bình thường hoặc tăng nhẹ	Thấp

Beta-crosslaps được bài tiết qua đường niệu, do đó sự tăng cao của β -CTx ở bệnh nhân bệnh thận mạn một phần được lý giải do sự suy giảm chức năng thận. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Okuno và cộng sự lại cho thấy mối tương quan chặt chẽ giữa β -CTx và PTH (Biểu đồ 1.7). Điều này chỉ ra rằng β -CTx tăng cũng là hậu quả của chu chuyển xương tăng do cường tuyến cận giáp thứ phát. Đây cũng là cơ sở để β -CTx được dùng như một xét nghiệm không xâm nhập trong bệnh loạn dưỡng xương do thận [121].



Biểu đồ 1.7. Tương quan giữa PTH với β -CTX [121].

Mối tương quan thuận giữa β -CTX với PTH cũng được Inaba và cộng sự ghi nhận với $r = 0,561$ và $p < 0,0001$ [76].

Một vấn đề nữa cũng đã được nghiên cứu, đó là quá trình lọc máu chu kỳ có thể ảnh hưởng đến nồng độ beta-crosslaps không? Trong khi lọc máu, các phân tử có trọng lượng phân tử < 500 daltons sẽ đi qua tự do và các phân tử có trọng lượng > 2000 daltons thì ngược lại. Kết quả của Alvarez và cộng sự cho thấy sau khi lọc máu có sự giảm nồng độ beta-crosslaps khoảng 30% so với trước lọc máu. Nghiên cứu cũng phát hiện trọng lượng phân tử của beta-crosslaps nằm trong khoảng 1000-10000 daltons. Điều này đã giải thích cho kết quả trên [32].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành từ tháng 01/2009 đến tháng 06/2014 tại khoa Nội Thận Cơ Xương Khớp và khoa Thận nhân tạo bệnh viện Trung Ương Huế. Chúng tôi tiến hành khảo sát 186 người được chia làm 3 nhóm: nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang điều trị bảo tồn (61 bệnh nhân), nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ (66 bệnh nhân) và nhóm chứng (59 người).

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn đối tượng

2.1.1.1. Phương pháp chọn mẫu

Phương pháp chọn mẫu là chọn mẫu thuận tiện. Nghiên cứu được thực hiện trên các bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối với mức lọc cầu thận $< 15 \text{ ml/phút/1,73m}^2$ đang điều trị Nội trú tại khoa Nội Thận – Cơ xương khớp và Khoa Thận nhân tạo Bệnh viện Trung Ương Huế.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối điều trị bảo tồn

- Bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối với mức lọc cầu thận $< 15 \text{ ml/phút/1,73m}^2$.
- Nguyên nhân bệnh thận mạn: viêm cầu thận mạn và viêm thận bể thận mạn
- Chưa được điều trị bằng các phương pháp thay thế thận suy: lọc máu chu kỳ, hoặc lọc màng bụng, hoặc ghép thận.
- Không sử dụng bất kỳ chế phẩm thuốc có ảnh hưởng đến chu chuyển xương: canxi, vitamin D, các thuốc điều trị loãng xương (bisphosphonate, raloxifene...) corticoid, insulin ít nhất trong vòng 1 tháng trước khi chọn bệnh làm xét nghiệm.
- Tiền sử không có các bệnh lý ảnh hưởng chu chuyển xương như bệnh lý xương khớp, bệnh lý gan mật, cường tuyến cận giáp, bệnh lý ống tiêu hóa, bất động kéo dài, bệnh hệ thống, thiếu máu không do bệnh thận hoặc các bệnh máu khác.
- Tuổi trưởng thành ≥ 18 tuổi
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.1.3. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ

- Bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối với mức lọc cầu thận $< 15 \text{ ml/phút/1,73m}^2$.
- Nguyên nhân bệnh thận mạn: viêm cầu thận mạn và viêm thận bể thận mạn

- Không sử dụng bất kì chế phẩm thuốc có ảnh hưởng đến chu chuyển xương: canxi, vitamin D, các thuốc điều trị loãng xương (bisphosphonate, raloxifene...) corticoid, insulin ít nhất trong vòng 1 tháng trước khi chọn bệnh làm xét nghiệm.

- Tiền sử không có các bệnh lí ảnh hưởng chu chuyển xương như bệnh lí xương khớp, bệnh lí gan mật, cường tuyến cận giáp, bệnh lí ống tiêu hóa, bất động kéo dài, bệnh hệ thống, thiếu máu không do bệnh thận hoặc các bệnh máu khác.

- Điều trị thay thế thận suy bằng lọc máu chu kì từ 6 tháng trở lên.

- Chưa từng ghép thận.

- Tuổi trưởng thành ≥ 18 tuổi

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.1.4. Tiêu chuẩn chọn nhóm chúng

- Là những người khỏe mạnh đến kiểm tra sức khỏe tại khoa Khám bệnh.

- Không có tiền sử mắc các bệnh thận, bệnh lí cơ xương khớp, bệnh gan mật, bệnh lí tuyến cận giáp và các bệnh nội tiết- chuyển hóa khác.

- Không hút thuốc lá, không nghiện bia rượu

- Không sử dụng bất kì chế phẩm thuốc có ảnh hưởng đến chu chuyển xương: canxi, phospho, vitamin D, các thuốc điều trị loãng xương (bisphosphonate, raloxifene...) ít nhất trong vòng 1 tháng làm xét nghiệm [119].

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.1.5. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng

- Bệnh nhân suy thận cấp

- Bệnh nhân có các bệnh lí gan mật, bệnh cơ xương khớp, bệnh nội tiết- chuyển hóa.

- Bệnh nhân sử dụng các chế phẩm ảnh hưởng đến chu chuyển xương trong vòng 1 tháng trở lại đây.

- Bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối với các bệnh lí gan mật, men gan tăng.

- Ung thư di căn xương.

- Phụ nữ cắt buồng trứng, tử cung, mãn kinh nhân tạo, mắc các bệnh lí tử cung - buồng trứng.

- Đang trong tình trạng viêm hoặc nhiễm trùng, bệnh nhân đã truyền máu.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu là nghiên cứu mô tả cắt ngang so sánh có đối chứng

2.2.2. Phương tiện nghiên cứu

- Máy xét nghiệm sinh hóa máu: máy Olympus AU640, máy Cobas 6000 tại khoa Sinh hóa Bệnh viện Trung ương Huế.

- Thước đo chiều cao
- Cân bàn: hiệu Tanita Việt Nam
- Máy đo huyết áp: đồng hồ hiệu ALPK2 Nhật Bản

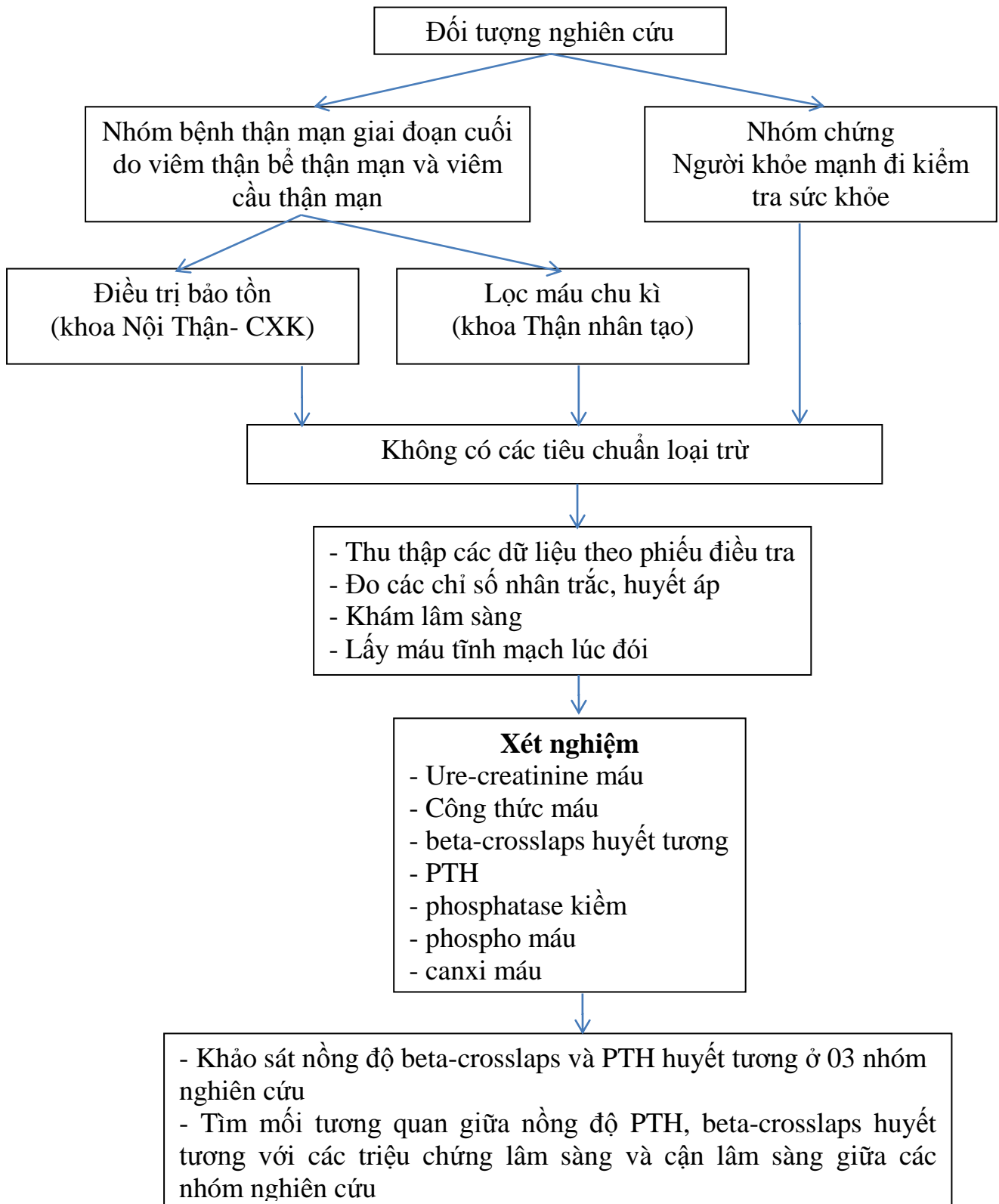


Hình 2.1. Máy xét nghiệm Cobas 6000



Hình 2.2. Máy xét nghiệm AU640

2.2.3. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

2.2.4. Các biến số lâm sàng

Mỗi đối tượng tham gia nghiên cứu được thu thập số liệu bằng mỗi phiếu nghiên cứu: tên, giới, năm sinh, nghề nghiệp, địa chỉ, các dấu hiệu lâm sàng...

2.2.4.1. Chiều cao, cân nặng, chỉ số khối cơ thể (BMI)

Đo chiều cao: sử dụng thước gắn vào tường. Bệnh nhân đứng thẳng, mặt nhìn về phía trước, chân không mang dép, hai đầu gối khép sát nhau, hai gót chân sát vào tường và mặt đất. Đo chiều cao chính xác đến 0,5 cm.

Đo cân nặng: sử dụng bàn cân hiệu Tanita Việt Nam đã được hiệu chỉnh với các cân khác. Bệnh nhân mặc quần áo nhẹ, không đội mũ, không mang các vật nặng khác. Đo cân nặng chính xác đến 0,5 kg.

Đơn vị biểu thị: Chiều cao: cm; cân nặng: kg.

Chỉ số khối cơ thể (BMI): cân nặng (kg)/ (chiều cao)² (m²) [116], [151].

2.2.4.2. Tình trạng kinh nguyệt của bệnh nhân nữ

- Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ: phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ với chu kỳ kinh nguyệt khoảng 21- 45 ngày, không mắc các bệnh lý tử cung- buồng trứng ảnh hưởng đến chu kỳ kinh nguyệt.

- Trước mãn kinh: hay còn gọi là “quanh mãn kinh”, là thời điểm vài năm trước khi xuất hiện mãn kinh thực sự. Trong giai đoạn này, bệnh nhân có thể có các rối loạn kinh nguyệt, thay đổi tính tình, có sự sụt giảm nồng độ estrogen.

- Mãn kinh: là sự kết thúc vĩnh viễn kinh nguyệt và khả năng sinh sản, được xác định là xảy ra trong 12 tháng liên tiếp sau khi thời kỳ kinh nguyệt cuối cùng và không do một nguyên nhân sinh lý hay bệnh lý nào khác ngoại trừ do bệnh thận mạn [113], [150].

- Chẩn đoán tình trạng mãn kinh: chẩn đoán mãn kinh là chẩn đoán hồi cứu. Một số bệnh nhân không nhớ rõ thời gian bắt đầu mãn kinh. Do đó, chúng tôi chỉ chọn những bệnh nhân có thời gian mãn kinh từ 2 năm trở lên để tránh chẩn đoán nhầm với các trường hợp tiền mãn kinh.

2.2.4.3. Thời gian phát hiện bệnh

Thời điểm bệnh nhân phát hiện bệnh thận mạn chính là thời điểm lần đầu tiên bệnh nhân được phát hiện bệnh thận mạn. Đây cũng là một thông số hồi cứu. Do đó,

chúng tôi qui định:

Thời gian phát hiện bệnh thận mạn (tháng) = (tháng điều tra nghiên cứu, năm 2014) - (tháng, năm phát hiện bệnh thận mạn).

2.2.4.4. Thời gian lọc máu chu kì

Tất cả bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kì đều là bệnh nhân điều trị nội trú lại khoa Thận nhân tạo. Chính vì vậy, thời điểm bắt đầu lọc máu được bộ phận Hành Chính của Khoa lưu lại cụ thể.

Thời gian lọc máu (tháng) = (tháng điều tra nghiên cứu, năm 2014) - (tháng, năm bắt đầu lọc máu chu kì)

2.2.4.5. Phương pháp lọc máu chu kì bằng thận nhân tạo

- Chuẩn bị bệnh nhân: Bệnh nhân được giải thích và cung cấp những thông tin cần thiết của quá trình lọc máu. Bệnh nhân làm fistule và lên kế hoạch phẫu thuật trước khi lọc máu từ 3-6 tháng. Tiêm phòng vaccine viêm gan B.

- Thời gian lọc: 09 giờ hằng tuần chia làm 3 buổi

- Máy lọc- màng lọc: Máy lọc Dialog và màng lọc của nhà sản xuất BBraun-Cộng hòa Liên bang Đức. Màng lọc sợi rỗng Diacap Ultra với chất liệu sợi màng bằng polysulfone.

- Kỹ thuật lọc: phương pháp thẩm phân máu hoạt động theo cơ chế khuếch tán. Dịch lọc với chất đệm là bicarbonate [20], [34], [56].

2.2.4.6. Đo huyết áp

- Bệnh nhân được nghỉ 5-10 phút trước khi đo, tư thế ngồi tay ngang mặt bàn, đo tối thiểu 2 lần, cách nhau 2 phút, lấy trị số trung bình. Huyết áp được đo bằng máy đo đồng hồ hiệu Yamasu của Nhật Bản đã được hiệu chỉnh với máy đo thủy ngân. Máy đo huyết áp có chiều rộng của băng quấn bằng 2/3 chiều dài cánh tay, chiều dài túi hơi ít nhất phải quấn hết 2/3 chu vi cánh tay, băng được quấn trên nếp gấp khuỷu tay khoảng 2,5 cm. Khi đo bơm nhanh thêm 30 mmHg trên mức áp lực đủ làm mất mạch quay và xả hơi với tốc độ trung bình 2-3 mmHg. Đo bằng phương pháp nghe. Huyết áp được đo cả 02 tay và chọn trị số cao hơn.

Huyết áp tâm thu được chọn khi xuất hiện tiếng đập thứ nhất nghe được trong khi đo. Huyết áp tâm trương là áp lực khi các tiếng đập biến mất.

- Đơn vị biểu thị huyết áp: mmHg
- Thời điểm đo huyết áp: bệnh nhân phải được nghỉ ngơi, không hoạt động mạnh hoặc tắm ít nhất 15 phút, không hút thuốc lá, hoặc sử dụng các thuốc kích thích giao cảm.
- + Nhóm điều trị bảo tồn: đo huyết áp khi sau khi thăm khám bệnh nhân lần đầu, khi bệnh nhân chưa được sử dụng các thuốc hạ huyết áp.
- + Nhóm lọc máu chu kì: đo huyết áp trước thời điểm bệnh nhân lọc máu chu kì.
- Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng huyết áp:

Bảng 2.1. Phân độ tăng huyết áp theo ESH/ESC 2013 [55]

Phân độ THA	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)
Tối ưu	< 120	< 80
Bình thường	120- 129	80-84
Bình thường cao	130-139	85-89
Tăng huyết áp độ 1	140-159	90-99
Tăng huyết áp độ 2	160-179	100-109
Tăng huyết áp độ 3	≥ 180	≥ 110
Tăng huyết áp tâm thu đơn độc	≥ 140	< 90

Bệnh nhân được chẩn đoán tăng huyết áp khi HATT ≥ 140 và/hoặc HATTr ≥ 90 mmHg [10], [55].

2.2.5. Các biến số cận lâm sàng

2.2.5.1. Quy định thời điểm lấy máu tĩnh mạch

- Quy định chung: lấy máu trước 9 giờ sáng, khi bệnh nhân chưa ăn sáng và sau 8 tiếng nhịn đói, bệnh nhân không được sử dụng các chất ảnh hưởng đến đường huyết trong vòng ít nhất 8 tiếng.

- Riêng nhóm bệnh thận mạn lọc máu chu kì: lấy máu trước mỗi phiên lọc máu và tất cả bệnh nhân đều lấy máu vào phiên lọc đầu tiên của buổi sáng [126], [132].

2.2.5.2. Chẩn đoán xác định bệnh thận mạn

- Định lượng ure máu, creatinine máu tại khoa Hóa Sinh bệnh viện Trung ương Huế.
- Xác định hệ số thanh thải creatinine nội sinh (mức lọc cầu thận) bằng công thức CKD-EPI

$$\text{MLCT (ml/phút/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(\text{sCr/k}, 1)^\alpha \times \max(\text{sCr/k}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{tuổi}}$$

Nếu là nữ giới : x 1,118

Nếu là người da màu: x 1,159

Trong đó:

sCr: nồng độ creatinine máu (mg/dl)

k: nữ= 0,7; nam= 0,9

α : nữ= -0,329; nam= -0,411

min: số nhỏ nhất của sCr/k hoặc 1

max: số lớn nhất của sCr/k hoặc 1

Đổi đơn vị của creatinine máu: $\mu\text{mol/l} \times 0,0113 = \text{mg/dl}$

Tuổi: tính theo năm.

Bảng 2.2. Phân độ giai đoạn bệnh thận mạn theo Hội thận học Hoa Kỳ 2012 [83]

Giai đoạn	Mức lọc cầu thận (ml/phút/1,73 m ²)	Mô tả
G1	≥ 90	Bình thường hoặc cao
G2	60-89	Giảm nhẹ
G3a	45-59	Giảm nhẹ- trung bình
G3b	30-44	Giảm trung bình-nặng
G4	15-29	Giảm nặng
G5	< 15	Suy thận

Bệnh thận mạn giai đoạn cuối khi mức lọc cầu thận < 15 ml/phút/1,73 m²

2.2.5.3. Chẩn đoán thiếu máu

Chẩn đoán thiếu máu chủ yếu dựa vào nồng độ Hemoglobin (Hb)

Theo KDIGO 2012, thiếu máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn là người lớn hoặc trẻ em > 15 tuổi khi Hb < 13 g/dl đối với nam và < 12 g/dl đối với nữ [77], [78], [82], [83].

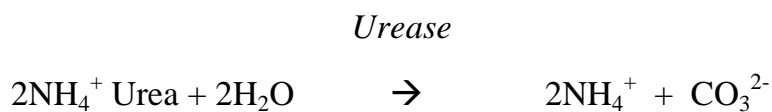
2.2.5.4. Phương pháp xét nghiệm ure máu

- Công cụ thực hiện: máy Olympus AU640

- Mẫu máu: lấy máu tĩnh mạch lúc đói, khoảng 2 ml có chống đông bằng Heparin Lithium.

- Nguyên lý phản ứng: dùng phương pháp động học (UV) dùng enzyme. Sự chuyển $\text{NADH} \longrightarrow \text{NAD}^+$ làm giảm mật độ quang. Sự giảm này tỉ lệ thuận với nồng độ ure trong máu.

- Nguyên tắc phản ứng:



GLDH



Thuốc thử:

Tris buffer	100 mmol/l	2- Oxoglutrarte	$\geq 9.8 \text{ mmol/l}$
NADH	$\geq 0.26 \text{ mmol/l}$	Urease	$\geq 17.76 \text{ kU/L}$
Tetra – Sodium diphosphate	10 mmol/l	ADP	$\geq 2.6 \text{ mmol/l}$
EDTA	2.65 mmol/l	GLDH	$\geq 0.16 \text{ kU/L}$

- Giá trị tham khảo: Người lớn: 2,8-7,2 mmol/l [47].

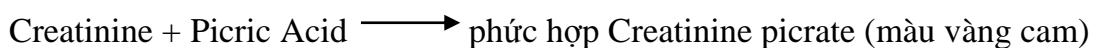
2.2.5.5. Phương pháp xét nghiệm creatinine máu

- Công cụ thực hiện: máy Olympus AU640

- Mẫu máu: lấy khoảng 2 ml huyết thanh chống đông bằng EDTA hoặc heparin, không dùng mẫu có mỡ nhiều.

- Nguyên lý phản ứng: Creatinine tạo nên một hợp chất màu vàng cam với acid picric trong môi trường kiềm. Sự hấp thụ màu được đo ở bước sóng 520/800 nm, cường độ màu tỉ lệ với nồng độ creatinine trong mẫu.

- Nguyên tắc phản ứng:



- Thuốc thử : có sẵn để dùng theo KIT, lưu trữ ở nhiệt độ 2- 8 °C

Immidazole đệm (pH 6.7)	0.1 mol/L	AMP	5 mmol/L
Hexokinase (HK)	≥ 2.5 kU/L	Diadenosine-pentaphosphate	10 μ mol/L
NADP	2 mmol/L	EDTA	2.0mmol/L
G6P-DH	≥ 1.5 kU/L	Glucose	20 mmol/L
ADP	2 mmol/L	Creatinine phosphate	30 mmol/L
Mg-acetate	10mmol/L	N-Acetylcysteine	20 mmol/L
Antibody to CK-M-subunit	[47]		

Bảng 2.3. Giá trị tham chiếu của creatinine máu [47]

Loại mẫu	Đối tượng	Giá trị
Huyết tương	Nam < 50 tuổi	74 -110 μ mol/L
	Nam > 50 tuổi	72 -127 μ mol/L
	Nữ	58 -96 μ mol/L

2.2.5.6. Phương pháp định lượng beta- crosslaps máu

- Công cụ thực hiện: máy Cobas 6000
- Mẫu máu: lấy khoảng 2 ml máu buổi sáng khi bệnh nhân đang nhịn đói, huyết thanh có heparin/ EDTA/ sodium citrate...
- Bảo quản:
 - > 25⁰C trong 24 giờ
 - 2-8 ⁰C trong 3 ngày
 - < -20⁰C trong 90 ngày
- Thuốc thử:
 - + Hóa chất gồm 3 lọ
 - M (lọ nắp trắng): 6,5 ml vi hạt phủ Streptavidin 0,72 mg/ml
 - R1 (lọ nắp xám): 10 ml kháng thể kháng đơn dòng kháng β -crosslaps (từ chuột) được gắn Biotin 1,5 mg/l
 - R2 (lọ nắp đen): 17 ml kháng thể kháng đơn dòng kháng β -crosslaps (từ chuột) được gắn Ruthenium 2,5 mg/l
 - + Bảo quản nhiệt độ tốt nhất từ 2-8⁰ C
 - Không mở nắp, bảo quản 2-8⁰ C dùng được đến hết hạn sử dụng.

Sau khi mở nắp, bảo quản 2-8 °C dùng được trong 12 tuần (chú ý: đóng mở nắp bằng tay trước và khi sử dụng).

- Nguyên lý: mẫu được tiến hành đo dựa vào nguyên lý miễn dịch điện hóa phát quang theo nguyên tắc Sandwich. Tổng quá trình đo khoảng 18 phút.

- Tiến hành: Hóa chất đã được chuẩn và kiểm tra đạt,

Mẫu thử đã được tách cúp và dán Barcode

Chọn Workplace → Test Selection → Sample ID → nhập Barcode → chọn Test → Save → Start 2 lần.

- Giới hạn đo: 0,010-6,00 ng/mL or 10-6000 pg/mL

- Giá trị bình thường: 0,2 – 0,86 ng/mL

Nam giới: 0,010- 0,854 ng/ml

Nữ giới: trong độ tuổi sinh đẻ: 0,010- 0,573 ng/ml

mãn kinh: 0,104- 1,008 ng/ml

mãn kinh có điều trị hormone thay thế: 0,010- 0,573 ng/ml [18], [126].

2.2.5.7. Phương pháp xét nghiệm PTH máu

- Công cụ thực hiện: máy Cobas 6000

- Mẫu máu: lấy khoảng 2 ml huyết tương (buổi sáng, khi bệnh nhân đang nhịn đói) hòa với heparin/ EDTA, sodium citrate...

- Bảo quản: > 25°C trong 24 giờ

2-8 °C trong 3 ngày

< -20°C trong 90 ngày

- Thuốc thử:

+ Hóa chất gồm 3 lọ

M (lọ nắp trắng): 1 lọ 6,5 ml vi hạt phủ Streptavidin 0,72 mg/ml, chất bảo quản.

R1 (lọ nắp xám): 1 lọ 7 ml kháng thể kháng đơn dòng kháng PTH (từ chuột) được gắn Biotin 1,5 mg/l

R2 (lọ nắp đen): 1 lọ 7 ml kháng thể kháng đơn dòng kháng PTH (từ chuột) được gắn Ruthenium 2,0 mg/l, đệm phosphate 100 mmol/l, PH 7.0, chất bảo quản.

+ Bảo quản nhiệt độ tốt nhất từ 2-8° C

Không mở nắp, bảo quản 2-8 °C dùng được đến hết hạn sử dụng.

Sau khi mở nắp, bảo quản 2-8 °C dùng được trong 12 tuần (chú ý: đóng mở nắp bằng tay trước và khi sử dụng)

- Nguyên lý: mẫu được tiến hành đo dựa vào nguyên lý miễn dịch điện hóa phát quang theo nguyên tắc Sandwich. Tổng quá trình đo gồm 18 phút.

- Tiến hành: Hóa chất đã được chuẩn và kiểm tra đạt,

Mẫu thử đã được tách cúp và dán Barcode

Chọn Workplace → Test Selection → Sample ID → nhập Barcode → chọn Test → Save → Start 2 lần.

- Giới hạn đo: 1,2 - 5000 pg/ml hay 0,127 – 530 pmol/L

- Giá trị bình thường: 10 – 65 pg/ml hay 1,6 – 6,9 pmol/L

- Chẩn đoán rối loạn PTH máu:

Bảng 2.4. Phân loại các dạng rối loạn nồng độ PTH do thận theo chu chuyển xương [47], [106]

Dạng rối loạn	Nồng độ PTH (pg/mL)	Chu chuyển xương
Thấp	< 150	Thấp
Bình thường	150- 300	Bình thường
Tăng	>300	Cao

2.2.5.8. Phương pháp định lượng phosphatase kiềm

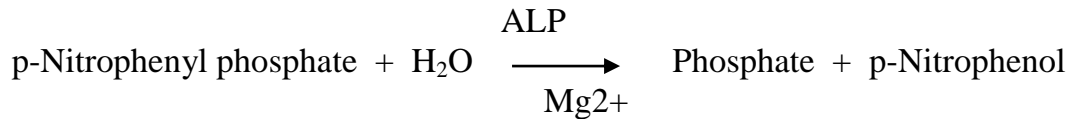
- Công cụ thực hiện: Olympus AU 640

- Mẫu máu: lấy khoảng 2 ml huyết thanh chống đông với heparin. Lấy máu buổi sáng khi bệnh nhân đang đói.

- Bảo quản: 2-25⁰ C trong 7 ngày

< -20⁰C trong 90 ngày

- Nguyên tắc phản ứng: phosphatase kiềm hoạt động được định lượng thông qua đo tỉ lệ chuyển đổi p- Nitrophenyl phosphate thành p- Nitrophenol dưới tác động ion Magie ở pH 9,8.



- Thuốc thử:

Diethanolamine buffer, pH 9,8 1,0 mol/L
Magnesium chloride 0,5 mmol/L
p-Nitrophenyl phosphate 10 mmol/L

- Giá trị tham khảo:

Nữ giới: 64 - 300 U/L (1,0 – 5,0 μ kat/L)

Nam giới: 80 – 300 U/L (1,3 – 5,0 μ kat/L) [47].

2.2.5.9. Phương pháp xét nghiệm albumin máu

- Công cụ thực hiện: Olympus AU 640

- Mẫu máu: lấy khoảng 2 ml huyết thanh với chất chống đông

- Bảo quản: 2-8⁰C trong 30 ngày

15-25⁰C trong 7 ngày

- Nguyên tắc phản ứng: phức hợp màu sẽ được tạo thành khi bromocresol green phản ứng với albumin. Sự hấp thụ của phức hợp albumin-BCG được đo lường và tỉ lệ thuận với nồng độ albumin máu.



- Thuốc thử:

Succinate buffer (pH 4,2) 100 mmol/L

Bromocresol green 0,2 mmol/L

Chất bảo quản

- Giá trị tham khảo: 35- 52 g/l

- Giảm albumin máu: < 35 g/l [47].

2.2.5.10. Men gan

Men gan thông thường được sử dụng là AST (aspartate aminotransferase) và ALT (alanine aminotransferase); được gọi chung là aminotransferase.

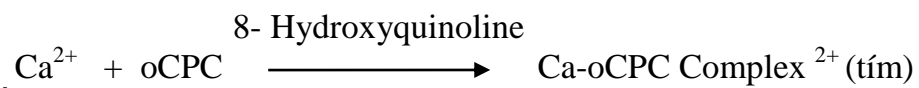
Bình thường: aminotransferase 10-40 U/L

Tăng: aminotransferase > 40 U/L [95], [111].

2.2.5.11. Phương pháp xét nghiệm canxi máu toàn phần

Canxi máu toàn phần gồm 3 loại: canxi ion hay canxi tự do chiếm 50%, canxi gắn protid (chủ yếu là với albumin, một phần nhỏ gắn với globulin) chiếm 45%, còn lại 5% là canxi gắn phức hợp- chủ yếu là phospho, citrate và bicarbonate.

- Công cụ thực hiện: Olympus AU 640
- Mẫu máu: huyết tương tĩnh mạch với chống đông là heparin.
- Bảo quản: 2- 8⁰C trong 1 tuần
- Nguyên tắc phản ứng: pH = 10,6



- Thuốc thử:

Ethanolamine (pH 10,6) 0,375 mol/L

8-Hydroxyquinoline 7,16 mmol/L

o-Cresolphthalein complexone 82,0 μmol/L

- Giá trị tham khảo: 2,20 – 2,65 mmol/L hay 8,8 – 10,6 mg/dL

- Công thức tính canxi hiệu chỉnh:

Canxi hiệu chỉnh= canxi máu toàn phần + (0,8 x (4,5 – albumin huyết thanh))

Canxi máu toàn phần: mg/dl (mg/dl x 0,25= mmol/l)

Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn canxi máu (dựa vào nồng độ canxi máu hiệu chỉnh):

Canxi máu bình thường: 2,1- 2,5mmol/l

Canxi máu cao: > 2,5 mmol/l

Canxi máu thấp: < 2,1 mmo/l [47], [77].

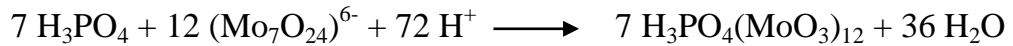
2.2.5.12. Phương pháp xét nghiệm phospho máu

- Công cụ thực hiện: Olympus AU640
- Mẫu máu: khoảng 2ml huyết thanh chống đông bằng heparin.
- Bảo quản mẫu: 15-25⁰C: 1 ngày

2-8 ⁰C: 4 ngày

< 20⁰C: 90 ngày

- Nguyên tắc phản ứng: phospho vô cơ sẽ phản ứng với molybdate để tạo thành phức hợp heteropolyacid. Sự hấp thụ màu được đo ở bước sóng 340/380 nm, cường độ màu tỉ lệ với nồng độ phospho vô cơ trong mẫu.



- Thuốc thử:

Sulphuric acid 200 mmol/L

Ammoniumheptamolybdate 0.35 mmol/L

Glycine 50 mmol/L

Chất bảo quản

- Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn phospho máu:

Giảm : < 1,13 mmol/l

Bình thường: 1,13-1,78 mmol/l

Tăng: > 1,78 mmol/l

- Công thức chuyển đổi đơn vị:

mmol/l = 0,323 x mg/dl [47], [78], [80], [83].

2.2.5.13. Chỉ số Ca x P

- Chỉ số Ca x P = canxi huyết thanh hiệu chỉnh theo albumin máu x P máu

- Đơn vị: mmol²/l²

- Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn chỉ số Ca x P:

Bình thường: < 4,4 mmol²/l²

Tăng : ≥ 4,4 mmol²/l² [77], [83].

2.2.5.14. Tiêu chuẩn của KDIGO 2012 về nồng độ Ca, P, chỉ số Ca x P và PTH cần đạt của bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối

- Canxi máu toàn phần hiệu chỉnh: 2,1-2,5 mmol/l

- Phospho máu: 1,13- 1,78 mmol/l

- Chỉ số Ca x P: < 4,4 mmol²/l²

- PTH : 150-300 pg/ml [83].

2.2.6. Phương pháp xử lí số liệu

Số liệu trong nghiên cứu của chúng tôi được phân tích trên phần mềm: SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences), Medcalc 12.0, Microsoft Excel 2007 [23].

Các biến số định tính sẽ được mô tả bằng tần suất và tỷ lệ chung cho mẫu nghiên cứu và cho nhóm chứng, nhóm ĐTBТ và LMCK. Các biến số định lượng sẽ được mô tả bằng trung bình và độ lệch chuẩn (trong trường hợp phân phối bình thường) và trung vị, giá trị nhỏ nhất, lớn nhất (trong trường hợp phân phối không bình thường). Các thống kê mô tả biến số định lượng được thực hiện cho toàn bộ mẫu nghiên cứu, cho nhóm chứng, nhóm ĐTBТ và LMCK, sau đó được mô tả theo giới tính nam và nữ.

Tổ chức đồ (histogram) được sử dụng để xác định phân phối của các biến số định lượng có bình thường hay không. Ngoài ra, biến số đó phải có trung vị phải nằm trong khoảng $\pm 10\%$ trung bình thì được xem là có phân phối bình thường.

Đối với các biến số định lượng phân phối bình thường, sử dụng kiểm định t để so sánh sự khác biệt trung bình giữa hai nhóm. Sử dụng kiểm định ANOVA để so sánh khác biệt trung bình giữa các nhóm (≥ 3).

Đối với các biến số định lượng có phân phối không bình thường, sử dụng kiểm định Mann-Whitney để so sánh sự khác biệt trung vị giữa hai nhóm và sử dụng kiểm định phi tham số Kruskal-Wallis để so sánh sự khác biệt trung vị giữa các nhóm (≥ 3 nhóm).

Trong nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối, biến số kết cuộc nồng độ hormone tuyến cận giáp được đưa vào mô hình tuyến tính cùng với các biến số độc lập tuổi, giới tính, BMI, ALP, P, Canxi hiệu chỉnh, CaxP, Albumin máu, Creatinin máu, Hb, Tăng huyết áp và MLCT. Sau đó mô hình này được lặp lại với nhóm ĐTBТ và LMCK.

Trong nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối, biến số kết cuộc Beta-crosslaps huyết thanh được đưa vào mô hình tuyến tính cùng với các biến số độc lập như tuổi, giới tính, BMI, ALP, P, P, Canxi hiệu chỉnh, CaxP, Albumin máu, Creatinin máu, Hb, Tăng huyết áp và MLCT. Sau đó mô hình này được lặp lại cho nhóm ĐTBТ và LMCK.

Giả thuyết Ho cho tất cả các kiểm định sẽ bị bác bỏ nếu giá trị $p < 0,05$.

2.2.6.1. Trung bình, độ lệch chuẩn, so sánh các giá trị trung bình, giá trị p

- Tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

- So sánh trung bình 2 tổng thể và suy đoán thống kê

$$t = \frac{(\bar{X}_a - \bar{X}_b)}{S_p \sqrt{\frac{1}{n_a} + \frac{1}{n_b}}}$$

$$\text{với } S_p^2 = \frac{(n_a - 1)(S_a)^2 + (n_b - 1)(S_b)^2}{n_a + n_b - 2}$$

\bar{X}_a, \bar{X}_b : Trung bình mẫu

s_a^2, s_b^2 : Phương sai

So sánh kết quả thu được từ thực nghiệm với bảng tra cứu thống kê để xác định mức độ tin cậy và ý nghĩa thống kê của giá trị nghiên cứu.

- So sánh 2 tỉ lệ

$$t = \frac{p_1 - p_2}{\frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}}$$

p_1, p_2 : tỉ lệ

n_1, n_2 : số mẫu

$p \geq 0,05$: Độ tin cậy < 95%

$p < 0,05$: Độ tin cậy > 95%

$p < 0,01$: Độ tin cậy > 99%

$p < 0,001$: Độ tin cậy > 99,9%

2.2.6.2. Phương trình hồi qui tuyến tính để khảo sát hệ số tương quan

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

Phân tích hồi qui đa biến: bằng phần mềm SPSS. Chọn biến phụ thuộc và các biến độc lập để đưa vào phương trình hồi qui đa biến bằng phương pháp gộp vào tất cả (enter)

Để khảo sát hệ số tương quan giữa các thông số, chúng tôi tính hệ số tương quan r với khoảng tin cậy 95%. Mức độ tương quan tính như sau:

$r \geq 0,7$: tương quan rất chặt chẽ
$0,6 \leq r < 0,7$: tương quan khá chặt chẽ
$0,3 \leq r < 0,5$: tương quan trung bình
$r < 0,3$: tương qua rất ít
$r > 0$: tương quan thuận
$r < 0$: tương quan nghịch [27]

2.2.6.3. Không chế sai số

- Bộ công cụ được thiết kế và điều tra thử trước
- Nhóm xét nghiệm là những người có nhiều kinh nghiệm và thực hiện từ đầu đến cuối đề tài.
- Máy móc được thực hiện đồng bộ trong suốt quá trình thực hiện đề tài.

2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Đề tài luận án được tiến hành sau khi:

- Được sự đồng ý của trường Đại học Y Dược Huế và Bệnh viện trung ương Huế.
- Được sự đồng ý của các đối tượng nghiên cứu, thông tin được đảm bảo giữ bí mật
- Quá trình tiến hành nghiên cứu tuân thủ đầy đủ những chuẩn mực cơ bản nhất về đạo đức nghiên cứu y sinh học ở Việt Nam [7].

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 186 người gồm 59 người nhóm chứng, 61 bệnh nhân bệnh thận mạn ĐTBТ và 66 bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK, chúng tôi đã thu được các kết quả như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Giới

Bảng 3.1. Giới

Nhóm		Giới		Tổng cộng	p
		Nữ	Nam		
Chứng	n	26	33	59	> 0,05
	%	44,07	55,93	100	
ĐTBТ	n	24	37	61	
	%	39,34	60,66	100	
LMCK	n	36	30	66	
	%	54,55	45,45	100	
Tổng cộng	n	86	100	186	
p		> 0,05			

Không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa tỉ lệ nam và nữ của nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$).

Tỉ lệ nữ/nam của nhóm bệnh là 60/67.

3.1.2. Nhóm tuổi

Bảng 3.2. Nhóm tuổi

Tuổi	Nhóm chứng	Nhóm ĐTB	Nhóm LMCK
Tuổi trung bình	47,03 ± 19,55	54,74 ± 18,60	48,94 ± 14,45
Lớn nhất	92	92	81
Nhỏ nhất	18	19	21
p	> 0,05		

Bảng 3.3. Phân lớp tuổi

Nhóm		Nhóm tuổi			Tổng cộng
		< 40	40 - < 60	≥ 60	
Chứng	n	22	19	18	59
	%	37,29	32,20	30,51	100
ĐTB	n	15	21	25	61
	%	24,59	34,43	40,98	100
LMCK	n	21	28	17	66
	%	31,82	42,42	25,76	100
Tổng cộng	n	58	67	61	186
p		> 0,05			

- Không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về nhóm tuổi giữa 03 nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$).

- Trong nhóm ĐTB, đa số bệnh nhân ≥ 40 tuổi chiếm 75,41%; trong nhóm LMCK, bệnh nhân ≥ 40 tuổi chiếm 68,18%.

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.3. Chỉ số nhân trắc

Bảng 3.4. Chỉ số nhân trắc

	Nhóm chứng ¹		Nhóm ĐTB ²		Nhóm LMCK ³	
	Nữ (26) ^a	Nam(33) ^b	Nữ (24) ^c	Nam(37) ^d	Nữ (36) ^e	Nam(30) ^f
Cân nặng (kg)	47,32 ± 5,74		48,58 ± 8,68		46,27 ± 8,90	
	43,54 ± 4,36	50,30 ± 4,91	41,98±5,57	52,86±7,61	41,90 ± 7,99	51,52±6,94
	p ^{a&b} < 0,001		p ^{c&d} < 0,001		p ^{e&f} < 0,001	
	p > 0,05					
Chiều cao (cm)	155,63 ± 6,64		157,28 ± 8,96		156,76 ± 9,18	
	150,02 ± 4,75	160,04±4,08	149,83±6,62	162,11±6,69	151,19±7,38	163,43±6,20
	p ^{a&b} < 0,001		p ^{c&d} < 0,001		p ^{e&f} < 0,001	
	p > 0,05					
BMI (kg/m ²)	19,51 ± 1,77		19,52 ± 2,25		18,76 ± 2,83	
	19,34 ± 1,77	19,64±1,78	18,66±1,93	20,07±2,29	18,28±2,93	19,32±2,64
	p ^{a&b} > 0,05		p ^{c&d} < 0,05		p ^{e&f} > 0,05	
	p > 0,05					

- Không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về chiều cao, cân nặng và BMI giữa 03 nhóm nghiên cứu (p>0,05).

- Có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về chiều cao, cân nặng và BMI giữa nam và nữ trong cả 03 nhóm: chứng, ĐTB² và LMCK.

3.2.1. Đặc điểm một số triệu chứng lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.5. Thời gian phát hiện bệnh thận mạn

Thời gian phát hiện Bệnh thận mạn (tháng)	Nhóm ĐTB ^T	Nhóm LMCK
Trung bình	9,67 ± 32,68	9,41 ± 17,94
Lớn nhất	240	116
Nhỏ nhất	0 (54,10%)	0 (37,90%)
Trung vị		

- Thời gian phát hiện bệnh thận mạn trung bình của nhóm ĐTB^T là 9,67 tháng và của nhóm LMCK là 9,41 tháng.

- Đa số bệnh nhân không có tiền sử bệnh thận hoặc không phát hiện bệnh thận mạn trước đó: 54,1% trong nhóm ĐTB^T và 37,90% trong nhóm LMCK.

Bảng 3.6. Huyết áp

		Nhóm chứng ¹		Nhóm ĐTB ^T ²		Nhóm LMCK ³	
		Nữ (26) ^a	Nam (33) ^b	Nữ (24) ^c	Nam (37) ^d	Nữ (36) ^e	Nam (30) ^f
HATT (mmHg)	n	118 ± 16,18	127 ± 11,46	152 ± 24,85	148 ± 27,66	147 ± 17,82	139 ± 21,67
	Mean	123 ± 14,37		150 ± 26,44		143 ± 19,85	
	p	p < 0,05		p > 0,05		p > 0,05	
	p ^{1&2&3} < 0,001 ; p ^{2&3} > 0,05						
HATTr (mmHg)	n	75 ± 8,57	79 ± 5,92	87 ± 9,44	87 ± 12,67	88,89 ± 13,89	85,67 ± 11,35
	Mean	77 ± 7,33		87 ± 11,42		87 ± 12,81	
	p	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	
	p ^{1&2&3} < 0,001; p ^{2&3} > 0,05						
Tăng huyết áp	n	0	0	20 (83,33)	25 (67,57)	28 (77,78)	19 (63,33)
	(%)	0		45 (74,77)		47 (71,21)	
	p	p ^{a&b}		p ^{c&d} > 0,05		p ^{e&f} > 0,05	
	p ^{2&3} > 0,05						

- Có sự khác nhau có ý nghĩa về HATT và HATTr giữa 03 nhóm nghiên cứu (p < 0,001).

- Không có sự khác nhau có ý nghĩa về HATT và HATTr giữa 02 nhóm ĐTBТ và LMCK ($p > 0,05$).

- Tỷ lệ tăng huyết áp ở nhóm ĐTBТ là 74,77% và nhóm LMCK là 71,21%.

- Trong nhóm ĐTBТ: tỷ lệ tăng huyết áp của nữ 20/24 (83,33%); nam 25/37 (67,57%).

- Trong nhóm LMCK: tỷ lệ tăng huyết áp của nữ 28/36 (77,78%); nam 19/30 (63,33%).

Bảng 3.7. Đặc điểm một số triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng		Nhóm ĐTBТ ² (61)		Nhóm LMCK ³ (66)	
		Nữ ^c (24)	Nam ^d (37)	Nữ ^e (36)	Nam ^f (30)
Thiếu máu	Số lượng (%)	61 (100)		56 (84,85)	
		24 (100)	37 (100)	28 (77,78)	28 (93,33)
	p			$p^{e&f} > 0,05$	
		$p^{2&3} < 0,05$			
Thiếu niệu/ Vô niệu	Số lượng (%)	16 (26,23)		66 (100)	
		08 (33,33)	08 (21,62)	36 (100)	30 (100)
	p	$p^{c&d} > 0,05$			
		$p^{2&3} < 0,001$			
Tiền sử	Số lượng	02	0	0	02
Gãy xương	Tỷ lệ	100	0	0	100
Thời gian lọc máu	Tháng	TB ± ĐLC		47,94 ± 34,12	
		Trung vị		42,5	
		Ngắn nhất		06	
		Dài nhất		175	

- Tỷ lệ thiếu máu ở nhóm ĐTBТ là 100%, nhóm LMCK là 84,85% (không có sự khác nhau có ý nghĩa giữa tỷ lệ thiếu máu nam và nữ với $p > 0,05$).

- Trong nhóm LMCK, 100% bệnh nhân có thiếu hoặc vô niệu. Tỷ lệ này là 26,23% ở nhóm bệnh thận mạn ĐTBТ.

- Thời gian lọc máu trung bình của nhóm LMCK là 47,94 ± 34,12 tháng; lớn nhất là 175 tháng và nhỏ nhất là 06 tháng.

3.2.2. Đặc điểm một số triệu chứng cận lâm sàng

Bảng 3.8. Đặc điểm về xét nghiệm huyết học

	Nhóm chứng ¹		Nhóm ĐTB ²		Nhóm LMCK ³	
	Nữ ^a	Nam ^b	Nữ ^c	Nam ^d	Nữ ^e	Nam ^f
Hồng cầu (c/mm ³)	4,58 ± 0,39		2,67 ± 0,68		3,65 ± 0,55	
	4,4±0,34	4,70±0,37	2,58±0,73	2,73±0,64	3,67±0,58	3,62±0,52
	p ^{a&b} < 0,01		p ^{c&d} > 0,05		p ^{e&f} > 0,05	
	p ^{1&2&3} < 0,01; p ^{2&3} < 0,001					
Hb (g/dl)	13,69 ± 1,14		7,62 ± 1,78		10,83 ± 1,53	
	12,93±0,86	14,29±0,96	7,19±1,91	7,89±1,65	10,87±1,64	10,77±1,41
	p ^{a&b} < 0,001		p ^{c&d} > 0,05		p ^{e&f} > 0,05	
	p ^{1&2&3} < 0,001; p ^{2&3} < 0,001					
Hct (%)	43,39 ± 5,41		23,20 ± 5,77		33,99 ± 5,07	
	41,09±4,70	45,19±5,31	22,55±6,18	23,62±5,54	34,51±5,47	33,38±4,56
	p ^{a&b} < 0,01		p ^{c&d} > 0,05		p ^{e&f} > 0,05	
	p ^{1&2&3} < 0,001; p ^{2&3} < 0,001					

- Nồng độ trung bình của hồng cầu, hemoglobin và Hct của nhóm chứng cao hơn nhóm bệnh thận mạn ĐTB² và LMCK.

- Có sự khác nhau có ý nghĩa giữa nồng độ hồng cầu, Hb và Hct giữa nhóm bệnh thận mạn ĐTB² và LMCK (p<0,001).

Bảng 3.9. Đặc điểm về xét nghiệm sinh hóa

Chi số	Nhóm ĐTB ²		Nhóm LMCK ³		p ^{2&3}
	Nữ ^c	Nam ^d	Nữ ^e	Nam ^f	
Natri (mmol/l)	135,75 ± 5,30		136,53 ± 3,12		> 0,05
	136,80± 4,94	135,07±5,47	136,92±3,05	136,06±3,20	
Kali (mmol/l)	4,67 ± 0,82		4,89 ± 0,87		> 0,05
	4,65± 0,64	4,68 ± 0,94	4,64 ±0,82	5,19 ± 0,85 *	
Canxi hiệu chỉnh (mmol/l)	2,07 ± 0,36		2,40 ± 0,27		< 0,001
	1,98 ±0,35	2,12±0,37	2,48±0,25	2,30±0,26 *	
Phospho (mmol/l)	1,89 ± 0,57		2,49 ± 0,82		< 0,001
	1,87±0,40	1,89±0,66	2,40± 0,65	2,60±0,98	
Ca x P (mmol ² /l ²)	3,84 ± 1,22		5,9 ± 1,73		< 0,001
	3,69 ± 1,00	3,94 ± 1,35	5,93±1,67	5,87±1,82	
Albumin máu (g/l)	34,41 ± 6,08		40,21 ± 4,47		< 0,001
	35,58±6,63	33,65±6,66	39,72±4,88	40,80±3,92	
SGOT (UI/l)	23,03 ± 11		20,33 ± 7,43		> 0,05
	20,79±9,18	24,48±11,93	20,19±6,94	20,5±8,11	
SGPT (UI/l)	21,40 ± 15,0		16,01 ± 9,82		< 0,05
	20,50±17,18	22±13,79	14,27±8,66	18,10±10,84	
Ure (mmol/l)	35,74 ± 13,9		26,58 ± 9,95		< 0,001
	34,98±12,65	36,24±14,8	23,98±8,30	29,68±10,97 *	
Creatinine (μmol/l)	919,52 ± 370,97		1015,86 ± 325,27		> 0,05
	913±	923,76±	884,14±	1173,93±	
	395,19	359,92	248,63	339,33 *	
	p ^{c&d} > 0,05		*p ^{e&f} < 0,05		

- Sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê về nồng độ Na⁺ và K⁺ giữa nhóm ĐTB² và LMCK (p>0,05).

- Sự khác nhau rất có ý nghĩa thống kê về nồng độ canxi máu toàn phần (đã hiệu chỉnh theo nồng độ albumin máu), nồng độ phospho máu và chỉ số Ca x P giữa nhóm ĐTB² và nhóm LMCK (p < 0,001).

- Nồng độ creatinine máu giữa 02 nhóm ĐTB² và LMCK không có sự khác biệt có ý nghĩa (p> 0,05).

Bảng 3.10. Tỷ lệ rối loạn canxi- phospho máu

		Nhóm ĐTBT ²		Nhóm LMCK ³	
		Nữ (24) ^c	Nam (37) ^d	Nữ (36) ^e	Nam (30) ^f
Canxi máu hiệu chỉnh < 2,1mmol/l	Số lượng (tỉ lệ%)	31 (50,82)		04 (6,06)	
	TB ± ĐLC	1,88± 0,31		1,85 ± 0,27	
	Giới	14 (58,33)	17 (49,59)	01 (2,78)	04 (10)
Canxi máu hiệu chỉnh 2,1-2,5 mmol/l	Số lượng (tỉ lệ%)	25 (40,98)		42 (63,64)	
	TB ± ĐLC	2,20± 0,30		2,30 ± 0,10	
	Giới	10 (41,67)	15 (40,54)	19 (52,78)	23 (76,67)
Canxi máu hiệu chỉnh > 2,5 mmol/l	Số lượng (tỉ lệ%)	05 (8,20)		20 (30,30)	
	TB ± ĐLC	2,58 ± 0,10		2,72 ± 0,13	
	Giới	0	05 (13,51)	16 (44,44)	04 (13,33)
p		> 0,05		< 0,05	
Phospho máu < 1,13 mmol/l	Số lượng (tỉ lệ%)	01 (1,64)		02 (3,03)	
	TB ± ĐLC	0,9		1 ± 0,7	
	Giới		01 (2,70)	01 (2,78)	01 (3,33)
Phospho máu 1,13- 1,78 mmol/l	Số lượng (tỉ lệ%)	29 (47,54)		10 (15,15)	
	TB ± ĐLC	1,46 ± 0,17		1,49 ± 0,23	
	Giới	10 (41,67)	19 (51,35)	06 (16,67)	04 (13,33)
Phospho máu > 1,78 mmol/l	Số lượng (tỉ lệ%)	31 (50,82)		54 (81,82)	
	TB ± ĐLC	2,31 ± 0,48		2,73 ± 0,69	
	Giới	14 (58,33)	17 (45,95)	29 (80,56)	25 (83,34)
p		> 0,05		> 0,05	
Ca x P < 4,4 mmol ² / l ²	Số lượng (tỉ lệ%)	45 (73,77)		11 (16,67)	
	TB ± ĐLC	3,28 ± 0,56		3,29 ± 0,72	
	Giới	19 (79,17)	26 (70,27)	06 (16,67)	05 (16,67)
Ca x P ≥ 4,4 mmol ² / l ²	Số lượng (tỉ lệ%)	16 (26,23)		55 (83,33)	
	TB ± ĐLC	5,42 ± 1,21		6,42 ± 1,36	
	Giới	05 (20,83)	11 (29,73)	30 (83,33)	25 (83,33)
p		> 0,05		> 0,05	

Bảng 3.11. Tỷ lệ kết hợp các rối loạn canxi – phospho máu

Số yếu tố	Cách kết hợp	Nhóm ĐTB ²		Nhóm LMCK ³	
		n	%	n	%
1 yếu tố	canxi	36	59,02	24	36,36
	phospho	32	52,46	56	84,85
	Ca x P	16	26,23	55	83,33
2 yếu tố	canxi, phospho	20	32,79	20	30,30
	canxi, Ca x P	07	11,48	21	31,82
	phospho, Ca x P	16	26,23	53	80,30
3 yếu tố	canxi, phospho, Ca x P	07	11,48	19	28,79

- Canxi máu hiệu chỉnh: nhóm ĐTB² đa số là giảm canxi máu hiệu chỉnh (50,82%), nhóm LMCK đa số là canxi máu hiệu chỉnh bình thường (63,64%).

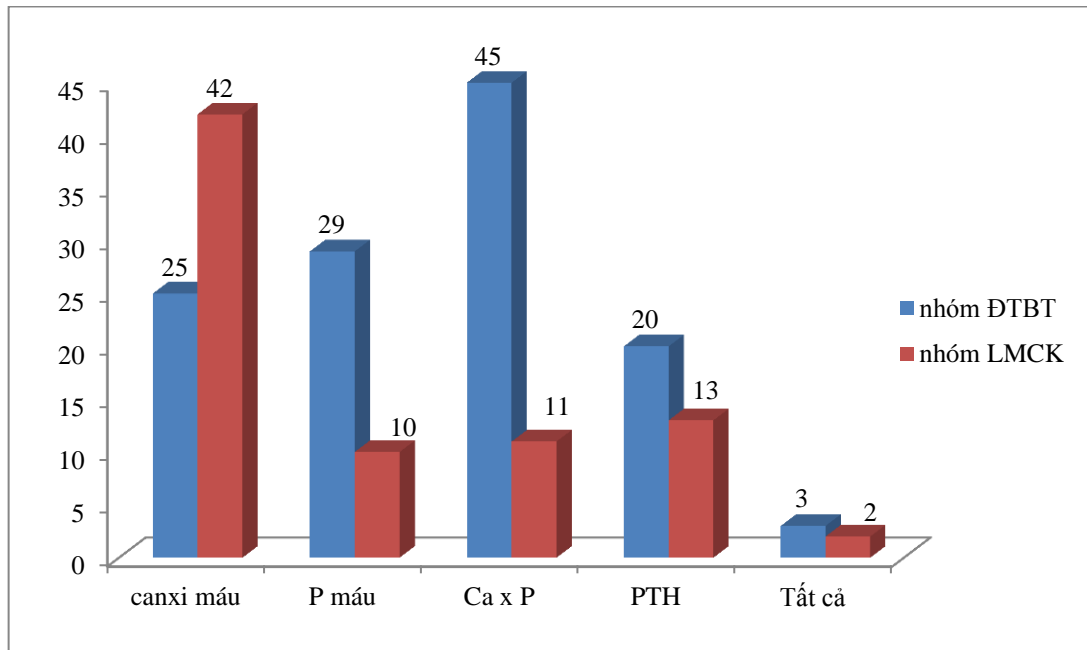
- Phospho máu: đa số là tăng phospho máu ở nhóm ĐTB² (50,82%) và nhóm LMCK (81,82%).

- Chỉ số Ca x P: nhóm ĐTB² đa số chỉ số Ca x P bình thường (73,77%), nhóm LMCK đa số là tăng chỉ số Ca x P (83,33%).

- Rối loạn 01 yếu tố: rối loạn canxi máu hiệu chỉnh chiếm 59,02% ở nhóm ĐTB², rối loạn phospho máu chiếm 84,85% ở nhóm LMCK.

- Rối loạn 02 yếu tố: rối loạn đồng thời canxi và phospho chiếm 32,79% ở nhóm ĐTB², rối loạn phospho và chỉ số Ca x P chiếm 80,30% ở nhóm LMCK.

- Rối loạn 03 yếu tố: 11,48% ở nhóm ĐTB² và 28,79% ở nhóm LMCK.



Biểu đồ 3.1. Số lượng bệnh nhân đạt nồng độ Ca, P, Ca x P và PTH theo tiêu chuẩn KDIGO 2012

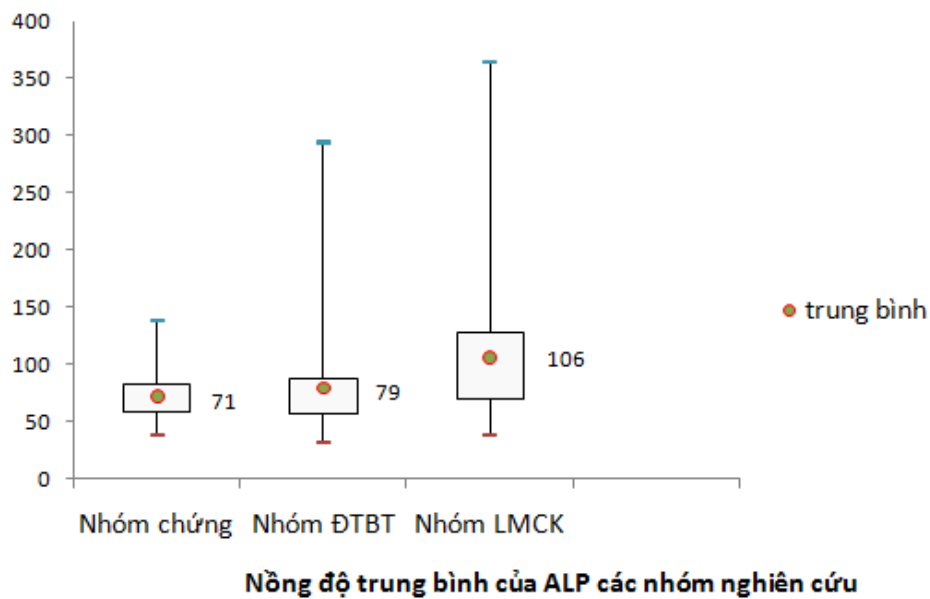
- Nhóm ĐTB: đạt chuẩn về chỉ số Ca x P chiếm số lượng cao nhất, 45 trường hợp; phospho máu đạt chuẩn có 29 trường hợp; canxi máu hiệu chỉnh đạt chuẩn có 25 trường hợp; 20 trường hợp có nồng độ PTH đạt chuẩn.

- Nhóm LMCK: đạt chuẩn canxi máu hiệu chỉnh chiếm số lượng cao nhất, 42 trường hợp; 13 trường hợp có nồng độ PTH đạt chuẩn, 11 trường hợp đạt chuẩn về chỉ số Ca x P và 10 trường hợp đạt chuẩn về nồng độ phospho máu.

- Trong cả 02 nhóm bệnh, số lượng bệnh nhân đạt tất cả các tiêu chuẩn về canxi máu, phospho máu, chỉ số Ca x P và nồng độ PTH rất thấp: 03 trường hợp ở nhóm ĐTB và 02 trường hợp ở nhóm LMCK.

Bảng 3.12. Hoạt độ phosphatase kiềm toàn phần

ALP (U/L)	Nhóm chứng ¹		Nhóm ĐTBТ ²		Nhóm LMCK ³	
	Nữ ^a	Nam ^b	Nữ ^c	Nam ^d	Nữ ^e	Nam ^f
TB ± ĐLC	70,76 ± 19,57		82,95 ± 44,43		105,58 ± 55,08	
Trung vị	66		73		92	
	67,69 ±18,98	73,18 ±19,97	94,57 ± 61,92	75,41 ±26,31	116,78 ± 65,75	92,13 ± 35,22
p	p ^{a&b} > 0,05		p ^{c&d} > 0,05		p ^{e&f} > 0,05	
	p ^{1&2&3} < 0,001; p ^{2&3} < 0,05					

**Biểu đồ 3.2.** Hoạt độ phosphatase kiềm toàn phần

- Có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về hoạt độ phosphatase kiềm toàn phần giữa 03 nhóm nghiên cứu và giữa 02 nhóm bệnh với p lần lượt < 0,001 và < 0,05.
- Hoạt độ trung bình của phosphatase kiềm toàn phần cao nhất ở nhóm LMCK, 105,58 ± 55,08 U/L với trung vị 92 U/L.

3.2.3. Mức lọc cầu thận theo công thức CKD-EPI của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.13. Mức lọc cầu thận

	Nhóm chứng ¹		Nhóm ĐTB ²		Nhóm LMCK ³	
	Nữ ^a	Nam ^b	Nữ ^c	Nam ^d	Nữ ^e	Nam ^f
Creatinine máu ($\mu\text{mol/l}$)	82,76 \pm 10,84		919,52 \pm 370,97		1015,86 \pm 325,27	
MLCT ml/phút/1,73m ²	87,64 \pm 17,94		3,10 \pm 1,78		4,35 \pm 1,28	
	79,99 \pm 16,69	93,68 \pm 16,75	4,49 \pm 1,88	2,19 \pm 0,95	4,42 \pm 1,29	4,27 \pm 1,27
	p ^{a&b} < 0,01		p ^{c&d} < 0,001		p ^{e&f} > 0,05	
	p ^{1&2&3} < 0,001 ; p ^{2&3} < 0,001					

- Nồng độ creatinine máu trung bình cao nhất ở nhóm LMCK, 1015,86 \pm 325,27 $\mu\text{mol/l}$, nhóm ĐTB² là 919,52 \pm 370,97 $\mu\text{mol/l}$, nhóm chứng là 82,76 \pm 10,84 $\mu\text{mol/l}$

- Có sự khác nhau rất có ý nghĩa thống kê về mức lọc cầu thận giữa nam và nữ trong nhóm ĐTB² (p < 0,001).

- Có sự khác nhau rất có ý nghĩa thống kê về mức lọc cầu thận giữa 03 nhóm nghiên cứu và giữa 02 nhóm bệnh với p < 0,001.

3.3. NỒNG ĐỘ BETA-CROSSLAPS HUYẾT THANH VÀ HORMONE TUYẾN CẬN GIÁP Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI

3.3.1. Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh và hormone tuyến cận giáp

Bảng 3.14. Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh và hormone tuyến cận giáp

		Nhóm chứng ¹	Nhóm ĐTB ²	Nhóm LMCK ³
Beta-crosslaps (ng/ml)	Trung bình ± ĐLC	0,483 ± 0,259	2,010 ± 0,919	2,589 ± 1,58
	nhỏ nhất	0,105	0,339	0,451
	lớn nhất	1,25	4,15	5,85
	p	p ^{1&2&3} < 0,001 ; p ^{2&3} < 0,05		
PTH (pg/ml)	Trung bình ± ĐLC	23,09 ± 9,58	228,05 ± 172,55	324,64 ± 287,23
	nhỏ nhất	6,59	4,01	14,12
	lớn nhất	52,53	765,7	1344
	p	p ^{1&2&3} < 0,001 ; p ^{2&3} < 0,05		

- Nồng độ beta-crosslaps và PTH có xu hướng tăng ở nhóm bệnh, cao nhất ở nhóm LMCK, lần lượt là 2,589 ± 1,58 ng/ml và 324,64 ± 287,23 pg/ml.

- Nồng độ beta-crosslaps và PTH có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa ở nhóm nghiên cứu và giữa 02 nhóm bệnh với p lần lượt < 0,001 và < 0,05.

3.3.2. Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh theo giới

Bảng 3.15. Nồng độ beta-crosslaps theo giới

Nữ (n=86)^a				
Beta- crosslaps (ng/ml)		Nhóm chứng ¹ (n=26)	Nhóm ĐTB ² (n=24)	Nhóm LMCK ³ (n=36)
	TB ± ĐLC	1,750 ± 1,516		
		0,425 ± 0,191	1,959±0,949	2,60 ± 1,70
	nhỏ nhất	0,119	0,339	0,451
	lớn nhất	0,937	3,800	5,85
	p ^{1&2&3}	< 0,001		
Nam (n=100)^b				
Beta- crosslaps (ng/ml)		Nhóm chứng ¹ (n=33)	Nhóm ĐTB ² (n=37)	Nhóm LMCK ³ (n= 30)
	TB ± ĐLC	1,715 ± 1,295		
		0,528 ± 0,297	2,044 ± 0,909	2,58 ± 1,44
	nhỏ nhất	0,105	0,467	0,629
	lớn nhất	1,25	4,15	5,78
	p ^{1&2&3}	< 0,001		
p ^{a&b}		> 0,05	> 0,05	> 0,05
		<0,001		

- Có sự khác nhau rất có ý nghĩa thống kê về nồng độ beta-crosslaps theo giới nữ và nam giữa các nhóm nghiên cứu với $p < 0,001$.

- Chưa thấy sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về nồng độ beta-crosslaps của nam và nữ trong từng nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$).

- Có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về nồng độ beta-crosslaps giữa nam và nữ trong cả 03 nhóm nghiên cứu ($p < 0,001$).

Bảng 3.16. Nồng độ beta-crosslaps theo tình trạng kinh nguyệt của nữ giới

n= 86			Tình trạng kinh nguyệt	
			Chưa mãn kinh ^a	Mãn kinh ^b
Beta-crosslaps (ng/ml)	Nhóm chứng (n=26)	Số lượng	08	18
		Tỉ lệ%	30,77	69,23
		TB ± ĐLC	0,299 ± 0,13	0,481 ± 0,19
		p	< 0,05	
	Nhóm ĐTB (n=24)	Số lượng	11	13
		Tỉ lệ%	45,83	54,17
		TB ± ĐLC	2,13 ± 1,05	1,81 ± 0,87
		p	> 0,05	
	Nhóm LMCK (n=36)	Số lượng	10	26
		Tỉ lệ%	27,80	72,2
		TB ± ĐLC	3,825 ± 1,292	2,129 ± 1,628
		p	< 0,01	

- Đa số bệnh nhân nữ trong nhóm nghiên cứu đã ở thời kì mãn kinh, đều là mãn kinh tự nhiên: 54,17% nhóm ĐTB và 72,20% nhóm LMCK.

- Trong nhóm chứng: có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ beta-crosslaps ở nhóm chưa mãn kinh và mãn kinh ($p < 0,05$).

- Trong nhóm ĐTB: sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê về nồng độ beta-crosslaps ở nhóm chưa mãn kinh và mãn kinh ($p > 0,05$). Nồng độ trung bình của beta-crosslaps ở nhóm chưa mãn kinh cao hơn nhóm mãn kinh.

- Trong nhóm LMCK: sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về nồng độ beta-crosslaps ở nhóm chưa mãn kinh và mãn kinh ($p < 0,01$). Nồng độ trung bình của beta-crosslaps ở nhóm chưa mãn kinh cao hơn nhóm mãn kinh.

3.3.3. Phân lớp nồng độ hormone tuyến cận giáp

Bảng 3.17. Nồng độ hormone tuyến cận giáp theo giới

Nữ (n=86)^a				
PTH (pg/ml)		Nhóm chứng ¹ (n=26)	Nhóm ĐTBT ² (n=24)	Nhóm LMCK ³ (n=36)
	TB ± ĐLC	253,95 ± 289,13		
		24,34 ± 10,10	291,23 ± 195,29	394,93 ± 342,51
	nhỏ nhất	7,17	13,77	14,12
	lớn nhất	52,53	765,70	1344
	p	p ^{1&2&3} < 0,001; p ^{2&3} > 0,05		
Nam (n=100)^b				
PTH (pg/ml)		Nhóm chứng ¹ (n=33)	Nhóm ĐTBT ² (n=37)	Nhóm LMCK ³ (n= 30)
	TB ± ĐLC	148,60 ± 157,43		
		22,11 ± 8,35	187,06 ± 144,46	240,29 ± 172,72
	nhỏ nhất	6,59	4,01	36,45
	lớn nhất	40,76	732,3	664
	p	p ^{1&2&3} < 0,001; p ^{2&3} > 0,05		
p ^{a&b}		> 0,05	< 0,05	< 0,05
		p ^{a&b} < 0,05; p ^{a&b(2&3)} < 0,05		

- Có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về nồng độ PTH giữa nam và nữ của nhóm nghiên cứu (p < 0,05) và của 02 nhóm bệnh (p < 0,05), với nồng độ trung bình của PTH ở nữ giới cao hơn nam giới.

- Có sự khác nhau rất có ý nghĩa thống kê về nồng độ PTH trong nữ giới giữa các nhóm nghiên cứu (p < 0,001), trong đó nồng độ trung bình của PTH cao nhất ở nhóm LMCK.

Bảng 3.18. Nồng độ hormone tuyến cận giáp

PTH (pg/ml)			Nhóm chứng ¹	Nhóm ĐTB ²	Nhóm LMCK ³
	< 100	TB ± ĐLC		23,09 ± 9,58	51,07±37
n (%)			59 (100)	11 (18,03)	17 (25,76)
p			$p^{1&2&3} < 0,001$; $p^{2&3} > 0,05$		
100- <150	TB ± ĐLC			122,26 ± 16,63	116,78±14,78
	n (%)			14 (22,95)	08 (12,12)
	p		$p^{2&3} > 0,05$		
150-300	TB ± ĐLC			211,7 ± 40,50	223,49 ± 50,37
	n (%)			20 (32,79)	13 (19,70)
	p		$p^{2&3} > 0,05$		
> 300	TB ± ĐLC			462,72±152,82	593,3±246,67
	n (%)			16 (26,23)	28 (42,42)
	p		$p^{2&3} > 0,05$		

- Trong nhóm chứng: 100% người trong nhóm chứng có nồng độ PTH < 100pg/ml.

- Nồng độ PTH ở nhóm ĐTB² và nhóm LMCK chủ yếu là ≥ 100 pg/ml chiếm 81,97% và 74,24%.

- Tỷ lệ bệnh nhân đạt nồng độ PTH 150-300pg/ml của nhóm ĐTB² là 32,79% và nhóm LMCK là 19,70%.

- Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ PTH > 300pg/ml của nhóm ĐTB² là 26,23% và nhóm LMCK là 42,42%.

- Chưa thấy sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về phân lớp nồng độ PTH ở 02 nhóm ĐTB² và nhóm LMCK ($p > 0,05$).

3.3.4. Nồng độ beta-crosslaps và hoạt độ phosphatase kiềm toàn phần theo phân lớp nồng độ hormone tuyến cận giáp

Bảng 3.19. Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh theo phân lớp nồng độ hormone tuyến cận giáp

β -CTx (ng/ml)		Nhóm chứng ¹	Nhóm ĐTB ²	Nhóm LMCK ³	Chung	
PTH (pg/ml)	< 100	TB \pm ĐLC	0,483 \pm 0,26	1,437 \pm 1,09	1,293 \pm 0,83	0,762 \pm 0,69
		Trung vị	0,422	0,99	1,14	0,511
		n (%)	59 (100)	11 (18)	17 (25,8)	87 (46,8)
		p	< 0,001			
	100- <150	TB \pm ĐLC		2,197 \pm 0,87	2,550 \pm 1,74	2,325 \pm 1,23
		Trung vị		2,28	1,895	2,13
		n (%)		14 (23)	08 (12,1)	22 (11,8)
		p	> 0,05			
	150-300	TB \pm ĐLC		1,892 \pm 0,55	2,052 \pm 1,25	1,955 \pm 0,88
		Trung vị		1,72	1,66	1,70
		n (%)		20 (32,80)	13 (19,70)	33 (17,70)
		p	> 0,05			
	> 300	TB \pm ĐLC		2,392 \pm 1,05	3,638 \pm 1,34	3,185 \pm 1,37
		Trung vị		2,20	3,195	3,095
		n (%)		16 (26,20)	28 (42,40)	44 (23,70)
		p ^{1&2&3}	< 0,05			
p			<0,05	<0,001	< 0,001	

- Khi nồng độ PTH < 100 pg/ml và PTH > 300 pg/ml: nồng độ beta-crosslaps giữa các nhóm nghiên cứu có sự khác nhau rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$ và $p < 0,05$).

- Khi nồng độ PTH từ 100-300 pg/ml: nồng độ beta-crosslaps giữa các nhóm nghiên cứu khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Trong nhóm ĐTB² và LMCK, nồng độ trung bình của beta-crosslaps cao nhất khi PTH > 300pg/ml, ở nhóm LMCK, 3,638 \pm 1,34 ng/ml.

Bảng 3.20. Hoạt độ phosphatase kiềm toàn phần theo phân lớp nồng độ hormone tuyến cận giáp

ALP (U/L)		Nhóm chứng ¹	Nhóm ĐTBT ²	Nhóm LMCK ³	Chung	
PTH (pg/ml)	< 100	TB ± ĐLC	70,76±19,57	69,55±24,73	112,06±51,71	78,68±33,18
		Trung vị	66	63	105	70
		n (%)	59 (100)	11 (18)	17 (25,80)	87 (46,80)
		p	< 0,001			
	100-<150	TB ± ĐLC		74,64±17,99	77,25±23,59	75,59±19,68
		Trung vị		72,50	73	72,50
		n (%)		14 (23)	08 (12,10)	22 (11,80)
		p	> 0,05			
	150-300	TB ± ĐLC		84,9±57,35	85,15±37,74	85±49,87
		Trung vị		66,5	72	72
		n (%)		20 (32,80)	13 (19,70)	33 (17,70)
		p	> 0,05			
	> 300	TB ± ĐLC		96,98±51,28	119,21±65,45	111,13±61,02
		Trung vị		84,50	101,50	91
		n (%)		16 (26,20)	28 (42,40)	44 (23,70)
		p ^{1&2&3}	> 0,05			
p			> 0,05	> 0,05	0,001	

- Có sự khác nhau rất có ý nghĩa thống kê về hoạt độ phosphatase kiềm toàn phần giữa các nhóm nghiên cứu ($p < 0,001$) khi nồng độ PTH < 100 pg/ml.

- Trong nhóm ĐTBT và LMCK, hoạt độ trung bình của phosphatase kiềm toàn phần cao nhất khi nồng độ PTH > 300 pg/ml, ở nhóm LMCK, 119,21±65,45 U/L.

3.4. TƯƠNG QUAN GIỮA BETA-CROSSLAPS VÀ HORMONE TUYẾN CẬN GIÁP VỚI CÁC YẾU TỐ Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI

3.4.1. Tương quan giữa nồng độ beta-crosslaps và hormone tuyến cận giáp với các yếu tố của bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối điều trị bảo tồn

Bảng 3.21. Tương quan giữa beta-crosslaps- hormone tuyến cận giáp với các yếu tố lâm sàng của nhóm ĐTB

		Tuổi	BMI	HATT	HATTr
PTH	r	0,12	-0,14	-0,02	0,04
	p	0,35	0,27	0,89	0,79
β -CTx	r	-0,32	0,20	-0,04	0,04
	p	0,01	0,11	0,73	0,78
ALP	r	0,08	-0,17	-0,12	-0,19
	p	0,53	0,20	0,34	0,14
Tuổi	r		-0,16	0,13	-0,11
	p		0,23	0,32	0,39
BMI	r			0,31	0,29
	p			0,02	0,02
HATT	r				0,79
	p				0,001

- Có mối tương quan thuận giữa BMI và chỉ số HATT ($r=0,31$ và $p=0,02$), BMI với chỉ số HATTr ($r=0,29$ và $p=0,02$), HATT và HATTr ($r=0,79$ và $p=0,001$).

- Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ β -CTx và độ tuổi ($r=-0,32$ và $p=0,01$).

- Chưa tìm thấy mối tương có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ PTH, β -CTx với các chỉ số lâm sàng.

Bảng 3.22. Tương quan giữa beta-crosslaps- hormone tuyến cận giáp với các yếu tố cận lâm sàng của nhóm ĐTB

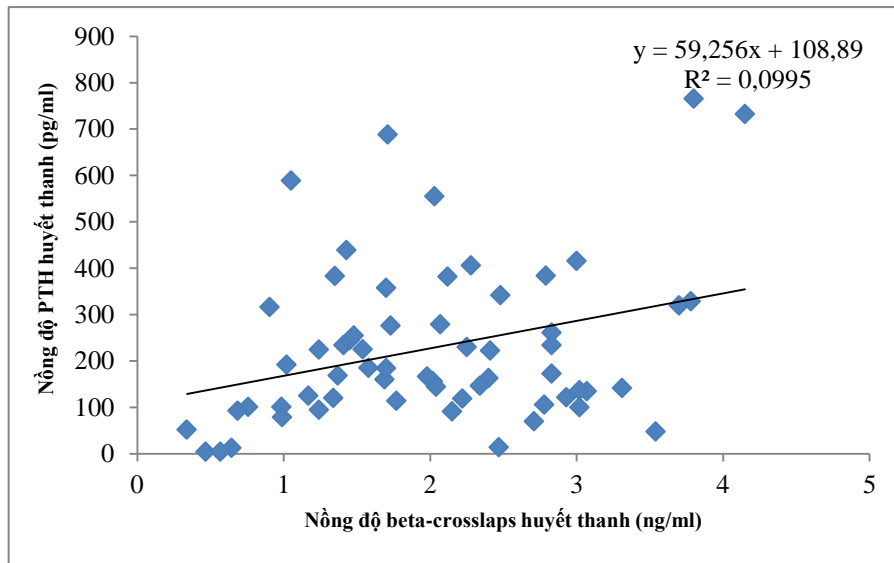
		β -CTx	ALP	Canxi máu	P máu	Ca x P	Albumin máu	Creatinin máu	Hb	MLCT
PTH	r	0,32	0,31	-0,12	0,17	0,16	-0,12	0,09	-0,18	-0,03
	p	0,01	0,01	0,35	0,19	0,21	0,36	0,51	0,17	0,81
β -CTx	r		0,21	-0,12	-0,08	-0,09	-0,07	0,14	-0,06	-0,06
	p		0,09	0,37	0,52	0,46	0,59	0,29	0,65	0,63
ALP	r			-0,31	0,09	-0,09	0,14	-0,16	-0,17	0,16
	p			0,01	0,48	0,5	0,26	0,22	0,19	0,19
Canxi máu	r				-0,27	0,39	-0,28	-0,07	0,30	0,86
	p				0,03	0,002	0,03	0,61	0,02	0,5
P máu	r					0,75	0,05	0,11	0,04	-0,15
	p					0,001	0,70	0,41	0,77	0,26
Ca x P	r						-0,08	0,06	0,19	-0,07
	p						0,55	0,66	0,14	0,55
Albumin máu	r							-0,43	-0,10	0,38
	p							0,001	0,43	0,003
Creatinine máu	r								-0,05	-0,62
	p								0,72	0,0001
Hb	r									-0,07
	p									0,61

- Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ PTH với β -CTx ($r=0,32$ và $p=0,01$); PTH với ALP ($r=0,31$ và $p=0,01$).

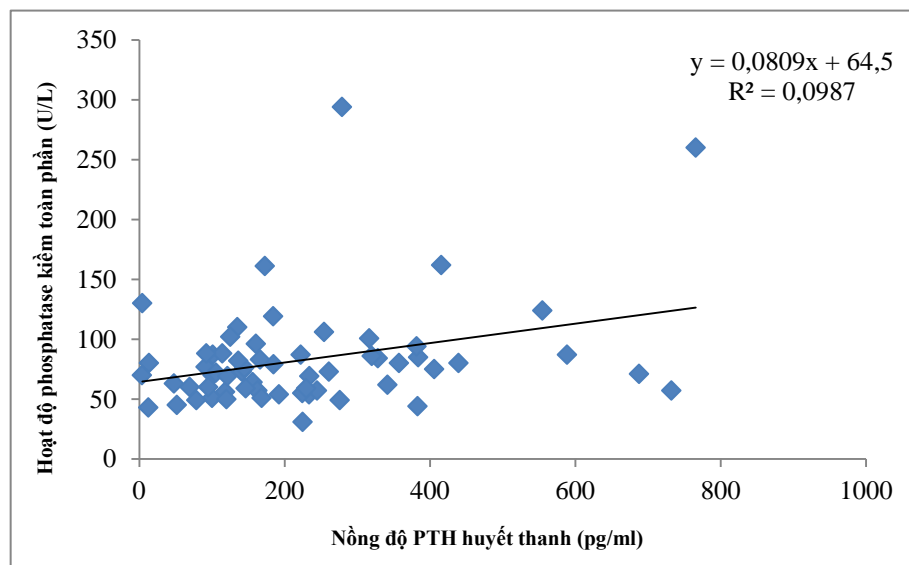
- Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ canxi máu toàn phần có hiệu chỉnh với chỉ số Ca x P ($r=0,39$ và $p=0,002$); P máu với chỉ số Ca x P ($r=0,75$ và $p=0,001$), nồng độ canxi máu với Hb máu ($r=0,30$ và $p=0,02$); nồng độ albumin máu và mức lọc cầu thận ($r=0,38$ và $p=0,003$).

- Có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa hoạt độ phosphatase kiềm toàn phần với nồng độ canxi máu ($r=-0,31$ và $p=0,01$).

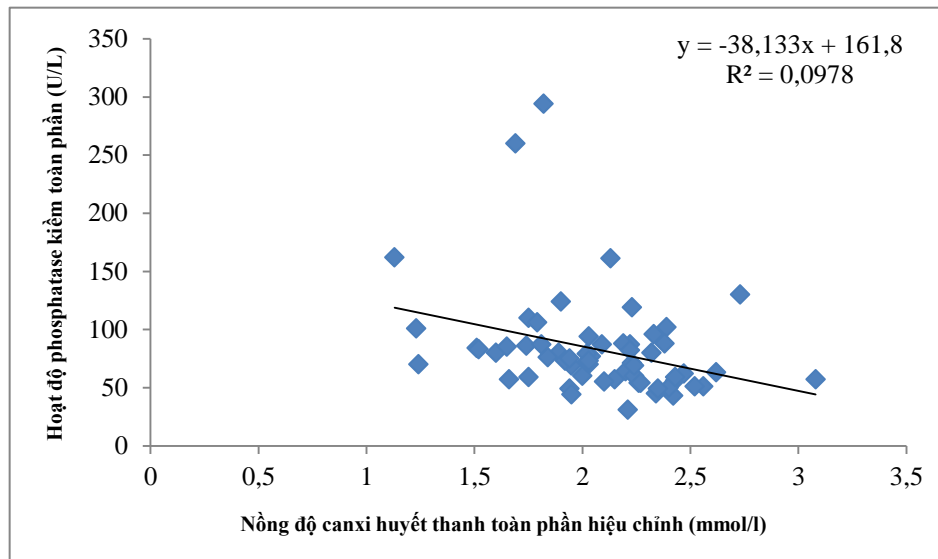
- Chưa tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa giữa nồng độ PTH, β -CTx và ALP với mức lọc cầu thận.



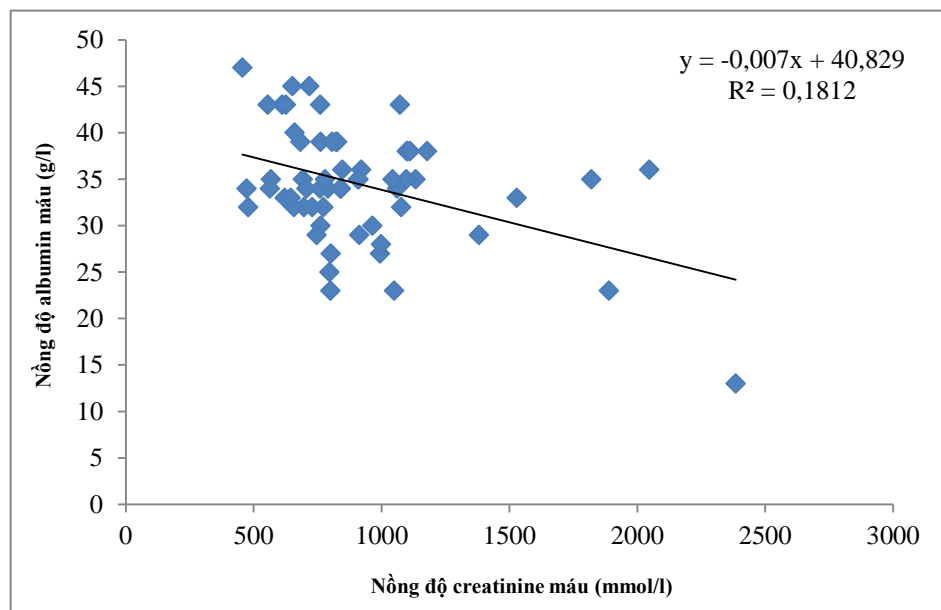
Biểu đồ 3.3. Tương quan giữa nồng độ PTH và beta-crosslaps ở bệnh nhân bệnh thận mạn ĐTB



Biểu đồ 3.4. Tương quan giữa nồng độ PTH và hoạt độ ALP ở bệnh nhân bệnh thận mạn ĐTB



Biểu đồ 3.5. Tương quan giữa hoạt độ phosphatase kiềm toàn phần và canxi máu toàn phần hiệu chỉnh ở bệnh nhân bệnh thận mạn ĐTBТ



Biểu đồ 3.6. Tương quan giữa nồng độ creatinine máu và nồng độ albumin huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn ĐTBТ

3.4.2. Tương quan giữa nồng độ beta-crosslaps và hormone tuyến cận giáp với các yếu tố của bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kì

Bảng 3.23. Tương quan giữa beta-crosslaps- PTH với các yếu tố lâm sàng của nhóm LMCK

r p		Tuổi	BMI	HATT	HATTr	Thời gian lọc máu
PTH	r	-0,28	-0,03	0,11	0,03	0,09
	p	0,02	0,84	0,39	0,83	0,45
β -CTx	r	-0,47	-0,11	0,03	0,04	0,10
	p	0,0001	0,4	0,82	0,76	0,40
ALP	r	-0,05	-0,21	0,18	0,01	0,36
	p	0,71	0,08	0,16	0,92	0,003
Tuổi	r		0,26	0,08	0,03	0,03
	p		0,003	0,54	0,81	0,80
BMI	r			-0,13	-0,13	-0,21
	p			0,29	0,32	0,08
HATT	r				0,77	0,13
	p				0,0001	0,32
HATTr	r					0,05
	p					0,67

- Có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ PTH với tuổi ($r = -0,28$ và $p = 0,02$); nồng độ β -CTx với tuổi ($r = -0,47$ và $p = 0,0001$).

- Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa BMI và tuổi ($r = 0,26$ và $p = 0,003$); hoạt độ ALP với thời gian lọc máu ($r = 0,36$ và $p = 0,003$); chỉ số HATT với chỉ số HATTr ($r = 0,77$ và $p = 0,0001$).

Bảng 3.24. Tương quan giữa beta-crosslaps- PTH với các yếu tố cận lâm sàng của nhóm LMCK

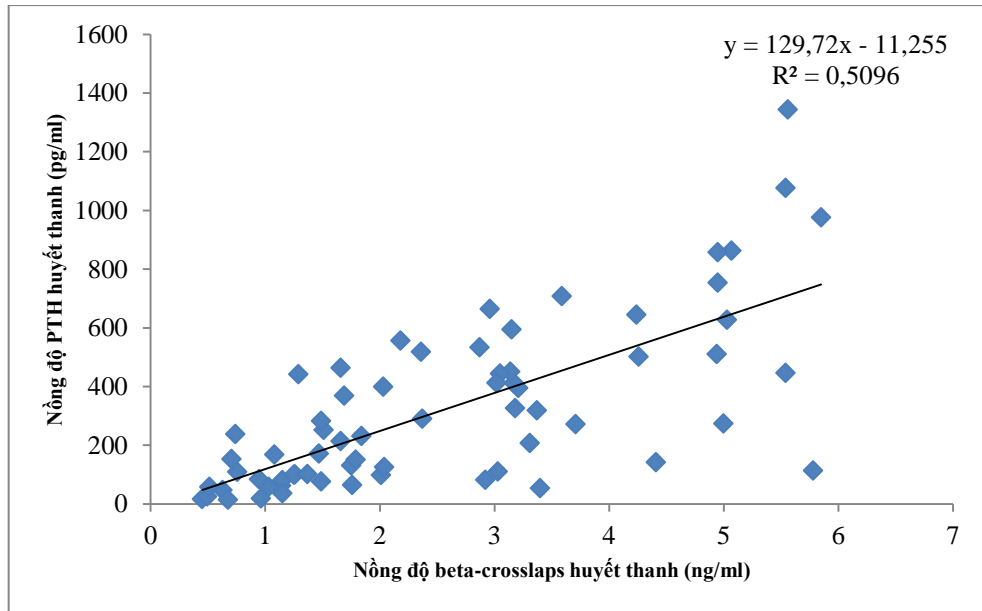
		β -CTx	ALP	Canxi máu	P máu	Ca x P	Albumin máu	Creatinin Máu	Hb	MLCT
PTH	r	0,71	0,26	0,09	0,24	0,31	0,17	0,13	-0,02	-0,23
	p	0,0001	0,03	0,42	0,04	0,01	0,16	0,30	0,87	0,064
β -CTx	r		0,28	-0,05	0,24	0,25	-0,005	0,19	-0,03	-0,15
	p		0,02	0,72	0,05	0,04	0,96	0,13	0,8	0,22
ALP	r			0,27	-0,05	0,03	0,07	-0,25	-0,15	0,30
	p			0,03	0,7	0,78	0,57	0,03	0,24	0,01
Canxi máu	r				-0,33	0,07	0,09	-0,59	0,02	0,14
	p				0,007	0,56	0,48	0,0001	0,88	0,0001
P máu	r					0,90	0,26	0,62	0,19	-0,42
	p					0,0001	0,03	0,0001	0,12	0,0001
Ca x P	r						0,28	0,38	0,20	-0,29
	p						0,02	0,001	0,10	0,02
Albumin máu	r							0,34	0,53	-0,26
	p							0,004	0,001	0,04
Creatinine máu	r								0,29	-0,79
	p								0,02	0,0001
Hb	r									-0,34
	p									0,005

- Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ PTH với β -CTx ($r=0,71$ và $p=0,0001$); nồng độ PTH với hoạt độ ALP toàn phần ($r=0,26$ và $p=0,03$); nồng độ β -CTx với hoạt độ ALP toàn phần ($r=0,28$ và $p=0,02$).

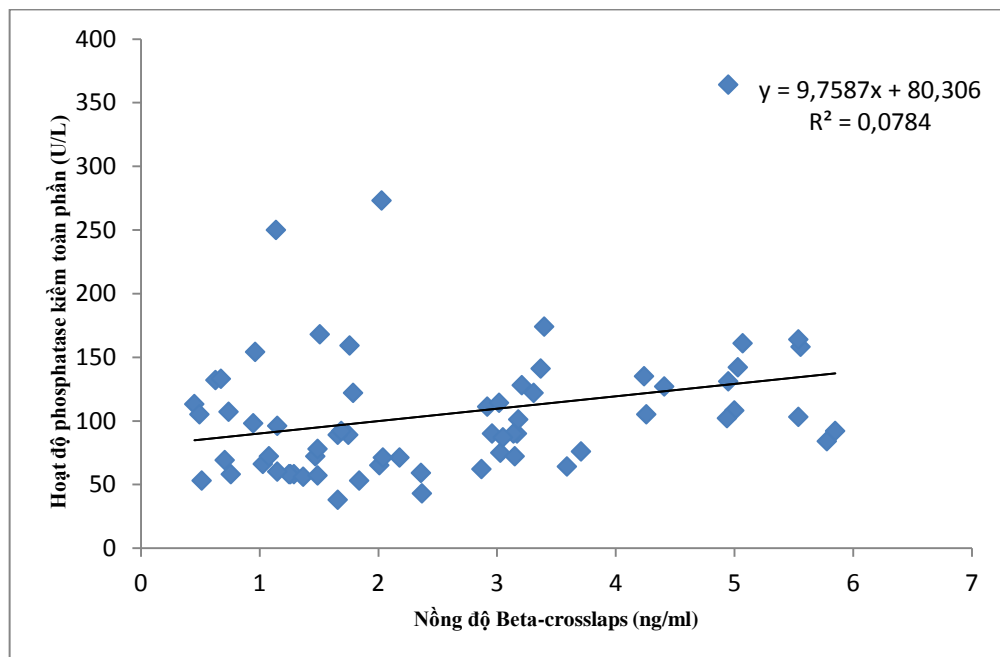
- Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ PTH với P máu ($r=0,24$ và $p=0,004$); PTH với chỉ số Ca x P ($r=0,31$ và $r=0,01$); nồng độ β -CTx với chỉ số Ca x P ($r=0,25$ và $p=0,04$); hoạt độ ALP với nồng độ canxi máu ($r=0,27$ và $p=0,03$).

- Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa mức lọc cầu thận với hoạt độ ALP toàn phần ($r=0,30$ và $p=0,01$)

- Chưa tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ PTH, β -CTx với mức lọc cầu thận.



Biểu đồ 3.7. Tương quan giữa nồng độ beta-crosslaps và PTH huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK



Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa nồng độ beta-crosslaps và phosphatase kiềm ở bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK

Bảng 3.25. Tương quan giữa PTH và beta-crosslaps với các yếu tố lâm sàng của bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối (ĐTBT và LMCK)

		Tuổi	BMI	HATT	HATTr
PTH	r	-0,14	0,09	0,02	0,03
	p	0,12	0,32	0,81	0,75
β -CTx	r	-0,40	-0,44	-0,31	0,04
	p	0,001	0,62	0,73	0,69
ALP	r	-0,02	-0,22	-0,004	-0,07
	p	0,79	0,01	0,96	0,44
Tuổi	r		0,08	0,13	-0,04
	p		0,37	0,14	0,65
BMI	r			0,10	0,04
	p			0,26	0,64
HATT	r				0,75
	p				0,001

- Có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ β -CTx với tuổi ($r = -0,40$ và $p = 0,001$); nồng độ ALP toàn phần với BMI ($r = -0,22$ và $p = 0,013$).

- Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa HATT và HATTr ($r = 0,75$ và $p = 0,001$).

Bảng 3.26. Tương quan giữa PTH và beta-crosslaps với các yếu tố cận lâm sàng của bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối (ĐTBT và LMCK)

		β -CTx	ALP	Canxi máu	P máu	Ca x P	Albumin máu	Creatinin máu	Hb	MLCT
PTH	r	0,63 0,001	0,31 0,001	0,09	0,28	0,33	0,13	0,13	0,09	0,15
	p			0,28	0,002	0,001	0,13	0,14	0,13	0,09
β -CTx	r		0,29 0,001	0,04	0,22	0,25	0,08	0,18	0,13	-0,01
	p			0,64	0,01	0,005	0,37	0,03	0,16	0,89
ALP	r			0,08	0,09	0,12	0,19	-0,17	0,05	0,29
	p			0,36	0,33	0,18	0,03	0,05	0,6	0,001
Canxi máu	r				-0,05	0,42	0,11	-0,18	0,44	0,35
	p				0,5	0,001	0,21	0,04	0,001	0,001
P máu	r					0,87	0,31	0,41	0,36	-0,08
	p					0,001	0,001	0,001	0,001	0,34
Ca x P	r						0,35	0,27	0,51	0,08
	p						0,001	0,002	0,001	0,38
Albumin máu	r							-0,03	0,43	0,3
	p							0,76	0,001	0,001
Creatinine máu	r								0,17	-0,58
	p								0,05	0,001

- Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ PTH với β -CTx ($r=0,63$ và $p=0,001$); nồng độ PTH với hoạt độ ALP toàn phần ($r=0,31$ và $p=0,001$); nồng độ β -CTx với hoạt độ ALP toàn phần ($r=0,29$ và $p=0,001$).

- Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ PTH với P máu ($r=0,28$ và $p=0,002$); PTH với chỉ số Ca x P ($r=0,33$ và $p=0,001$); β -CTx với P máu ($r=0,22$ và $p=0,01$); β -CTx với chỉ số Ca x P ($r=0,25$ và $p=0,005$).

- Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ β -CTx với nồng độ creatinine máu ($r=0,18$ và $p=0,03$); hoạt độ ALP với mức lọc cầu thận ($r=0,29$ và $p=0,001$).

- Chưa tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ PTH, β -CTx với mức lọc cầu thận.

3.4.3. Tương quan giữa nồng độ hormone tuyến cận giáp, beta-crosslaps và một số yếu tố

3.4.3.1. Tương quan giữa nồng độ hormone tuyến cận giáp với một số yếu tố

Bảng 3.27. Mô hình hồi qui đa biến giữa nồng độ hormone tuyến cận giáp với các yếu tố ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối ĐTBТ

Các biến số	B	t	p	CI (95%)
Tuổi	-0,09	-0,07	0,94	(-2,53) – 2,36
Giới	-191,80	-2,31	0,03	(-358,60) – (-24,95)
BMI	-4,91	-0,48	0,63	(-25,59) – 15,75
ALP	0,83	1,73	0,09	(-0,13) – 1,8
P	-371,20	-2,22	0,03	(-707,3) – (-35,00)
Canxi hiệu chỉnh	-424,90	-2,04	0,04	(-843,3) – (-6,66)
Ca x P	208,39	2,55	0,01	43,79 – 373,0
Albumin máu	-7,66	-1,85	0,07	(-16,02) – 0,68
Creatinine máu	-0,16	-1,53	0,12	(-0,36) – 0,04
Hb	-7,22	-0,61	0,54	(-30,97) – 16,51
Tăng huyết áp	14,48	0,29	0,77	(-84,55) – 113,52
MLCT	-52,21	-1,78	0,08	(-111,1) – 6,72
Hằng số	1772,30	3,14	0,003	636,6 – 2908,1

Với $R^2 = 0,41$; R^2 hiệu chỉnh = 0,27 và mức ý nghĩa của mô hình $p = 0,0049$

Ở nhóm bệnh bệnh thận mạn giai đoạn cuối ĐTBТ, giới, nồng độ P máu, nồng độ canxi máu hiệu chỉnh và chỉ số Ca x P dự đoán nguy cơ tăng PTH máu. Trong đó, chỉ số Ca x P có ý nghĩa nhất ($p = 0,01$).

Phương trình hồi qui đa biến:

Nồng độ PTH = 1772,30 - 191,80 x Giới – 371,20 x P máu – 424,9 x Canxi máu + 208,39 x chỉ số Ca x P

Bảng 3.28. Mô hình hồi qui đa biến giữa nồng độ hormone tuyến cận giáp với các yếu tố ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối LMCK

Các biến số	B	t	p	CI (95%)
Tuổi	-8,68	-2,58	0,01	(-15,43) – (-1,92)
Giới	-81,25	-0,68	0,502	(-322,20) – 159,68
BMI	11,55	0,97	0,33	(-12,31) – 35,42
ALP	1,30	2,03	0,048	0,01 – 2,59
P	7,20	0,02	0,98	(-735,6) – 750,0
Canxi hiệu chỉnh	198,80	0,45	0,65	(-692,4) – 1090,2
Ca x P	7,13	0,04	0,96	(-312,5) – 326,8
Albumin máu	8,68	0,96	0,34	(-9,39) – 26,77
Creatinine máu	-0,27	-0,62	0,53	(-1,17) – 0,61
Hb	-39,36	-1,54	0,13	(-90,63) – 11,91
Tăng huyết áp	18,95	0,26	0,79	(-126,9) – 164,8
MLCT	-145,0	-1,62	0,11	(-324,71)- 34,7
Hằng số	870,65	1,11	0,27	(-697,8) – 2439,1

Với $R^2 = 0,4$; R^2 hiệu chỉnh = 0,26 và mức ý nghĩa của mô hình $p = 0,003$

Ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối LMCK, tuổi và hoạt độ phosphatase kiềm toàn phần dự đoán nguy cơ tăng PTH. Trong đó, tuổi có ý nghĩa nhất ($p = 0,01$).

Phương trình hồi qui đa biến:

$$\text{Nồng độ PTH} = - 8,68 \times \text{Tuổi} + 1,30 \times \text{hoạt độ phosphatase kiềm}$$

Bảng 3.29. Mô hình hồi qui đa biến giữa nồng độ hormone tuyến cận giáp với các yếu tố ở nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối (ĐTBT và LMCK)

Các biến số	B	t	p	CI (95%)
Tuổi	-1,58	-1,26	0,21	(-4,08) – 0,90
Giới	-151,02	-3,46	0,001	(-237,4) – (-64,55)
BMI	4,12	0,53	0,59	(-11,29) – 19,54
ALP	1,30	3,29	0,001	0,517 – 2,08
P	-217,97	-1,47	0,14	(-511,98) – 76,04
Canxi hiệu chỉnh	-202,31	-1,14	0,26	(-555,4) – 150,7
Ca x P	134,70	1,98	0,05	(-0,25)- 269,78
Albumin máu	2,42	0,63	0,53	(-5,19) – 10,04
Creatinine máu	0,009	0,11	0,91	(-0,14) – 0,16
Hb	-7,51	-0,67	0,50	(-29,82) – 14,79
Tăng huyết áp	20,71	0,47	0,64	(-66,73) – 108,1
MLCT	-42,04	-2,32	0,02	(-77,90) – (-6,18)
Hằng số	621,39	1,47	0,14	(-215,3) – 1458,0

Với $R^2 = 0,322$; R^2 hiệu chỉnh = 0,25 và mức ý nghĩa của mô hình $p = 0,0001$.

Phân tích phối hợp cả 02 nhóm ĐTBT và LMCK, ta thấy, giới, hoạt độ ALP toàn phần và mức lọc cầu thận dự đoán nguy cơ tăng PTH. Trong đó giới và hoạt độ ALP đều rất có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$)

Phương trình hồi qui đa biến:

$$\text{Nồng độ PTH} = -151,02 \times \text{Giới} + 1,30 \times$$

$$\text{Hoạt độ phosphatase kiềm} - 42,04 \times \text{Mức lọc cầu thận}$$

3.4.3.2. Tương quan giữa nồng độ beta-crosslaps huyết thanh với một số yếu tố nguy cơ

Bảng 3.30. Mô hình hồi qui đa biến giữa nồng độ beta-crosslaps huyết thanh với các yếu tố ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối ĐTBТ

Các biến số	B	t	p	CI (95%)
Tuổi	-0,01	-1,50	0,138	(-0,02) – 0,003
Giới	0,50	1	0,283	(-0,43) – 1,43
BMI	0,102	1,70	0,081	(-0,01) – 0,21
ALP	0,004	1,70	0,096	(-0,001) - 0,01
P	-2,59	-2,78	0,008	(-4,48) – (-0,71)
Canxi hiệu chỉnh	-3,108	-2,67	0,01	(-5,45) – (-0,76)
Ca x P	1,182	2,58	0,013	0,26 – 2,10
Albumin máu	-0,025	-1,10	0,272	(-0,072) – 0,02
Creatinine máu	0,0007	1,33	0,19	(-0,0003) - 0,001
Hb	0,023	0,36	0,71	(-0,1) – 0,15
Tăng huyết áp	-0,35	-1,27	0,209	(-0,905) – 0,203
MLCT	0,18	1,10	0,265	(-0,14) – 0,515
Hằng số	6,35	2	0,05	(-0,002) – 12,71

Với $R^2 = 0,354$, R^2 hiệu chỉnh = 0,193 và mức ý nghĩa của mô hình $p=0,02$

Ở nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối ĐTBТ, nồng độ P máu, canxi máu hiệu chỉnh và chỉ số Ca x P dự đoán nguy cơ tăng beta-crosslaps huyết thanh. Trong đó, nồng độ P máu có ý nghĩa nhất ($p=0,008$).

Phương trình hồi qui đa biến:

$$\text{Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh} = -2,59 \times \text{nồng độ phospho máu} - 3,108 \times \text{nồng độ canxi máu} + 1,182 \times \text{chỉ số Ca x P}$$

Bảng 3.31. Mô hình hồi qui đa biến giữa nồng độ beta-crosslaps huyết thanh với các yếu tố ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối LMCK

Các biến số	B	t	p	CI (95%)
Tuổi	-0,08	-4,61	0,0001	(-0,118) – (-0,046)
Giới	1,16	1,83	0,07	(-0,109) – 2,44
BMI	0,02	0,42	0,67	(-0,1) – 0,15
ALP	0,01	3,19	0,002	0,004 – 0,01
P	2,08	1,06	0,29	(-1,85) – 6,02
Canxi hiệu chỉnh	3,34	1,42	0,16	(-1,38) – 8,07
Ca x P	-0,90	-1,07	0,29	(-2,59) – 0,79
Albumin máu	-0,06	-1,41	0,16	(-0,16) – 0,02
Creatinine máu	-0,004	-1,76	0,08	(-0,008) – 0,0005
Hb	-0,006	-0,05	0,96	(-0,27) – 0,26
Tăng huyết áp	0,07	0,18	0,856	(-0,70) – 0,84
MLCT	-1,30	-2,75	0,008	(-2,26) – (-0,35)
Hằng số	9,21	2,22	0,031	0,89 – 17,54

Với $R^2=0,44$; R^2 hiệu chỉnh = 0,32 và mức ý nghĩa của mô hình $p=0,001$

Ở nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối LMCK, tuổi, hoạt độ ALP toàn phần và mức lọc cầu thận dự đoán nguy cơ tăng beta-crosslaps huyết thanh. Trong đó, tuổi có ý nghĩa thống kê nhất ($p=0,0001$).

Phương trình hồi qui đa biến:

Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh = 9,21 -0,08 x Tuổi + 0,01 x

hoạt độ phosphatase kiềm – 1,30 x mức lọc cầu thận

Bảng 3.32. Mô hình hồi qui đa biến giữa nồng độ beta-crosslaps huyết thanh với các yếu tố ở nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối (ĐTBT và LMCK)

Các biến số	B	t	p	CI (95%)
Tuổi	-0,02	-4,09	0,001	(-0,04) – (-0,01)
Giới	0,01	0,05	0,96	(-0,46) – 0,49
BMI	0,02	0,67	0,50	(-0,05) – 0,11
ALP	0,008	3,94	0,001	0,004 – 0,01
P	-1,65	-2,01	0,047	(-3,29) – 0,02
Canxi hiệu chỉnh	-1,88	-1,90	0,06	(-3,84) – 0,08
Ca x P	0,81	2,16	0,03	0,06 – 1,56
Albumin máu	-0,01	-0,63	0,5	(-0,05) – 0,02
Creatinine máu	0,0003	0,77	0,44	(-0,0005) – 0,001
Hb	0,04	0,74	0,45	(-0,07) – 0,17
Tăng huyết áp	0,0002	0,00	0,9	(-0,48) – 0,48
MLCT	-0,06	-0,60	0,5	(-0,25) – 0,13
Hằng số	6,22	2,65	0,009	1,57 – 10,86

Với $R^2=0,3$; R^2 hiệu chỉnh = 0,23 và mức ý nghĩa của mô hình $p=0,0001$

Phân tích gộp 02 nhóm bệnh thận mạn ĐTBT và LMCK, cho thấy, tuổi, hoạt độ ALP toàn phần, nồng độ P máu và chỉ số Ca x P dự đoán nguy cơ tăng beta-crosslaps huyết thanh. Trong đó, tuổi và hoạt độ ALP toàn phần đều rất có ý nghĩa thống kê ($p=0,001$).

Phương trình hồi qui đa biến:

$$\text{Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh} = 6,22 - 0,02 \times \text{Tuổi} + 0,008 \times \text{Hoạt độ phosphatase kiềm} - 1,65 \times \text{Nồng độ phospho máu} + 0,81 \times \text{Chỉ số Ca x P}$$

Chương 4

BÀN LUẬN

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu 186 đối tượng bao gồm 59 người thuộc nhóm chứng và 127 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối: 61 bệnh nhân đang điều trị bảo tồn và 66 bệnh nhân lọc máu chu kỳ. Bệnh nhân điều trị nội trú tại khoa Nội Thận- Cơ xương khớp và Khoa Thận nhân tạo từ tháng 01 năm 2009 đến tháng 06 năm 2014. Qua nghiên cứu, chúng tôi có một số kết quả như sau:

4.1. NỒNG ĐỘ BETA-CROSSLAPS VÀ HORMONE TUYẾN CẬN GIÁP Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI

4.1.1. Giới

Về phân giới của nhóm nghiên cứu, tỉ lệ nam nữ không có sự khác biệt trong 02 nhóm bệnh. Tỉ lệ nữ / nam = 60/67. Khi so sánh với các nghiên cứu khác ở bệnh nhân bệnh thận mạn tại bệnh viện, cũng cho thấy kết quả tương tự như tác giả Hoàng Bùi Bảo: nữ/nam= 65/99 [4], tác giả Trần Văn Vũ và cộng sự: nữ /nam=230/237 [30], Trần Thị Anh Thư và cộng sự (2010): nữ/nam=34/42 [25], nghiên cứu của Đặng Ngọc Tuấn Anh [1], Hoàng Việt Thắng [22]; kết quả nghiên cứu của Jian-Qing Jiang và cộng sự, nữ/nam=12/19 [85]; kết quả có sự khác biệt so với nghiên cứu của tác giả Trần Thanh Bình (2011), nữ/ nam = 15/202 ($p < 0,05$) [5]. Có thể do đối tượng nghiên cứu khác nhau về giai đoạn bệnh thận mạn và độ tuổi của bệnh nhân, chúng tôi chỉ chọn những bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối với mức lọc cầu thận < 15 ml/phút/1,73 m²; trong khi đó tác giả Trần Thanh Bình nghiên cứu bệnh thận mạn giai đoạn 2,3 và 4 ở bệnh nhân lớn tuổi (lão khoa).

Bảng 4.1. So sánh tỉ lệ nữ/nam giữa các nghiên cứu

Nghiên cứu	Tỉ lệ nữ/nam	p
Đặng Ngọc Tuấn Anh	24/34	>0,05
Hoàng Bùi Bảo	65/99	> 0,05
Trần Thị Anh Thư	34/42	> 0,05
Trần Văn Vũ	230/237	> 0,05
Jian-Qing Jiang	12/19	> 0,05
Trần Thanh Bình	15/202	< 0,05
Chúng tôi	60/67	

4.1.2. Tuổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của nhóm chứng là $47,03 \pm 19,55$; nhóm bệnh thận mạn ĐTBТ là $54,74 \pm 18,60$ và nhóm bệnh thận mạn LMCK là $48,94 \pm 14,45$; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa 03 nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$). Đa số bệnh nhân có độ tuổi ≥ 40 và tuổi lớn nhất 92 tuổi.

So sánh với kết quả của các tác giả khác, như Nguyễn Hữu Nhật (2012): tuổi trung bình là $52 \pm 18,88$ với tuổi lớn nhất là 85 [16]; Đỗ Gia Tuyển và cộng sự (2011): tuổi trung bình là $37 \pm 8,9$ [29]; Nguyễn Vĩnh Hưng (2009): tuổi trung bình là 34, tuổi lớn nhất là 50 [11]. Chúng tôi nhận thấy độ tuổi trung bình giữa các nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa, nhưng có xu hướng tăng dần qua từng năm. Có nhiều lí do có thể giải thích: tuổi thọ trung bình của người Việt Nam tăng lên, điều kiện y tế phát triển, bệnh nhân bệnh thận mạn ngày càng được phát hiện sớm và chăm sóc tốt, ngay cả khi bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối, phát triển nhiều phương pháp điều trị thay thế thận làm cho tuổi trung bình của bệnh nhân bệnh thận mạn ngày càng tăng.

4.1.3. Chỉ số nhân trắc

Về chỉ số nhân trắc của nhóm nghiên cứu, chúng tôi không thấy sự khác biệt về cân nặng, chiều cao và BMI giữa nhóm chứng và nhóm bệnh, cũng như giữa giới nữ và nam ($p > 0,05$). Đây cũng là một tiêu chuẩn để chọn bệnh nhằm giảm trừ một số yếu tố nhiễu ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu. BMI trung bình của nhóm nghiên cứu lần lượt là nhóm chứng $19,51 \pm 1,77$; nhóm ĐTBТ là $19,52 \pm 2,25$ và nhóm LMCK là $18,76 \pm 2,83$ ($p > 0,05$).

4.1.4. Đặc điểm lâm sàng

4.1.4.1. Tăng huyết áp

Khi nghiên cứu về chỉ số huyết áp ở nhóm bệnh và nhóm chứng, chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ($p < 0,001$). Đa số bệnh nhân thuộc nhóm ĐTBТ và LMCK có tình trạng tăng huyết áp, chiếm 74,77% và 71,21%. Tình trạng tăng huyết áp ở bệnh nhân bệnh thận mạn có nhiều lí do: tăng tiết renin làm kích hoạt hệ thống renin- angiotensin- aldosteron, tình trạng ú muối và nước do bệnh thận mạn, các bệnh lí tim mạch do thận, các rối loạn lipid

máu do bệnh thận mạn hoặc xuất hiện trên bệnh nhân lọc máu chu kì... Đa số các trường hợp là tăng huyết áp tâm thu lẫn tâm trương. Trong nghiên cứu của Hoàng Bùi Bảo, tỉ lệ tăng huyết áp bệnh thận mạn giai đoạn cuối và lọc máu chu kì lần lượt là 76,67 % và 89,74% [4], kết quả của Nguyễn Bách là 80% ở bệnh nhân LMCK [3]; kết quả của Đỗ Gia Tuyền là 73,8% [29]; nhưng trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Thanh tỉ lệ tăng huyết áp ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối rất cao, 99,1% [24]. Tỉ lệ tăng huyết áp không khác nhau giữa các nghiên cứu cũng có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là bệnh nhân bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn và viêm thận bể thận mạn, trong khi đó, tác giả Nguyễn Văn Thanh, nguyên nhân là viêm cầu thận mạn, viêm thận bể thận mạn và bệnh thận đa nang.

Tăng huyết áp vừa là nguyên nhân vừa là hậu quả của bệnh thận mạn, và là yếu tố quan trọng trong tiến triển của bệnh. Tăng huyết áp có liên quan đến các biến chứng nặng-đe dọa tính mạng và tăng tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Có rất nhiều nghiên cứu về chỉ số huyết áp và bệnh thận mạn: Nghiên cứu MDRD cho thấy chỉ số huyết áp tương quan nghịch với mức lọc cầu thận; nghiên cứu REAAL cho thấy nhóm đối tượng có huyết áp tâm thu 140-159mmHg có nguy cơ cao mắc bệnh thận mạn hoặc nguy cơ tử vong cao hơn 38% so với nhóm có huyết áp tâm thu < 130mmHg [148].

4.1.4.2. Thiếu máu

Triệu chứng khác thường gặp ở bệnh thận mạn là thiếu máu mạn. Trong nghiên cứu chúng tôi, thiếu máu là một triệu chứng lâm sàng chiếm tỉ lệ cao nhất, 100% nhóm ĐTBТ và 84,85 % nhóm LMCK, đa số là thiếu máu đẳng sắc. Nồng độ Hb trung bình trong nhóm ĐTBТ là $7,62 \pm 1,78$ với 100% bệnh nhân có thiếu máu, kết quả này có sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh với nhóm chứng và nhóm LMCK ($p < 0,001$). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Trần Thị Anh Thư [25], nghiên cứu của Đỗ Gia Tuyền là 96,2% [29], Trần Thanh Bình là 99,1% [5]. Triệu chứng thiếu máu xuất hiện nặng dần cùng với mức độ suy thận. Thiếu máu ở bệnh nhân mạn có thể do nhu mô thận bị xơ hóa dẫn đến giảm tiết erythropoietin- một hormone do tổ chức cạnh cầu thận tiết tăng chuyên hồng cầu non thành hồng cầu trưởng thành, do tan máu và/hoặc xuất huyết do hội chứng tăng ure máu, do đời

sống hồng cầu giảm, do bệnh thận mạn ức chế tủy sản xuất hồng cầu, do thiếu nguyên liệu tạo máu: axit folic, vitamin B, protid, sắt... Người ta nhận thấy nếu Hb < 8 g/dl thì nguy cơ tử vong ở bệnh nhân thận mạn rất cao [25].

Nghiên cứu của chúng tôi còn cho thấy tỉ lệ thiếu máu ở nhóm bệnh thận mạn LMCK còn cao, chiếm 84,85%, mặc dù đa số các bệnh nhân này đều được điều trị thiếu máu với các thuốc kích thích tạo máu, cung cấp nguyên liệu tạo máu, lọc máu chu kì hoặc truyền máu...Điều đó cho thấy trong nghiên cứu của chúng tôi, việc điều trị thiếu máu trên nhóm đối tượng này vẫn chưa có hiệu quả.

4.1.4.3. Thiếu hoặc vô niệu

Thận có chức năng quan trọng trong việc duy trì cân bằng nước thông qua điều hòa bài xuất nước tiểu. Khả năng cô đặc nước tiểu phụ thuộc áp lực thẩm thấu dịch ngoại bào: khi áp lực thẩm thấu ngoại bào giảm, hormone sẽ kích thích tăng tiết nước tiểu loãng và ngược lại đối với áp lực thẩm thấu cao, thận sẽ tăng tạo nước tiểu cô đặc. Hormone đóng vai trò quan trọng trong quá trình này là ADH- hormone chống bài niệu. Rối loạn bài xuất nước tiểu với thiếu niệu và vô niệu là triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân thận mạn. Ở nhóm ĐTB, tỉ lệ này chiếm 26,23% và tăng cao ở nhóm LMCK với 100%. Chức năng chính của thận là tái hấp thu và bài tiết các chất, trong đó có nước. Nước được hấp thu chủ yếu ở ống lượn gần và không ảnh hưởng bởi các hormone; giai đoạn sau, nước tiểu sẽ được tiếp tục tái hấp thu ở quai Henle, ống lượn xa và ống góp dưới sự điều hòa của hormone ADH và aldosteron. Như vậy, trong bệnh thận mạn, tình trạng thiếu niệu gây ra do sự kết hợp nhiều nguyên nhân: tổn thương nhu mô thận, rối loạn bài tiết ADH và quá trình lọc máu chu kì đối với nhóm bệnh thận đã lọc máu. Riêng đối với nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK, thận đã mất dần chức năng cùng với thời gian lọc máu chu kì, làm lượng nước tiểu ngày càng ít dần và thậm chí mất hẳn. Chính vì vậy 100% bệnh nhân trong nhóm này thiếu hoặc vô niệu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của Hoàng Bùi Bảo 2005 [4], [93].

4.1.4.4. Thời gian lọc máu

Thời gian lọc máu trung bình của nhóm suy thận mạn LMCK là $47,94 \pm 34,12$ tháng, nhỏ nhất là 06 tháng và lớn nhất là 175 tháng (khoảng hơn 14,5 năm). Nhìn chung, thời gian lọc máu trung bình của nhóm nghiên cứu chúng tôi có độ dao

động khá lớn. Phương pháp lọc máu chu kì áp dụng cho bệnh nhân bệnh thận mạn được tiến hành tại bệnh viện chúng tôi khoảng 20 năm gần đây, với số lượng máy rất hạn chế, vì vậy, ảnh hưởng đến thời gian lọc trung bình của nhóm nghiên cứu chúng tôi. Nghiên cứu của Luisa Alvarez ở Tây Ban Nha (2003) cho thấy, thời gian lọc trung bình là $6 \pm 2,3$ năm [32]. Ở Nhật Bản, nghiên cứu của Okuno và cộng sự (2005) là $67,2 \pm 33,2$ tháng (lớn nhất là 142 tháng và nhỏ nhất là 17 tháng) [121]; Inaba và cộng sự (2005) là $66,1 \pm 35,6$ tháng (lớn nhất là 142,4 tháng và nhỏ nhất là 13,4 tháng) [76]; gần đây nhất là một nghiên cứu cũng tiến hành tại Nhật Bản của Yamashita (2011), là $114,7 \pm 102,8$ tháng [152]. Như vậy, ở các nước phát triển, phương pháp này đã được áp dụng từ rất lâu.

4.1.5. Rối loạn canxi-phospho máu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giữa 02 nhóm bệnh thận mạn ĐTBT và nhóm LMCK, có sự khác nhau rất có ý nghĩa thống kê về nồng độ trung bình canxi máu hiệu chỉnh, nồng độ phospho máu và chỉ số Ca x P ($p < 0,001$). Nồng độ trung bình canxi máu hiệu chỉnh ở nhóm LMCK cao hơn nhóm ĐTBT, tương tự như vậy đối với nồng độ phospho máu và chỉ số Ca x P.

Rối loạn canxi-phospho liên quan đến sự tiết bất thường PTH ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn là một vấn đề được nhiều người quan tâm. Đặc trưng là sự giảm canxi máu và tăng phospho máu, với chỉ số Ca x P tăng. Sự thay đổi nồng độ của canxi-phospho biểu hiện sớm ngay từ khi có tổn thương cầu thận. Khi mức lọc cầu thận dưới $60 \text{ ml/phút}/1,73 \text{ m}^2$, các biến đổi sinh hóa bắt đầu xuất hiện: phospho máu tăng nhẹ, canxi máu bắt đầu giảm. Theo Lazarus và Brenner, có 35-90% bệnh nhân bệnh thận mạn có biểu hiện rối loạn canxi-phospho khi mức lọc cầu thận $< 40 \text{ ml/phút}/1,73 \text{ m}^2$, và hầu hết khi mức lọc cầu thận $< 10 \text{ ml/phút}/1,73 \text{ m}^2$. Triệu chứng lâm sàng chỉ gặp khoảng 10% bệnh nhân. Kết quả của chúng tôi cũng ghi nhận như vậy với canxi máu toàn phần giảm (hiệu chỉnh theo nồng độ albumin máu) chiếm 50,82% và phospho máu tăng chiếm 50,82% ở nhóm bệnh nhân ĐTBT. Nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu đa trung tâm của DOPPS [122], tác giả Vũ Lê Anh [1]; Hoàng Bùi Bảo [4]; Nguyễn Vĩnh Hưng [11], Nguyễn Thị Hoa [9].

Canxi là cation có nhiều nhất trong cơ thể, > 90% tập trung ở xương. Một phần nhỏ canxi, khoảng 150-200 mg được trao đổi hằng ngày giữa xương và dịch ngoại bào trong quá trình tái tạo xương liên tục. Ở người bình thường, quá trình này cân bằng. Canxi trong dịch ngoại bào tồn tại dưới ba hình thức khác nhau: dạng phối hợp với protid huyết tương (chủ yếu là albumin), dạng phức hợp hòa tan với các anion hữu cơ và dạng ion hóa. Giữ vai trò sinh lí quan trọng nhất là canxi ion hóa, nó tác dụng trực tiếp lên màng tế bào ở kênh nhận cảm canxi và thụ thể cảm biến canxi (CaR). Sự điều hòa canxi chủ yếu qua sự nhận cảm nồng độ canxi của thụ thể cảm biến canxi (CaR), từ đó tác động lên hoạt động của tế bào tuyến cận giáp, ruột và xương. Khi bệnh nhân mắc bệnh thận mạn, canxi máu thường giảm sớm chủ yếu do hai yếu tố: sự giảm nồng độ vitamin D3 – do tế bào biểu mô ống lượn gần tiết ra và sự tăng nồng độ hormone tuyến cận giáp. Một số yếu tố ảnh hưởng đến sự giảm sản xuất vitamin D3 ở bệnh thận mạn như tình trạng toan chuyển hóa, các bệnh thận mạn, sự giảm protid máu và tình trạng tăng phospho máu. Những nguyên nhân vừa được đề cập, phối hợp với tình trạng giảm canxi máu sẽ gây cường tuyến cận giáp thứ phát. Đồng thời, cường tuyến cận giáp thứ phát lại tiếp tục gây giảm canxi máu và tăng phospho máu. Đây chính là vòng xoắn bệnh lí [118], [145].

Khi phân tích kết quả của Ghosh và cộng sự (2014) tại Ấn Độ, chúng tôi nhận thấy giảm canxi máu chiếm 56,41% và tăng phospho máu chiếm 64,10% ở nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối ĐTB; giảm canxi máu chiếm 54,95% và tăng phospho máu chiếm 70,27% ở nhóm LMCK [66]. Ngược lại, ở nhóm LMCK của chúng tôi, đa số bệnh nhân canxi máu bình thường và tăng phospho máu, chiếm tỉ lệ lần lượt 63,64% và 81,82%. Sự khác nhau về dạng rối loạn canxi máu ở nhóm LMCK có thể do sự điều chỉnh ca-p trong quá trình lọc máu, thành phần dịch lọc có nồng độ canxi là 1,75 mmol/l, nhưng quan trọng hơn nữa là những rối loạn nội tiết thứ phát xuất hiện trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối như PTH, vitamin D, FGF-23, hormone sinh dục..., đặc biệt là rối loạn PTH. Đa số bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối có nồng độ PTH tăng cao, để tăng hấp thu canxi từ ruột và huy động canxi từ xương nên PTH tăng càng cao, nồng độ canxi máu càng cao. Mặt

khác, những bệnh nhân bệnh thận mạn điều trị lọc máu chu kỳ, nồng độ các ion nội mô bị ảnh hưởng bởi ion trong dịch lọc và kỹ thuật của quá trình lọc máu. Chính vì vậy, hiện nay, KDIGO khuyến cáo nên sử dụng chỉ số Ca x P phối hợp với nồng độ Ca -P máu để theo dõi biến chứng rối loạn canxi-phospho hơn là dùng đơn độc từng chỉ số [83]. Khi tham khảo kết quả nghiên cứu của Đặng Ngọc Tuấn Anh thực hiện ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang lọc máu chu kỳ ở Pháp, phần lớn bệnh nhân được kiểm soát canxi-phospho rất tốt và trong giới hạn khuyến cáo. Điều này phần nào cho thấy mối quan tâm của chúng ta đến các rối loạn chuyển hóa này chưa cao [1].

Tăng phospho máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn bao gồm cả tăng nồng độ trong tế bào và trong huyết thanh. Ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối, quá trình bài tiết nước tiểu ngày càng giảm, lượng phospho được huy động từ xương gần như không được đào thải ra theo đường tự nhiên. Tăng phospho máu, vừa là yếu tố nguy cơ làm nặng thêm tình trạng vôi hóa các mô mềm, vừa liên quan đến sự vôi hóa thành mạch và các biến chứng tim mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn [104]. Trong nhiều nghiên cứu, biến chứng này đặc biệt liên quan đến rối loạn cân bằng phospho, tăng tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Block GA và cộng sự khi đánh giá rối loạn chuyển hóa xương ở hơn 40.000 bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ cho thấy nguy cơ tử vong ở đối tượng này tăng cao cùng với sự tăng P máu trên 1,6 mmol/l (5 mg/dl). Đây cũng là kết quả của nghiên cứu tiến cứu dữ liệu bệnh thận của Mỹ với P > 2 mmol/l (6,4 mg/dl), nghiên cứu của Kalantar-Zadeh K và cộng sự với P > 1,92 mmol/l (6 mg/dl), nghiên cứu DOPPS (the international Dialysis Outcome Practice Patterns Study) với P > 1,92 mmol/l (6 mg/dl) [48], [83], [153]. Trong nghiên cứu DOPPS, Young và cộng sự cũng nhận thấy mối tương quan giữa rối loạn chuyển hóa xương và tỉ lệ tử vong ở 17236 bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK: nồng độ phospho máu và PTH máu cao hơn khuyến cáo của KDIGO ở phần lớn bệnh nhân, > 40 % bệnh nhân có chỉ số Ca x P cao hơn mức cho phép; và tỉ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân và do mạch vành tương quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ phospho máu, nồng độ canxi máu và chỉ số Ca x P [153].

Khi phân tích kết quả canxi máu, phospho máu và chỉ số Ca x P để đánh giá tần suất xuất hiện 01 yếu tố, 02 yếu tố hoặc đồng thời cả 03 yếu tố trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối ĐTBТ, chúng tôi nhận thấy: đối với trường hợp 01 yếu tố, rối loạn canxi máu là thường gặp nhất, chiếm 59,02%; rối loạn 02 yếu tố, rối loạn đồng thời canxi và phospho máu là thường gặp nhất, chiếm 32,79%; và rối loạn 03 yếu tố chỉ gặp 11,48% trường hợp. Ngược lại đối với nhóm LMCK, rối loạn chủ yếu là phospho máu nếu là 01 yếu tố; phospho máu và chỉ số Ca x P nếu là đồng thời 02 yếu tố; chỉ 28,79% trường hợp rối loạn cả 03 yếu tố.

KDIGO đã đưa ra rất nhiều khuyến cáo để hướng dẫn chẩn đoán và theo dõi nhiều biến chứng khác nhau của bệnh thận mạn. Một nghiên cứu của Estrella và cộng sự về tỉ lệ sử dụng các hướng dẫn của KDIGO của các nhân viên y tế ở Hoa Kỳ từ tháng 5 đến tháng 9 năm 2010 cho thấy tỉ lệ sử dụng các hướng dẫn về bệnh lý xương và khoáng chất ở bệnh nhân thận mạn là cao nhất, hơn 80% [54]. Theo KDIGO 2012, mục tiêu kiểm soát tốt Ca- P ở bệnh thận mạn giai đoạn cuối là Ca máu toàn phần 2,1-2,5 mmol/l, P máu 1,13-1,78 mmol/l, chỉ số Ca x P < 4,4 mmol²/l² và PTH 150-300 pg/ml. Với mức kiểm soát này sẽ hạn chế rối loạn hormone tuyến cận giáp, các biến chứng do rối loạn canxi-phospho gây ra tại các tổ chức tim mạch, xương khớp, mô mềm... Trong kết quả của chúng tôi, 73,8% nhóm ĐTBТ và chỉ 16,7 % nhóm LMCK có chỉ số Ca x P đạt chuẩn. Lí do khiến nhóm LMCK có chỉ số Ca x P đạt chuẩn thấp là do đa số bệnh nhân có nồng độ canxi máu bình thường và phospho máu tăng. Con số này còn thấp hơn rất nhiều khi thỏa mãn cả 04 chỉ số trên: 4,9% ở nhóm ĐTBТ và 3% ở nhóm LMCK. Mặc dù Hội thận học Hoa Kỳ đã đưa ra mục tiêu trên đối với bệnh nhân bệnh thận mạn nhưng họ cũng nhận định rằng thật sự khó để đạt được đồng thời các tiêu chí đó. Sự thật, con số này chỉ khoảng 10% ở bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kì. Một nghiên cứu tiến cứu, trên 20 nước ở châu Âu - 285 trung tâm y tế, được tiến hành 5700 bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kì để đánh giá tiêu chí mà KDIGO đã đề xuất. Phân tích kết quả ban đầu từ 2759 bệnh nhân cho thấy: < 30% bệnh nhân đạt chuẩn về nồng độ PTH, 55% đạt chuẩn về P máu, 50% đạt chuẩn về canxi máu, 66% đạt chuẩn về chỉ số Ca x P và chỉ 9% bệnh nhân đạt chuẩn cả 04 yếu tố trên [39].

4.1.6. Hoạt độ phosphatase kiềm toàn phần

Phosphatase kiềm (ALP) là một men được phát hiện từ nhiều loài khác nhau (thực vật, vi khuẩn, động vật...). Ở con người, nó gồm 4 loại chính tập trung chủ yếu ở các mô: thận (chiếm khoảng 50%), gan, ruột, nhau thai. Phosphatase kiềm toàn phần tăng cao trong nhiều trường hợp khác nhau: người trưởng thành, các bệnh lý xương khớp, gãy xương đang giai đoạn liền xương, các bệnh lý gan mật... Phosphatase kiềm xương hiện diện trên màng tế bào tạo xương và các tiền tế bào tạo xương, tế bào sụn, tế bào tạo xương, tế bào tạo răng. Nó tham gia vào quá trình tạo xương và khoáng hóa của xương. Phosphatase kiềm có vai trò cung cấp phosphate với nồng độ cao trên bề mặt tế bào tạo xương và xúc tác quá trình thủy phân pyrophosphate- tác nhân ức chế quá trình khoáng hóa. Phosphatase kiềm xương có trọng lượng phân tử 80K Dalton, không bị ảnh hưởng bởi quá trình lọc máu cũng như chức năng thận [59]. ALP là một trong ít những dấu ấn sinh học phản ánh quá trình tạo xương ít bị ảnh hưởng bởi chức năng thận. Bệnh nhân bệnh thận mạn, đặc biệt khi có cường tuyến cận giáp thứ phát, hoạt độ phosphatase kiềm ảnh hưởng đến tăng hoạt động của xương, bao gồm cả chu chuyển xương và chuyển hóa xương. Một vài nghiên cứu còn cho thấy tình trạng tăng phosphatase kiềm liên quan đến nguy cơ tăng canxi hóa động mạch và tỉ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân này [58]. Do vậy, từ năm 2009, trong khuyến cáo của KDIGO, ALP được đưa vào như một dấu ấn sinh học cần theo dõi tương đương với PTH, Ca, P... ở bệnh nhân thận mạn [68], [71], [83].

Bảng 4.2. Tần suất đề nghị theo dõi nồng độ huyết thanh: canxi, phospho, PTH, phosphatase kiềm và calcidiol ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối [83], [102]

Chất trong huyết thanh	Bệnh thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu/ đang lọc máu/ đã ghép thận
Canxi và phospho	Mỗi 1-3 tháng
PTH và phosphatase kiềm	Mỗi 3-6 tháng
25 (OH)D ₃	Mức cơ bản

Tại Việt Nam đã có một số nghiên cứu về phosphatase kiềm hoặc phosphatase kiềm xương, chủ yếu là trên bệnh loãng xương, đa u tủy xương...[19]. Chúng tôi

tiến hành nghiên cứu nồng độ ALP ở 186 người bao gồm nhóm chứng, nhóm bệnh thận mạn ĐTBT và LMCK. Các nhóm bệnh nhân này đã được xét nghiệm thăm dò các bệnh lí gan mật và chức năng gan. Kết quả cho thấy có tăng cao ALP ở nhóm ĐTBT và nhóm LMCK so với nhóm chứng với chỉ số trung bình lần lượt 70,76 U/L; 82,95 U/L và 105,58 U/L. Điều này được giải thích tại sao? Tăng PTH thứ phát thường kèm theo tình trạng bệnh thận mạn, theo đó là sự tăng hủy xương, dịch chuyển canxi từ xương ra môi trường ngoại bào. Hậu quả sẽ kích thích quá trình tạo xương và ALP sẽ phản ánh quá trình đó. Tuy nhiên, biến đổi chu chuyển xương ở bệnh thận mạn rất phức tạp, có thể thấp, bình thường hoặc cao, phụ thuộc vào nồng độ PTH. Nhiều nghiên cứu gần đây đã đề xuất theo dõi nồng độ ALP thường xuyên khoảng 3 tháng / lần ở bệnh nhân thận mạn vì các biến chứng loạn dưỡng xương, và quan trọng là nồng độ ALP có liên quan đến dự đoán tỉ lệ tử vong ở đối tượng này. Paul A. Fein đã đề xuất mức độ nguy hiểm có thể tăng tỉ lệ tử vong của ALP khoảng 104 U/L dựa vào phân tích hồi qui đa biến. Tác giả giải thích sự tăng cao ALP có liên quan đến tình trạng canxi hóa động mạch tiến triển [58]. Với Yamashita và cộng sự, nồng độ ALP khoảng > 200 U/L [152].

4.1.7. Mức lọc cầu thận

Có nhiều công thức ước tính mức lọc cầu thận như công thức Cockcroft-Gault, công thức MDRD, công thức Cystatin C với CDK-EPI...Tuy nhiên, công thức CKD-EPI được Hội Thận học Hoa Kỳ khuyến cáo nên dùng. Thực chất đây là công thức cải tiến từ MDRD, tuy nhiên qua nhiều nghiên cứu với các đối tượng suy thận lẫn không suy thận, mức lọc cầu thận ước tính theo CKD-EPI có kết quả như MDRD với MLCT < 60 ml/phút/1,73 m² và chính xác hơn MDRD với MLCT > 60 ml/phút/1,73 m² [78], [80], [91], [140].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng được chia làm 03 nhóm: nhóm chứng, nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối ĐTBT và nhóm bệnh thận mạn giai đoạn cuối LMCK. Tiêu chí ban đầu khi chúng tôi lựa chọn đối tượng trong nhóm chứng là ngoài những tiêu chuẩn chọn bệnh, nhóm chứng phải không có sự khác biệt có ý nghĩa về tuổi và các chỉ số nhân trắc so với nhóm bệnh. Như kết quả ở bảng 3.2, tuổi trung bình của nhóm chứng là 47,03 ± 19,55; nhóm ĐTBT là 54,74 ±

18,60 và nhóm LMCK là $48,94 \pm 14,45$ ($p > 0,05$). Phần lớn người cao tuổi, mức lọc cầu thận bị giảm theo quá trình lão hóa, một vài nghiên cứu cho thấy khoảng 60-80% người cao tuổi có mức lọc cầu thận < 60 ml/phút/1,73 m². Trung bình một người có thể phải mất 0,8 ml/phút/1,73 m²/năm, do sự giảm mức lọc cầu thận theo quá trình lão hóa ở mỗi người bị che lấp bởi sự giảm tỉ lệ khối cơ nên nồng độ creatinine huyết thanh ít thay đổi. Chính vì điều này đã ảnh hưởng đến mức lọc cầu thận trung bình của nhóm chúng trong nghiên cứu chúng tôi.

Đối với nhóm bệnh thận mạn, đây là những bệnh nhân thận mạn với mức lọc cầu thận < 15 ml/phút/1,73 m² (tính theo công thức CKD-EPI). Phần lớn những bệnh nhân vào viện không có tiền sử bệnh thận trước đó và không được theo dõi chức năng thận. Chúng tôi tiến hành thăm khám bệnh nhân và xét nghiệm các dấu ấn sinh hóa khi bệnh nhân qua giai đoạn cấp của bệnh thận mạn. Kết quả cho thấy nồng độ creatinin máu trung bình của 02 nhóm ĐTBT và nhóm LMCK đều cao ($p < 0,001$), mức lọc cầu thận của 02 nhóm đều thấp với trị số trung bình $3,1 \pm 1,78$ ml/phút/1,73 m² và $4,35 \pm 1,28$ ml/phút/1,73 m². Điều này sẽ ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa, đặc biệt là các rối loạn PTH, Ca-P cũng như xương và khoáng chất ở bệnh nhân LMCK. Phần lớn bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối vào viện thường rất nặng, mức lọc cầu thận giảm thấp, kèm theo đó, số lượng bệnh nhân rất đông dẫn đến cung không đủ cầu. Số lượng máy lọc thận chỉ khoảng hơn 30 máy để phục vụ cho hơn 200 bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kì, nên số lượt giờ chạy thận mỗi tuần không đảm bảo, đa số số lượt chạy của mỗi bệnh nhân khoảng 03 giờ/ lượt x 03 lần/ tuần, hơn nữa bệnh nhân thận chưa có sự ý thức về chế độ dinh dưỡng đặc biệt nên kết quả lọc máu chưa đạt hiệu quả cao.

Mức lọc cầu thận trung bình trong nhóm bệnh của chúng tôi có sự khác biệt có ý nghĩa với các nghiên cứu khác. Lí do chính là việc lựa chọn giai đoạn bệnh thận mạn và công thức tính mức lọc cầu thận. Theo tác giả Trần Văn Vũ (2013), MLCT trung bình là 40,76 ml/phút/1,73 m² với giai đoạn bệnh thận mạn từ 1-5 [30]; Trần Thanh Bình (2011), MLCT trung bình là $44,41 \pm 14,201$ ml/phút/1,73 m² với các bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 2-4 với công thức Cockcroft-Gault [5]. Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước lựa chọn đối tượng bệnh thận mạn giai đoạn cuối như tác giả Nguyễn Vĩnh Hưng (2009) với MLCT trung bình là

8,87 ml/phút/1,73 m² [11]; B. Ghosh và cộng sự (2012) với MLCT trung bình là 7,58 ml/phút/1,73 m² bằng công thức Cockcroft-Gault [66].

Nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt có ý nghĩa về mức lọc cầu thận theo giới tính, đặc biệt ở nhóm chúng và nhóm ĐTBT ($p < 0,01$ và $p < 0,001$). Điều này là do có sự khác nhau rất có ý nghĩa về cân nặng và chỉ số BMI giữa nam và nữ trong nhóm nghiên cứu ($p < 0,001$), mặc dù không có sự khác nhau có ý nghĩa về nồng độ creatinine máu (bảng 3.5 và 3.9).

4.1.8. Nồng độ beta-crosslaps và hormone tuyến cận giáp ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối

4.1.8.1. Nồng độ beta-crosslaps và hormone tuyến cận giáp huyết thanh

Qua nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy nồng độ beta-crosslaps cũng như PTH tăng cao ở nhóm bệnh hơn so với nhóm chúng với $p < 0,001$; đồng thời có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ beta-crosslaps và PTH giữa hai nhóm ĐTBT và LMCK ($p < 0,05$). Trong ba nhóm nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ beta-crosslaps và PTH huyết thanh biến đổi cao nhất ở nhóm LMCK.

Vậy các nghiên cứu khác về nồng độ beta-crosslaps và PTH huyết thanh trên bệnh nhân bệnh thận mạn có kết quả như thế nào? Năm 2004, Luisa Alvarez nghiên cứu nồng độ β -CTx và PTH huyết thanh ở 3 nhóm bệnh nhân: chúng, lọc máu chu kỳ và ghép thận. Kết quả cho thấy nồng độ β -CTx và PTH tăng cao ở nhóm lọc máu chu kỳ so với nhóm chúng và nhóm ghép thận với $p < 0,001$ [32]. Một nghiên cứu của Urena và cộng sự lại cho thấy, nồng độ PTH ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ có chu chuyển xương cao và chu chuyển xương thấp đều cao hơn so với bình thường (10-65 pg/ml), 753 ± 670 pg/ml và 128 ± 149 pg/ml ($p < 0,05$) [143].

Kết quả cũng tương tự với các nghiên cứu ở Nhật Bản. Nghiên cứu thứ nhất của Okabe và cộng sự (2001), định lượng β -CTx huyết thanh ở các bệnh nhân bệnh thận mạn, cường cận giáp nguyên phát, suy tuyến cận giáp, bệnh ác tính và giả suy cận giáp. Kết quả cho thấy 100% bệnh nhân bệnh thận mạn và cường tuyến cận giáp nguyên phát có nồng độ β -CTx huyết thanh tăng cao [120]. Nghiên cứu thứ hai của Okuno và cộng sự (2005) cho thấy nồng độ β -CTx huyết thanh nhóm LMCK là 1,61 ng/ml, cao gấp 4,4 lần so với nhóm chúng khỏe mạnh và 73,8% bệnh nhân có β -CTx cao hơn bình thường. Đối với nồng độ PTH có trung vị là 149,9 pg/ml (1,2-1148

pg/ml), cao hơn nhiều so với giá trị người bình thường 15,4-60 pg/ml [121]. Nghiên cứu thứ ba của Inaba và cộng sự (2005) lại cho thấy nồng độ trung bình của β -CTx và PTH huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK là $1,71 \pm 1,26 \mu\text{g/l}$ và $218,6 \pm 214,5 \text{ pg/ml}$, đều cao hơn rất có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p < 0,0001$) [76].

Một nghiên cứu khác được tiến hành ở Trung Quốc của Jiang (2011) trên 60 bệnh nhân bệnh thận mạn các giai đoạn khác nhau 1-5 và giai đoạn LMCK, nhận thấy nồng độ PTH tăng dần theo mức độ bệnh thận mạn và cao nhất ở nhóm LMCK: giai đoạn 1 là $3,75 \pm 2,59 \text{ pmol/l}$; giai đoạn 2 là $6,52 \pm 3,99 \text{ pmol/l}$; giai đoạn 3 là $7,78 \pm 3,57 \text{ pmol/l}$; giai đoạn 4 là $22,47 \pm 15,06 \text{ pmol/l}$; giai đoạn 5 là $37,13 \pm 29,62 \text{ pmol/l}$ và giai đoạn LMCK là $45,82 \pm 44,16 \text{ pmol/l}$ ($p < 0,05$) [85]. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Ghosh và cộng sự (2012) ở Ấn Độ với nồng độ trung bình của PTH ở nhóm LMCK cao hơn nhóm bệnh thận mạn ĐTBT, 288 pg/ml và 231 pg/ml ($p > 0,05$) [66].

Tại Việt Nam, chúng tôi chưa ghi nhận nghiên cứu nào đánh giá nồng độ β -CTx huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn, nhưng có rất nhiều nghiên cứu nồng độ PTH trên đối tượng này như Hoàng Bùi Bảo 2005 [4], Nguyễn Văn Thanh 2009 [24], Trần Thanh Bình 2011 [5], Nguyễn Hữu Nhật 2012 [16]. Các nghiên cứu này đều có kết quả như các tác giả trên thế giới và của chúng tôi.

Vậy tại sao ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối có sự gia tăng nồng độ β -CTx và PTH huyết thanh, đặc biệt nhóm LMCK cao hơn nhóm ĐTBT?

Ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn ĐTBT, bệnh lý thận mạn đặc trưng bởi tình trạng giảm số lượng nephron sẽ dẫn đến giảm chức năng nội tiết và bài tiết của thận. Chức năng nội tiết giảm với sự giảm tiết 1,25-dihydroxy-cholecalciferol (vitamin D), làm giảm hấp thu canxi ở ruột. Chức năng bài tiết giảm, gây ứ các chất chuyển hóa gây độc, toan chuyển hóa và tăng ứ đọng phospho máu. Điều này sẽ gây suy dinh dưỡng, giảm đáp ứng của xương đối với vitamin D, hủy chất đệm của xương, hạ canxi máu và tăng chỉ số $\text{Ca} \times \text{P}$. Hậu quả cuối cùng sẽ kích thích tế bào tuyến cận giáp tăng tiết PTH thứ phát. Tăng sản tuyến cận giáp là một biểu hiện chính của cường tuyến cận giáp thứ phát do thận, và một yếu tố quan trọng phản ánh độ nặng cũng như sự tiến triển của bệnh. Quá trình tăng sản PTH kéo dài, không kiểm soát sẽ dẫn đến tăng canxi huyết thanh, rối loạn chu chuyển xương với tăng quá trình

hủy xương và viêm xương nang xơ [90], [128]. Tỷ lệ tăng PTH trong nghiên cứu của chúng tôi là 26,23% ở nhóm ĐTBТ và 42,42% ở nhóm LMCK (bảng 3.18).

Sự mất cân bằng chu chuyển xương kéo dài với tình trạng tăng hủy xương và quá trình tạo xương, sẽ dẫn đến tăng các sản phẩm của quá trình này, trong đó có canxi máu, các dấu ấn chu chuyển xương như β -CTx và ALP. Có nhiều dấu ấn chu chuyển xương được nghiên cứu trong vài thập kỉ qua, nhưng chỉ một ít trong số đó được sử dụng trên lâm sàng. Lí do là chúng khác nhau giữa các cá thể và ít có liên quan với tỉ lệ mất xương. Tuy nhiên, β -CTx là một trong số ít dấu ấn chu chuyển xương được sử dụng, ngay cả ở bệnh nhân bệnh thận mạn, và thường phối hợp với nhiều dấu ấn khác. Một lí do nữa làm nồng độ β -CTx máu tăng cao ở bệnh nhân thận mạn là thận giảm chức năng bài tiết nước tiểu, trong khi đó, β -CTx lại bài tiết chủ yếu qua đường niệu, bị phụ thuộc vào chức năng của thận nên nồng độ β -CTx thường tăng cao theo mức độ suy thận. Do nồng độ β -CTx huyết thanh ở người bình thường thay đổi theo giới tính, độ tuổi nên chúng tôi không áp dụng nồng độ β -CTx huyết thanh bình thường của nhà sản xuất hóa chất. Nếu so sánh giá trị trung bình của β -CTx ở nhóm chứng của chúng tôi, kết quả cho thấy: trong nhóm bệnh thận mạn ĐTBТ, có 59 bệnh nhân chiếm 96,7% tăng nồng độ β -CTx máu và trong nhóm bệnh thận mạn LMCK, có 65 bệnh nhân chiếm 98,5% tăng nồng độ β -CTx máu.

Ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK, ngoài các yếu tố trên, sự tăng cao các dấu ấn chu chuyển xương bị ảnh hưởng bởi quá trình lọc máu. Hiện nay, tùy thuộc tình trạng bệnh nhân và máy lọc, có nhiều kĩ thuật lọc máu khác nhau: thẩm phân máu, siêu lọc, hoặc xen kẽ thẩm phân máu và siêu lọc... Thẩm phân máu thường dùng màng lọc kém ái nước trong vòng tuần hoàn ngoài cơ thể, chủ yếu hoạt động theo cơ chế khuếch tán. Chính vì vậy, dễ dàng lọc các chất có trọng lượng phân tử thấp (ure) và khó khăn đối với các chất có trọng lượng phân tử trung bình. Trước đây, dịch lọc với chất đệm là acetate được dùng chủ yếu, nhưng hiện nay bicarbonate lại chiếm đa số. Siêu lọc máu là phương thức điều trị đối lưu hoàn toàn, thường áp dụng lọc không liên tục ở bệnh nhân suy thận mạn và lọc liên tục ở bệnh nhân suy thận cấp. Thẩm phân máu siêu lọc là phương pháp kết hợp ưu điểm của 2 phương pháp trên. Cơ chế khuếch tán để đào thải các chất có trọng lượng

phân tử thấp và cơ chế siêu lọc để đào thải các chất có trọng lượng phân tử cao. Trong mỗi chu kỳ lọc tốc độ cao 12-25 lít siêu lọc sẽ được lấy ra và được đổi lại bằng dịch thay thế [20], [56], [108].

Đối với thẩm phân máu, các phân tử có trọng lượng phân tử < 500 daltons sẽ đi qua tự do và các phân tử có trọng lượng > 2000 daltons thì ngược lại. Những yếu tố này, cùng với chu kỳ bài tiết của beta-crosslaps cao nhất vào buổi sáng và giảm dần đến trưa chiều, làm cho nồng độ beta-crosslaps huyết thanh ở nhóm LMCK cao hơn so với nhóm ĐTBТ khi lấy cùng thời điểm, đối tượng chọn bệnh tương đương và lấy mẫu máu trước khi lọc [56], [73], [108]. Trong khi đó, kỹ thuật siêu lọc với màng lọc thấm nước cao – 20-50 lít mỗi giờ- cho phép kéo các chất có trọng lượng phân tử trung bình và cao ra khỏi cơ thể, nên nồng độ của nó sau lọc sẽ thấp hơn so với trước lọc. Nghiên cứu của Alvarez và cộng sự là một ví dụ. Alvarez sử dụng kỹ thuật siêu lọc với màng lọc cellulose triacetate, kết quả cho thấy sau khi lọc máu có sự giảm nồng độ beta- crosslaps khoảng 30% so với trước lọc máu. Nghiên cứu cũng phát hiện trọng lượng phân tử của beta- crosslaps nằm trong khoảng 1000-10000 daltons [32]. Ngược lại với phosphatase kiềm, trọng lượng phân tử khoảng 85000-170000 daltons nên sẽ không lọc được qua màng lọc và nồng độ sau lọc tăng khoảng 16%. Quá trình lọc máu ảnh hưởng quan trọng đến sự thay đổi nồng độ các dấu ấn chu chuyển xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối: các phân tử có trọng lượng phân tử < 500 daltons sẽ được lọc tự do, trong khi đó những phân tử có trọng lượng > 2000 daltons không thể đi qua màng lọc. Hơn nữa, quá trình lọc làm thay đổi lượng dịch ngoại bào, thay đổi thể tích dịch trong tĩnh mạch [32], [33]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ chủ yếu bằng phương pháp thẩm phân máu. Như vậy, nồng độ của beta-crosslaps huyết thanh nhóm LMCK cao hơn hẳn nhóm ĐTBТ là hoàn toàn phù hợp.

Một yếu tố nữa ảnh hưởng đến nồng độ các dấu ấn là các thời điểm trong ngày và tình trạng dinh dưỡng. Nồng độ của chúng sẽ cao nhất vào buổi sáng và tăng cao sau ăn [74], [120]. Các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đều được định lượng các chất vào buổi sáng khi đang đói để loại bỏ tình trạng tăng cao nồng độ các dấu ấn một cách giả tạo.

Với phân tích trên, chúng ta thấy rằng nồng độ beta-crosslaps huyết thanh ở nhóm LMCK bị ảnh hưởng bởi bệnh thận mạn, bởi quá trình lọc máu, và bởi thời gian lọc máu- thời gian lọc càng lâu thì sự tích tụ beta-crosslaps không qua màng lọc càng nhiều. Đồng thời cũng cho thấy sự cần thiết áp dụng phương pháp thẩm phân máu siêu lọc trên đối tượng này. Một phương pháp mà thế giới đã sử dụng rất thông dụng từ lâu.

4.1.8.2. Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh theo giới

Nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh rằng giới tính và độ tuổi là những yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ β -CTx huyết tương, đặc biệt phụ nữ và độ tuổi mãn kinh sẽ có tốc độ mất xương nhanh và nồng độ β -CTx huyết thanh tăng rất cao [8], [14], [62], [64].

Khi phân tích nồng độ β -CTx huyết thanh theo giới, chúng tôi nhận thấy có sự khác nhau rất có ý nghĩa thống kê về nồng độ β -CTx huyết thanh giữa nữ và nam trong nhóm nghiên cứu ($p < 0,001$) với nồng độ trung bình β -CTx huyết thanh của nữ giới cao hơn của nam giới, $1,750 \pm 1,516$ ng/ml và $1,715 \pm 1,295$ ng/ml. Tuy nhiên, khi xét nồng độ β -CTx riêng từng nhóm nghiên cứu, chúng tôi chưa thấy sự khác nhau có ý nghĩa về nữ và nam ($p > 0,05$). Một vấn đề nữa là có sự khác nhau rất có ý nghĩa về nồng độ β -CTx huyết thanh nếu so sánh nữ giới hoặc nam giới giữa ba nhóm: chứng, ĐTBТ và LMCK với nồng độ trung bình β -CTx huyết thanh cao nhất ở nhóm LMCK và thấp nhất ở nhóm chứng ($p < 0,001$). Điều này cho chúng ta thấy rằng ở bệnh nhân bệnh thận mạn, mức độ nặng của bệnh thận và quá trình lọc máu là yếu tố rất quan trọng ảnh hưởng đến nồng độ β -CTx huyết thanh, ngoài những yếu tố như đã nêu ở trên. Điều này cũng đã được chúng tôi phân tích ở phần 1.4.4. Vấn đề này càng được làm rõ khi chúng ta xem xét kết quả của bảng 3.16. Ở nhóm chứng, nồng độ β -CTx huyết thanh có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với nồng độ nhóm mãn kinh cao hơn nhóm chưa mãn kinh ($p < 0,05$). Ở nhóm ĐTBТ và LMCK thì ngược lại, nồng độ β -CTx huyết thanh nhóm chưa mãn kinh cao hơn nhóm mãn kinh. Mặc dù, độ tuổi trung bình của nữ giới ở cả ba nhóm đều cao ($53,12 \pm 19,41$; $55,38 \pm 18,19$ và $50,56 \pm 14,95$), nhưng đây chỉ là độ tuổi tiến hành nghiên cứu. Theo như chúng tôi ghi nhận, đa số bệnh nhân nữ đều xuất hiện mãn

kinh sớm sau khi phát hiện bệnh thận mạn khoảng 2 năm và hơn 50% bệnh nhân nữ của chúng tôi đều đã mãn kinh dù chưa đến tuổi. Theo y văn, một trong những biến chứng hay gặp ở bệnh nhân nữ mắc bệnh thận mạn là rối loạn kinh nguyệt dạng vô kinh, đặc biệt ở giai đoạn cuối. Tỷ lệ vô kinh gặp khoảng 40-80% bệnh nhân nữ bệnh thận mạn đang lọc máu chu kỳ. Có nhiều yếu tố gây nên: giảm lượng máu tới hệ sinh dục do tình trạng thiếu máu mạn, rối loạn hệ nội tiết ảnh hưởng đến chức năng của buồng trứng, tác dụng phụ của thuốc (estrogen, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu, thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm 3 vòng...) và những biến đổi về thận kinh. Chính vì vậy, tuổi mãn kinh của nữ giới bị bệnh thận mạn sẽ sớm hơn so với người khỏe mạnh [65], [67], [124].

4.1.8.3. Nồng độ hormone tuyến cận giáp theo giới

Khi phân tích nồng độ PTH theo giới tính (bảng 3.17), chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt giữa nhóm chúng so với nhóm bệnh trong nữ giới ($p < 0,001$) và trong nam giới ($p < 0,001$), cũng như giữa nữ giới và nam giới trong toàn bộ nhóm nghiên cứu ($p < 0,05$). Nồng độ trung bình của PTH ở nữ giới cao hơn nam giới. Tuy nhiên khi xét riêng từng nhóm, ta lại thấy kết quả có sự thay đổi. Ở nhóm chúng, không có sự khác nhau về nồng độ PTH ở nữ và nam ($p > 0,05$); ngược lại, ở nhóm ĐTBТ và nhóm LMCK, sự khác nhau này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) với nồng độ trung bình PTH ở nữ giới cao hơn nam giới. Kết quả này tương tự như nồng độ β -CTx huyết thanh. Vậy, có phải là những rối loạn xương và khoáng chất do bệnh thận mạn với sự tăng hủy xương sẽ kéo theo cả rối loạn nồng độ PTH và β -CTx? Hai dấu ấn sinh hóa này có liên quan với nhau không?

4.1.8.4. Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh và hoạt độ phosphatase kiềm theo phân lớp nồng độ hormone tuyến cận giáp

Mặc dù, tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán các dạng rối loạn chuyển xương do bệnh thận mạn là sinh thiết xương, nhưng do điều kiện chưa thể thực hiện được, chúng tôi áp dụng các mốc thay đổi của nồng độ PTH theo sự thay đổi chuyển xương đã được KDIGO khuyến cáo để phân tích các dấu ấn sinh hóa khác. Nồng độ PTH bình thường: < 65 pg/ml. Chuyển xương thấp với PTH < 150 pg/ml, chu

chuyển xương bình thường với PTH 150-300pg/ml và chu chuyển xương cao với PTH > 300pg/ml [83], [106].

Khi phân tích sự biến đổi nồng độ β -CTx huyết thanh theo phân lớp nồng độ của PTH, chúng tôi nhận thấy: khi nồng độ PTH từ 150-300pg/ml, nồng độ trung bình của β -CTx huyết thanh giảm hơn khi nồng độ trung bình PTH < 150pg/ml hoặc > 300pg/ml. Điều này đúng cho nhóm ĐTB, nhóm LMCK hoặc phân tích chung cả hai nhóm. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Đối với hoạt độ phosphatase kiềm, mặc dù nồng độ trung bình của ALP toàn phần cao nhất khi nồng độ PTH > 300pg/ml, nhưng chúng tôi chưa thấy sự biến đổi như với nồng độ β -CTx huyết thanh. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê khi phân tích từng nhóm riêng rẽ ($p > 0,05$).

Theo khuyến cáo của KDIGO, bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối và lọc máu chu kỳ nên duy trì PTH khoảng 150-300 pg/ml để duy trì chu chuyển xương bình thường. Các xét nghiệm PTH, Ca, P, chỉ số Ca x P và ALP nên được theo dõi định kỳ phụ thuộc vào giai đoạn suy thận [77]. Như vậy, tùy theo sự thay đổi của nồng độ PTH sẽ ảnh hưởng đến chu chuyển xương, vậy liệu chúng ta có thể dựa vào sự nồng độ PTH phối hợp với sự thay đổi các dấu ấn hủy xương (β -CTx) và tạo xương (ALP) để đưa ra hướng chẩn đoán các dạng loạn dưỡng xương do thận trong điều kiện chúng ta không thể tiến hành sinh thiết xương một cách thường qui? Đây cũng là hướng nghiên cứu đề tài chúng tôi đang tiến hành.

4.2. TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ BETA-CROSSLAPS, NỒNG ĐỘ HORMONE TUYẾN CẬN GIÁP VỚI CÁC YẾU TỐ Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI

4.2.1. Tương quan giữa nồng độ beta-crosslaps, nồng độ hormone tuyến cận giáp với các yếu tố lâm sàng ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối

Chúng tôi tiến hành phân tích mối tương quan giữa nồng độ β -CTx huyết thanh, nồng độ PTH và hoạt độ ALP với một số thông số lâm sàng. Nồng độ β -CTx huyết thanh tương quan nghịch với tuổi ở nhóm ĐTB, nhóm LMCK và khi phân tích gộp hai nhóm ($p < 0,05$; $p < 0,001$ và $p < 0,005$). Theo lí thuyết, lớn tuổi là một yếu tố nguy cơ của loãng xương, dù vậy nó vẫn không có ý nghĩa ở nhóm bệnh thận

mạn. Vậy nên, trong nghiên cứu của chúng tôi, hủy xương vẫn chưa có mối liên quan với bệnh nhân lớn tuổi. Kết quả này cũng tương tự khi so sánh với nồng độ PTH. Một kết quả thú vị là nghiên cứu của chúng tôi cũng có sự tương đồng với kết quả của Zupanic và cộng sự khi tìm mối tương quan giữa nồng độ beta-crosslaps huyết thanh và tuổi ở nhóm LMCK ($r=-0,479$ và $p<0,001$) [154]. Đa số cho thấy có sự tăng cao β -CTx ở phụ nữ tuổi mãn kinh, hoặc bệnh nhân mắc các bệnh lý xương khớp, hoặc bệnh nhân bệnh thận mạn... Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ β -CTx bị ảnh hưởng bởi bệnh thận mạn, rối loạn chuyển hóa xương do bệnh thận, độ tuổi bệnh nhân bao gồm cả chưa mãn kinh và mãn kinh, chúng tôi phân tích cả nam và nữ, hơn nữa nhóm bệnh của chúng tôi chỉ bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Đây cũng là một hạn chế của nghiên cứu, cỡ mẫu chúng tôi không lớn để có thể phân tích riêng nồng độ β -CTx huyết thanh theo giới. Vấn đề này cần nghiên cứu sâu hơn với cỡ mẫu lớn hơn, và nếu được, có thể thực hiện nhiều trung tâm y tế với bệnh thận mạn nhiều giai đoạn khác nhau để có cái nhìn toàn diện về sự thay đổi β -CTx.

Một kết quả mà chúng tôi cũng ghi nhận được là HATT tương quan thuận chặt chẽ rất có ý nghĩa với HATTr ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối ($p<0,005$). Điều này hoàn toàn phù hợp với tính chất biến đổi huyết áp của bệnh thận mạn, tăng huyết áp cả tâm thu lẫn tâm trương [22], [81].

4.2.2. Tương quan giữa nồng độ beta-crosslaps, nồng độ hormone tuyến cận giáp với các yếu tố cận lâm sàng ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối

- Một kết quả quan trọng mà chúng tôi có được khi phân tích mối tương quan giữa nồng độ β -CTx huyết thanh và nồng độ PTH với các thông số cận lâm sàng khác là nồng độ β -CTx huyết thanh tương quan thuận và có ý nghĩa với nồng độ PTH ở nhóm ĐTB (r=0,315 và p=0,01); nồng độ PTH tương quan thuận với hoạt độ ALP toàn phần (r=0,314 và p=0,01). Mối tương quan này chặt chẽ khi phân tích nhóm LMCK hoặc phân tích gộp hai nhóm ĐTB và LMCK với nồng độ PTH tương quan thuận chặt chẽ với nồng độ β -CTx ($r = 0,633$ và $p < 0,005$); nồng độ PTH tương quan thuận với hoạt độ ALP ($r=0,307$ và $p<0,005$) và nồng độ β -CTx huyết thanh tương quan thuận với hoạt độ ALP ($r= 0,293$ và $p< 0,005$).

Kết quả của chúng tôi có sự tương đồng với nhiều nghiên cứu phân tích mối liên quan giữa PTH, β -CTx và ALP ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn trên thế giới và trong nước.

Năm 1999, Marianne Rix và cộng sự, khi nghiên cứu về sự thay đổi các dấu ấn chuyển hóa trên bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu chu kỳ cũng cho thấy mối tương quan này với $r = -0,62$ với PTH và $r = -0,34$ với phosphatase kiềm xương, một phân lớp của phosphatase kiềm, chiếm khoảng 50% phosphatase kiềm toàn phần [125].

Nghiên cứu tiếp theo chúng tôi muốn đề cập đến là của Alvarez và cộng sự nghiên cứu nồng độ của β -CTx, phosphatase kiềm toàn phần, PINP và PTH ở 14 bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kỳ (10 nam và 4 nữ, độ tuổi trung bình $39 \pm 4,3$) với thời gian trung bình $6 \pm 2,3$ năm, 6 bệnh nhân bệnh thận mạn đã được ghép thận và 20 bệnh nhân khỏe mạnh thuộc nhóm chứng cho thấy nồng độ huyết thanh của các dấu ấn này tăng ở 100% bệnh nhân, cao hơn hẳn so với nhóm chứng và nhóm ghép thận (bảng 4.3). Đồng thời, khi phân tích mối tương quan giữa nồng độ các dấu ấn này, cho thấy PTH có tương quan thuận với hoạt độ ATP ($r=0,536$ và $p<0,05$); PTH tương quan thuận với β -CTx ($r=0,426$) và ALP tương quan thuận với β -CTx ($r=0,415$) [32].

Bảng 4.3. Nồng độ các dấu ấn sinh hóa ở 2 nhóm bệnh nhân: lọc máu, ghép thận so với nhóm chứng [32]

	Nhóm chứng (n = 20)	Nhóm lọc máu (n= 14)	Nhóm ghép thận (n=6)
Protein toàn phần (g/l)	$70,3 \pm 3,6$	$72 \pm 4,8$	65 ± 1
Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	$76,02 \pm 9,72$	$892,84 \pm 74,26^{**}$	$167,46 \pm 17,68^{*,**}$
iPTH (pg/ml)	$31 \pm 2,95$	$194 \pm 41^{**}$	$151 \pm 39^{*,**}$
Phosphatase kiềm TP (U/l)	$154 \pm 8,6$	$238 \pm 23^{**}$	176 ± 11
PINP (ng/ml)	$38,8 \pm 2,2$	$164 \pm 29^{**}$	$74 \pm 12^{**}$
B-CTX (ng/ml)	$0,292 \pm 0,028$	$3,440 \pm 0,500^{**}$	$0,880 \pm 0,110^{*,**}$

** $p < 0,001$ so với nhóm chứng, * $p < 0,01$ giữa nhóm lọc máu và ghép thận

Nghiên cứu của Okuno và cộng sự 2005 về β -CTx huyết thanh ở 160 bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kì cũng cho thấy nồng độ β -CTx có mối tương quan thuận với nồng độ PTH ($r=0,6$ và $p < 0,01$) và với hoạt độ phosphatase kiềm xương ($r=0,66$ và $p<0,01$). Những bệnh nhân này được đo mật độ xương đồng thời với 2 lần trong 2 năm. Sau đó, định lượng lại nồng độ β -CTx. Kết quả cho thấy β -CTx có liên quan với tỉ lệ mất xương ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn lọc máu chu kì ($p<0,01$), độ nhạy 41% và độ đặc hiệu 83% [121].

Một nghiên cứu khác là của Inaba và cộng sự 2005, định lượng nồng độ PTH ở 177 nam giới suy thận mạn LMCK. Tác giả này cũng nhận thấy có mối tương quan thuận chặt chẽ giữa nồng độ PTH với β -CTx ($r = 0,561$ và $p < 0,001$) và với ALP xương ($r = 0,414$ và $p < 0,001$) [76].

Nghiên cứu của Zupanic và cộng sự (2006) được tiến hành 79 bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK và 36 bệnh nhân ghép thận. Tất cả các bệnh nhân đều được định lượng phosphatase kiềm xương, beta-crosslaps huyết thanh và PTH. Kết quả: bệnh nhân ở nhóm LMCK có nồng độ beta-crosslaps huyết thanh cao hơn ($p<0,0005$), nồng độ PTH cao hơn ($p<0,001$) và hoạt độ ALP thấp hơn ($p<0,0005$) có ý nghĩa thống kê so với nhóm ghép thận. Trong cả hai nhóm bệnh nhân, thời gian lọc máu có tương quan thuận với hoạt độ ALP xương (nhóm LMCK: $r=0,318$ và $p=0,005$; nhóm ghép thận: $r=0,488$ và $p=0,003$) và nồng độ beta-crosslaps huyết thanh (nhóm LMCK: $r=0,338$ và $p=0,002$; nhóm ghép thận: $r=0,365$ và $p=0,03$). Ngoài ra, có mối tương quan thuận giữa nồng độ PTH và hoạt độ ALP xương, giữa hoạt độ ALP xương với nồng độ beta-crosslaps huyết thanh ở cả hai nhóm nghiên cứu ($p<0,05$). Ở nhóm LMCK, có mối tương quan thuận giữa nồng độ PTH và beta-crosslaps huyết tương ($r=0,323$ và $p=0,004$) [154].

Ở người bình thường, sự điều hòa canxi máu dưới sự hoạt động của nhiều cơ quan: da, gan, thận, ruột, tuyến cận giáp và hệ tuần hoàn. Da dưới ánh sáng mặt trời sẽ tạo vitamin D3, chất này sẽ kích thích gan sản xuất 25-hydroxycholecalciferol. Sau đó, 25-hydroxycholecalciferol sẽ được thận chuyển hóa thành 1,25-dihydroxycholecalciferol ở ruột. Đây là vitamin D, có tác dụng kích thích protid kết

hợp canxi, men calcium-stimulated ATPase và phosphatase kiềm để tăng hấp thu canxi ở ruột, từ đó tăng canxi máu. Nồng độ canxi máu tăng sẽ ức chế tuyến cận giáp sản xuất PTH, PTH giảm sẽ ức chế thận chuyển 25-hydrocholecalciferol thành 1,25-dihydroxycholecalciferol, do đó sẽ làm giảm canxi máu. Ở bệnh nhân bệnh thận mạn, thận bị tổn thương nên quá trình này không được hình thành, canxi máu luôn giảm, nó kích thích tuyến cận giáp tăng tiết PTH và gây ra bệnh cảnh cường tuyến cận giáp thứ phát. Sự tăng nồng độ PTH kéo dài sẽ dẫn đến sự tăng hủy xương theo hai pha. Pha thứ nhất hay còn gọi là pha nhanh bắt đầu trong vài phút và tăng nhanh trong vài giờ. PTH sẽ tăng li giải muối canxi và phospho ra khỏi tế bào xương ở chất nền và bề mặt của tế bào. Pha thứ hai diễn ra chậm hơn, kéo dài khoảng vài ngày hoặc vài tuần, với sự tăng sản tế bào hủy xương, gây tăng hủy xương và giảm hấp thụ muối phospho-canxi ở xương. Sự tăng PTH kéo dài sẽ làm xương yếu đi, kích thích tế bào tạo xương tăng hoạt động tạo xương. Chính vì vậy, cường cận giáp kéo dài sẽ tăng cả hủy xương lẫn tạo xương, với hủy xương ưu thế [69], [123], [145].

Thêm một vấn đề mà chúng tôi nhận thấy khi phân tích mối tương quan giữa PTH và beta-crosslaps huyết thanh là trong nhóm ĐTBТ, mối tương quan này tuy có ý nghĩa thống kê nhưng mức độ yếu; còn đối với nhóm LMCK thì mối tương quan này có ý nghĩa thống kê với mức độ mạnh. Để giải thích điều này, chúng tôi xin trở lại kết quả nồng độ PTH ở bảng 3.18: tỉ lệ bệnh nhân tăng PTH ở nhóm ĐTBТ là 26,23% và nhóm LMCK là 42,42%. Điều này phù hợp với lí thuyết của loạn dưỡng xương do thận, tùy theo thể bệnh mà nồng độ PTH có thể tăng, bình thường hoặc giảm. Nếu chu chuyển xương thấp, nồng độ PTH bình thường hoặc giảm; nếu chu chuyển xương cao, nồng độ PTH sẽ tăng. Với kết quả nồng độ beta-crosslaps huyết thanh, hiện nay, chúng ta vẫn chưa có sự thống nhất về giá trị bình thường của nồng độ beta-crosslaps cho tất cả các đối tượng, tùy thuộc vào giới, tuổi và nhà sản xuất. Điều này cũng đúng với nhóm bệnh thận mạn. Chính vì vậy, chúng tôi chỉ có thể so sánh nồng độ beta-crosslaps huyết thanh trung bình của nhóm bệnh và nhóm chứng để xem xét sự thay đổi. Chúng tôi nhận thấy nồng độ beta-crosslaps huyết thanh trung bình nhóm LMCK là cao nhất và nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng. Đồng thời, khi

xem xét sự thay đổi nồng độ beta-crosslaps huyết thanh theo phân lớp nồng độ PTH cho thấy: nồng độ beta-crosslaps giảm khi nồng độ PTH từ 150-300pg/ml, tăng khi nồng độ PTH từ 100-150 pg/ml và PTH > 300pg/ml. Như chúng ta biết, PTH là dấu ấn sinh hóa phản ánh toàn bộ chu chuyển xương, còn beta-crosslaps chỉ là dấu ấn sinh hóa phản ánh quá trình hủy xương. Như vậy, ngay cả khi PTH giảm thì nồng độ beta-crosslaps huyết thanh vẫn tăng. Do đó, trong nhóm ĐTBT, mối tương quan giữa hai dấu ấn này có ý nghĩa thống kê nhưng mức độ yếu. Ở nhóm LMCK, nồng độ các chất này tăng cao còn do ảnh hưởng của kỹ thuật của quá trình lọc máu, thời gian lọc máu. Tình trạng tăng ure máu kéo dài làm cho quá trình điều hòa canxi-phospho bình thường không còn hiệu quả, kết quả là PTH tăng kéo dài cho dù nồng độ canxi máu bình thường hoặc tăng.

PTH là hormone quan trọng trong điều hòa canxi máu, tham gia quá trình hủy xương và tạo xương, tuy nhiên khi nồng độ PTH tăng cao kéo dài, nó lại là tác nhân kích thích hủy xương. ALP là dấu ấn sinh học phản ánh quá trình tạo xương. β -CTx là dấu ấn sinh học phản ánh quá trình hủy xương. Trong nghiên cứu của chúng tôi có sự tăng đồng thời PTH, β -CTx và ALP. Sự gia tăng ba dấu ấn này có mối liên quan với nhau. Như chúng ta đã biết, chúng ta chỉ có thể chẩn đoán thay đổi chu chuyển xương bằng sinh thiết xương. Tuy nhiên, đây là một thủ thuật can thiệp, không phải đối tượng nào cũng có thể tiến hành sinh thiết xương, bản thân nó cũng có những biến chứng, và điều quan trọng hơn, nó chỉ phản ánh sự thay đổi chu chuyển trong một thời điểm. Trong khi đó, nếu chúng ta sử dụng các dấu ấn chu chuyển xương phối hợp, để phản ánh toàn diện chu chuyển xương. Phương pháp này có thể dễ dàng thực hiện, không có chống chỉ định, không có biến chứng và có thể làm nhiều lần, nó lại phản ánh chu chuyển xương cả một giai đoạn. Đây cũng là mong muốn của chúng tôi khi thực hiện đề tài này: phối hợp các dấu ấn sinh hóa PTH, β -CTx và ALP trong theo dõi các biến đổi xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn.

- Khi xét mối tương quan giữa PTH và β -CTx với nồng độ creatinine máu hoặc mức lọc cầu thận thì chúng tôi chưa thấy mối tương quan đó trên nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn. Mối tương quan giữa mức lọc cầu thận hoặc nồng độ

creatinine máu với các dấu ấn chu chuyển xương cũng khác nhau tùy nghiên cứu. Một số nghiên cứu trên thế giới thấy β -CTx là một dấu ấn có tương quan chặt chẽ với creatinine máu như Alvarez ($r=0,546$ và $p<0,001$) [32], tác giả Jiang cũng nhận thấy nồng độ PTH có mối tương quan nghịch với mức lọc cầu thận ($r= -0,562$ và $p<0,001$) nhưng ngược lại với ALP ($r=-0,322$ và $p>0,05$) [85]. Nhưng tác giả Ghosh khi nghiên cứu 155 bệnh nhân (114 nam và 36 nữ) bệnh thận mạn đang ĐTBТ và LMCK lại chưa nhận thấy mối tương quan nào giữa các dấu ấn sinh học với mức lọc cầu thận ở bệnh nhân bệnh thận mạn ĐTBТ và LMCK [66].

Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi lại cho thấy mối tương quan giữa mức lọc cầu thận với nhiều chỉ số cận lâm sàng, đặc biệt khi phân tích gộp hai nhóm bệnh. Albumin máu là một ví dụ. Mối tương quan thuận có ý nghĩa giữa mức lọc cầu thận và nồng độ albumin máu ở cả nhóm ĐTBТ ($r=0,375$ và $p<0,005$); nhưng ở nhóm LMCK, đây lại là mối tương quan nghịch ($r= -0,26$ và $p<0,05$). Vì sao có sự khác nhau này? Như chúng ta đã biết, một trong những triệu chứng của bệnh thận mạn là có protid niệu kéo dài do tổn thương màng đáy cầu thận, protid niệu nhiều hay ít tùy thuộc mức độ tổn thương, đây chính là một trong những nguyên nhân gây ra tình trạng giảm protid máu toàn phần và albumin máu. Như vậy, mức độ tổn thương màng đáy cầu thận càng nặng thì nồng độ albumin máu càng giảm, như kết quả ở nhóm ĐTBТ. Một nguyên nhân nữa cũng góp phần gây giảm albumin máu là tình trạng suy dinh dưỡng do kém hấp thu hoặc do những bệnh lí kèm theo trên nhóm bệnh nhân này. Còn ở nhóm LMCK, việc định lượng nồng độ albumin máu đã kém chính xác do sự can thiệp của điều trị. Thông thường, những bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK, ngoài việc điều trị thay thế thận suy bằng LMCK, họ còn được điều trị nội khoa bằng các acid amin qua đường uống hoặc đường truyền tĩnh mạch, hơn nữa, chức năng bài tiết nước tiểu của thận đã không còn cũng là một nguyên nhân làm nồng độ albumin máu tăng cao hơn nhóm ĐTBТ (bảng 3.9: $p<0,001$) và mối tương quan nghịch như đã thấy. Nghiên cứu của Trần Văn Vũ và cộng sự (2013) cũng đã có kết luận như vậy. Ông tiến hành nghiên cứu nồng độ albumin máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn chưa LMCK từ giai đoạn 1 đến giai đoạn 5. Để tăng cường độ đặc hiệu của định

lượng albumin, tác giả loại trừ những bệnh nhân bệnh thận mạn có định lượng protein niệu > 3 gam/24 giờ và những bệnh nhân đang có tình trạng viêm. Kết quả cho thấy 12,4% bệnh nhân có giảm albumin máu < 35 g/l; định lượng albumin máu nữ thấp hơn nam ($p < 0,05$); nồng độ albumin máu bắt đầu giảm có ý nghĩa từ giai đoạn 4 của bệnh thận mạn và có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với mức lọc cầu thận ($r = 0,321$ và $p < 0,001$) [30].

- Mối tương quan nồng độ canxi và phospho máu

Sự biến đổi nồng độ canxi-phospho máu và các mối tương quan của nó với các dấu ấn sinh hóa khác là một vấn đề quan trọng của bệnh nhân bệnh thận mạn. Như đã phân tích ở trên, sự biến đổi nồng độ canxi-phospho máu có sự khác nhau giữa nhóm ĐTBТ và LMCK. Ở nhóm ĐTBТ, đa số bệnh nhân rối loạn dạng hạ canxi máu và tăng phospho máu; trong khi đó, nhóm LMCK, đa số bệnh nhân có nồng độ canxi máu bình thường và tăng phospho máu. Điều này càng rõ ràng hơn khi xem xét mối tương quan giữa chúng. Kết quả của chúng tôi cho thấy có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ canxi máu và phospho máu ở cả nhóm ĐTBТ ($r = -0,274$ và $p < 0,05$) và nhóm LMCK ($r = -0,329$ và $p < 0,005$). Tuy nhiên, chúng tôi chỉ thấy mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ phospho máu và nồng độ PTH ở nhóm LMCK ($r = 0,242$ và $p < 0,05$) và khi phân tích gộp hai nhóm bệnh ($r = 0,278$ và $p < 0,005$). Chúng tôi chưa thấy mối tương quan giữa nồng độ canxi máu với nồng độ PTH máu ($p > 0,05$). Kết quả này cũng tương tự với tác giả Nguyễn Hữu Nhật với mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ phospho máu và nồng độ PTH máu ($r = 0,682$ và $p < 0,001$) và chưa thấy rõ mối tương quan giữa nồng độ canxi máu và nồng độ PTH máu ($p > 0,05$) [16]; tác giả Hoàng Bùi Bảo (2005) với mối tương quan thuận rất chặt chẽ giữa nồng độ PTH và nồng độ phospho huyết thanh ($r = 0,7073$) [4]; tác giả Vũ Lệ Anh và cộng sự cho thấy nồng độ canxi có mối tương quan nghịch với nồng độ phospho ($r = -0,208$ và $p < 0,05$), nồng độ phospho tương quan thuận với nồng độ PTH ($r = 0,442$ và $p < 0,001$) và không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ canxi và PTH máu ($p > 0,05$) [2]; tác giả Nguyễn Thị Kim Thủy thì nhận thấy có mối tương quan thuận giữa nồng

độ PTH với nồng độ canxi máu ($r= 0,606$ và $p<0,001$) và với nồng độ phospho máu ($r= 0,574$ và $p<0,001$) ở bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK [26]; tác giả Inaba cũng chưa thấy mối tương quan có ý nghĩa giữa nồng độ canxi máu và PTH máu ($r=0,029$ và $p > 0,05$) [76]. Phân tích các kết quả của các nghiên cứu trên một lần nữa đề cập đến biến chứng tăng phospho máu do cường tuyến cận giáp thứ phát ở bệnh nhân thận mạn, từ đó cho thấy bệnh nhân chưa chú trọng điều trị hạ phospho máu cũng như các rối loạn canxi-phospho để hạn chế các rối loạn xương và khoáng chất do bệnh thận mạn. Ngoài nguy cơ gây loạn dưỡng xương, rối loạn xương và khoáng chất ở bệnh thận mạn còn gây tăng vôi hóa ngoài xương-đặc biệt là các mô mềm, tăng tiến triển bệnh thận và các bệnh lí tim mạch, tăng nguy cơ tử vong ở các bệnh nhân này [118], [139]. Một vấn đề quan trọng hơn nữa, mối liên quan mật thiết giữa nồng độ PTH và phospho máu cho phép chúng ta dự báo nguy cơ tăng PTH ở những bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn sớm từ những thay đổi của phospho máu, hoặc ở những trung tâm y tế không thể định lượng được nồng độ PTH huyết thanh.

4.2.3. Tương quan giữa hormone tuyến cận giáp và một số yếu tố nguy cơ

Để có một cách nhìn toàn diện, chúng tôi tiến hành phân tích mô hình hồi qui đa biến với beta-crosslaps và PTH đều là biến phụ thuộc.

Trong mô hình hồi qui đa biến với hormone tuyến cận giáp là biến phụ thuộc, chúng tôi có một số kết quả như sau:

- Nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn ĐTB: Giới, nồng độ P máu, nồng độ canxi máu hiệu chỉnh và chỉ số Ca x P là các yếu tố độc lập dự báo sự gia tăng nồng độ PTH ($p<0,05$). Trong phân tích này, mô hình có ý nghĩa thống kê với $p<0,005$ và R^2 hiệu chỉnh=0,27. Phương trình hồi qui đa biến cho thấy, nồng độ PTH tương quan thuận với chỉ số Ca x P ($t=2,55$) và tương quan nghịch với giới ($t= -2,31$), với nồng độ P ($t= -2,22$) và với nồng độ canxi máu hiệu chỉnh ($t= -2,04$).

- Nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK: Tuổi và hoạt độ ALP toàn phần là các yếu tố độc lập dự báo sự tăng nồng độ PTH ($p<0,05$). Mô hình có ý nghĩa thống kê với $p<0,005$ và R^2 hiệu chỉnh=0,26. Phương trình hồi qui đa biến cho thấy, nồng

độ PTH tương quan nghịch với tuổi ($t = -2,58$) và tương quan thuận với hoạt độ ALP ($t = 2,03$).

- Nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn chung (ĐTBT và LMCK): Giới, hoạt độ ALP và mức lọc cầu thận là các yếu tố độc lập dự báo sự tăng nồng độ PTH, trong đó có ý nghĩa nhất là giới và hoạt độ ALP ($p < 0,001$). Mô hình rất có ý nghĩa với $p < 0,001$ và R^2 hiệu chỉnh = 0,25. Phương trình hồi qui đa biến cho thấy, nồng độ PTH tương quan thuận với hoạt độ ALP ($t = 3,29$) và tương quan nghịch với giới ($t = -3,46$) và với mức lọc cầu thận ($t = -2,32$).

Kết quả của Ghosh và cộng sự khi phân tích hồi qui đa biến giữa hai nhóm ĐTBT và LMCK của PTH với tuổi, thời gian mắc bệnh, nồng độ canxi máu hiệu chỉnh, nồng độ phospho máu, hoạt độ ALP toàn phần, nồng độ creatinine máu và mức lọc cầu thận cho thấy: không có mối tương quan được tìm thấy trong nhóm ĐTBT. Tuy nhiên, ở nhóm LMCK, nồng độ canxi máu hiệu chỉnh có mối tương quan nghịch có ý nghĩa với nồng độ PTH ($p < 0,05$) [66]. Tác giả Inaba chỉ nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân LMCK, tìm mối tương quan giữa PTH với các biến vitamin D, Kt/V, canxi máu và phospho máu. Ông cũng nhận thấy chỉ có nồng độ canxi máu có tương quan nghịch có ý nghĩa với nồng độ PTH ($p < 0,05$) [76].

Như vậy kết quả phân tích mô hình hồi qui đa biến cũng không giống nhau giữa các nghiên cứu, đặc biệt là ở nhóm bệnh thận mạn LMCK. Sự khác nhau này do nhiều yếu tố: các biến độc lập trong mô hình, sự khác nhau về chọn nhóm bệnh nguyên gây bệnh thận mạn (như tác giả Ghosh: bệnh nguyên gây bệnh thận mạn bao gồm bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận đa nang, bệnh mạch thận, viêm cầu thận...), kỹ thuật lọc cũng như hiệu quả lọc máu chu kì... Trong nghiên cứu của chúng tôi, tùy từng nhóm nghiên cứu mà có các yếu tố độc lập dự báo sự tăng nồng độ PTH khác nhau.

4.2.4. Tương quan giữa beta-crosslaps và một số yếu tố nguy cơ

Trong mô hình hồi qui đa biến với beta-crosslaps là biến phụ thuộc, chúng tôi có một số kết quả như sau:

- Nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn ĐTBT: Nồng độ P máu, nồng độ canxi máu

hiệu chỉnh và chỉ số Ca x P là các yếu tố độc lập dự báo sự tăng nồng độ β -CTx huyết thanh ($p < 0,05$). Mô hình có ý nghĩa $p < 0,05$ và R^2 hiệu chỉnh = 0,19. Mô hình có ý nghĩa $p < 0,05$ và R^2 hiệu chỉnh = 0,19. Phương trình hồi qui đa biến cho thấy, nồng độ beta-crosslaps huyết thanh tương quan thuận với chỉ số Ca x P ($t = 2,58$) và tương quan nghịch với nồng độ phospho máu ($t = -2,78$) và nồng độ canxi máu hiệu chỉnh ($t = -2,67$).

- Nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK: Tuổi, hoạt độ ALP và mức lọc cầu thận là các yếu tố độc lập dự báo sự tăng nồng độ β -CTx huyết thanh; trong đó có ý nghĩa nhất là tuổi ($p < 0,001$). Mô hình có ý nghĩa $p < 0,05$ và R^2 hiệu chỉnh = 0,32. Phương trình hồi qui đa biến cho thấy, nồng độ beta-crosslaps huyết thanh tương quan thuận với hoạt độ ALP ($t = 3,19$); tương quan nghịch với tuổi ($t = -4,61$) và với mức lọc cầu thận ($t = -2,75$).

- Nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn ĐTBТ và LMCK: Tuổi, hoạt độ ALP, nồng độ P máu và chỉ số Ca x P là các yếu tố độc lập dự báo sự tăng nồng độ β -CTx huyết thanh. Mô hình có ý nghĩa $p < 0,001$ và R^2 hiệu chỉnh = 0,23. Phương trình hồi qui đa biến cho thấy, nồng độ beta-crosslaps huyết thanh tương quan thuận với hoạt độ ALP ($t = 3,94$) và với chỉ số Ca x P ($t = 2,16$); tương quan nghịch với tuổi ($t = -4,09$) và với nồng độ P máu ($t = -2,01$).

Các mô hình dự đoán sự gia tăng nồng độ β -CTx huyết thanh có sự giống nhau tương đối về các yếu tố độc lập trong mỗi nhóm phân tích: ĐTBТ, LMCK hay cả hai nhóm. Cụ thể, trong nhóm ĐTBТ, nồng độ phospho máu, nồng độ canxi máu hiệu chỉnh và chỉ số Ca x P là các yếu tố độc lập có ý nghĩa. Trong nhóm LMCK, hoạt độ ALP toàn phần và mức lọc cầu thận là các yếu tố độc lập có ý nghĩa. Và trong phân tích gộp cả hai nhóm, hoạt độ ALP cũng là yếu tố độc lập có ý nghĩa. Kết quả này gợi ý hai vấn đề. Thứ nhất, có thể sử dụng các biến độc lập như nồng độ canxi máu, nồng độ phospho máu, tuổi, giới... dự báo sự gia tăng của β -CTx huyết thanh và PTH huyết thanh. Thứ hai, định lượng hoạt độ ALP toàn phần nên được tiến hành thường qui ở bệnh nhân bệnh thận mạn, đặc biệt ở nhóm LMCK, cùng với các xét nghiệm thông thường khác để đánh giá các rối loạn canxi-phospho

ở nhóm bệnh nhân này. Tầm quan trọng của hoạt độ ALP được nhận thấy ở rất nhiều nghiên cứu, trong đó có hai nghiên cứu được thực hiện trên bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK.

Tác giả Yamashita và cộng sự (2011) nghiên cứu thuần tập hồi cứu đánh giá hoạt độ ALP ở 196 bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK ở bệnh viện Minami Senju. Kết quả cho thấy: hoạt độ ALP có liên quan đến thời gian lọc máu chu kỳ ($p < 0,05$). Ông phân chia bệnh nhân thành hai nhóm dựa vào hoạt độ trung bình của ALP, phân tích sơ bộ nhóm có hoạt độ ALP cao liên quan đến tỉ lệ tử vong cao khi so sánh với nhóm có hoạt độ ALP thấp ($p = 0,0074$). Khi tiến hành điều chỉnh hoạt độ ALP theo tuổi, giới, quá trình lọc, các bệnh lý đi kèm (bệnh mạch vành, bệnh mạch não, bệnh mạch máu ngoại biên, bệnh lý gan ...), hoạt độ ALP tăng gấp đôi có liên quan có ý nghĩa đến sự giảm đáng kể tỉ lệ tử vong (7,65 ở nhóm chưa điều chỉnh và 3,07 ở nhóm điều chỉnh). Nhưng khi điều chỉnh theo nồng độ canxi máu, phospho máu và nồng độ PTH, mối liên quan giữa nhóm tăng hoạt độ ALP và tỉ lệ tử vong tăng lên rất cao: 10,7 với 95% CI: 1,53-74,24. Như vậy, hoạt độ ALP tăng cao liên quan đến tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK, độc lập với các tham số chuyển hóa xương khác và men gan. Việc theo dõi hoạt độ ALP cần được xem như một trong những mục tiêu điều trị của bệnh thận mạn LMCK [152].

Tác giả Sardiwal và cộng sự (2012) nghiên cứu tiến cứu trong 06 tuần hoạt độ ALP toàn phần và ALP xương ở 22 bệnh nhân bệnh thận mạn LMCK và 12 người khỏe mạnh. Kết quả cho thấy hoạt độ ALP xương có tương quan thuận với hoạt độ ALP toàn phần khi phân tích hai nhóm ($r = 0,86$), hoặc nhóm người khỏe mạnh ($r = 0,94$), hoặc nhóm LMCK ($r = 0,86$) với $p < 0,001$ [130]. Kết luận này càng cho thấy chúng ta có thể sử dụng ALP toàn phần hoặc ALP xương, tùy từng trung tâm y tế, để đánh giá hoạt độ ALP nói chung ở bệnh nhân bệnh thận mạn.

Như vậy, bệnh thận mạn là một bệnh lý mạn tính với nhiều biến chứng, trong đó các dạng rối loạn chu chuyển xương còn chưa được quan tâm đúng mức. Chúng tôi tiến hành đánh giá nồng độ PTH, nồng độ beta-crosslaps huyết tương, hoạt độ ALP và một số yếu tố khác; đồng thời, tìm mối tương quan giữa các biến

số bằng phân tích hồi qui đa biến trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Dựa trên kết quả phân tích, chúng tôi nhận thấy nồng độ beta-crosslaps huyết thanh và hormone tuyến cận giáp tăng cao ở bệnh nhân bệnh thận mạn, đồng thời các dấu ấn này có mối tương quan với tuổi, giới, hoạt độ phosphatase kiềm, nồng độ canxi máu hiệu chỉnh, nồng độ phospho máu và chỉ số Ca x P theo như phương trình hồi qui đa biến.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu nồng độ beta-crosslaps huyết thanh và hormone tuyến cận giáp ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang điều trị bảo tồn và lọc máu chu kỳ, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Nồng độ beta-crosslaps và hormone tuyến cận giáp huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối

- Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh ở nhóm lọc máu chu kỳ là $2,59 \pm 1,58$ ng/ml, cao hơn ở nhóm điều trị bảo tồn là $2,010 \pm 0,919$ ng/ml, và cao hơn so với nhóm chứng bình thường là $0,483 \pm 0,259$ ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Nồng độ hormone tuyến cận giáp ở nhóm lọc máu chu kỳ là $324,64 \pm 287,23$ pg/ml, cao hơn ở nhóm điều trị bảo tồn là $228,05 \pm 172,55$ pg/ml, và cao hơn so với nhóm chứng bình thường là $23,09 \pm 9,58$ pg/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Nồng độ hormone tuyến cận giáp chủ yếu là ≥ 100 pg/ml ở nhóm điều trị bảo tồn (81,97%) và nhóm lọc máu chu kỳ (74,24%).

- 32,79% nhóm điều trị bảo tồn và 19,7% nhóm lọc máu chu kỳ có nồng độ hormone tuyến cận giáp 150-300pg/ml; 26,23% nhóm điều trị bảo tồn và 42,42% nhóm lọc máu chu kỳ có nồng độ hormone tuyến cận giáp > 300 pg/ml.

2. Môi trường quan giữa nồng độ hormone tuyến cận giáp, beta-crosslaps huyết thanh với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng

- Nồng độ hormone tuyến cận giáp có mối tương quan thuận với nồng độ beta-crosslaps huyết thanh và hoạt độ phosphatase kiềm trong nhóm điều trị bảo tồn, nhóm lọc máu chu kỳ và nhóm bệnh thận mạn nói chung.

- Nồng độ hormone tuyến cận giáp có mối tương quan thuận với nồng độ phospho máu ở nhóm lọc máu chu kỳ và nhóm bệnh thận mạn nói chung.

- Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh tương quan thuận với hoạt độ phosphatase kiềm ở nhóm lọc máu chu kỳ và nhóm bệnh thận mạn nói chung.

- Nồng độ canxi máu hiệu chỉnh tương quan nghịch với nồng độ phospho máu ở nhóm điều trị bảo tồn và nhóm lọc máu chu kỳ.

- Nhóm bệnh thận mạn điều trị bảo tồn:

Nồng độ hormone tuyến cận giáp = $1772,30 - 191,80 \times \text{Giới} - 371,20 \times \text{P máu} - 424,9 \times \text{Canxi máu} + 208,39 \times \text{chỉ số Ca} \times \text{P}$

Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh = $- 2,59 \times \text{nồng độ phospho máu} - 3,108 \times \text{nồng độ canxi máu} + 1,182 \times \text{chỉ số Ca} \times \text{P}$

- Nhóm bệnh thận mạn lọc máu chu kì:

Nồng độ hormone tuyến cận giáp = $- 8,68 \times \text{Tuổi} + 1,30 \times \text{hoạt độ phosphatase kiềm}$

Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh = $9,21 - 0,08 \times \text{Tuổi} + 0,01 \times \text{hoạt độ phosphatase kiềm} - 1,30 \times \text{mức lọc cầu thận}$

- Nhóm bệnh thận mạn nói chung:

Nồng độ hormone tuyến cận giáp = $- 151,02 \times \text{Giới} + 1,30 \times \text{hoạt độ phosphatase kiềm} - 42,04 \times \text{Mức lọc cầu thận}$

Nồng độ beta-crosslaps huyết thanh = $6,22 - 0,02 \times \text{Tuổi} + 0,008 \times \text{hoạt độ phosphatase kiềm} - 1,65 \times \text{Nồng độ phospho máu} + 0,81 \times \text{Chỉ số Ca} \times \text{P}$

KIẾN NGHỊ

Qua những kết quả của nghiên cứu này, chúng tôi đề xuất một số kiến nghị như sau:

1. Cần mở rộng cỡ mẫu, nghiên cứu nồng độ PTH và beta-crosslaps huyết tương ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 5 trên nhiều đối tượng: điều trị bảo tồn, lọc máu chu kỳ, lọc màng bụng và ghép thận. Từ đó có một kết quả toàn diện hơn về nồng độ PTH và beta-crosslaps huyết tương ở nhóm bệnh nhân này.

2. Nghiên cứu nồng độ PTH và beta-crosslaps huyết tương ở các giai đoạn bệnh thận mạn trước giai đoạn cuối, để có thể phát hiện sớm các rối loạn nồng độ các dấu ấn này cũng như các rối loạn về chu chuyển xương; từ đó can thiệp điều trị sớm.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Nguyễn Hoàng Thanh Vân, Võ Tam (2010), “Bước đầu nghiên cứu mối liên quan giữa mật độ xương và nồng độ alkaline phosphatase ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu chu kì”, Hội Nội khoa Việt Nam, ISSN 1859-1884, tr. 146-149.
2. Nguyễn Hoàng Thanh Vân, Võ Tam và Phạm Như Thế (2013), “Bước đầu nghiên cứu nồng độ beta-crosslaps ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối”, Tạp chí Y Dược Học, Trường Đại Học Y Dược Huế, ISSN 1859-3836, tr. 62-67.
3. Nguyễn Hoàng Thanh Vân, Võ Tam (2015), “Bước đầu nghiên cứu nồng độ beta-crosslaps huyết tương và mật độ xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối chưa lọc máu chu kì”, Tạp chí Y dược Học, Trường Đại Học Y Dược Huế, ISSN 1859-3836, tr. 114-119.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Anh Đ. N. T., (2010), “Đánh giá điều trị chuyển hóa phospho-calci ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ tại Trung tâm trường viện Rennes- Cộng hòa Pháp,” *Tạp chí Nội khoa*, vol. 2, pp. 271-280.
- [2] Anh V. L., and c. sự, (2010), “Rối loạn chuyển hóa canxi, phospho và PTH ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn trước chạy thận nhân tạo,” *Y Học thành phố Hồ Chí Minh*, vol. 14, no. 1.
- [3] Bách N., and L. N. Trân, (2013), “Nghiên cứu rối loạn lipid máu và đánh giá kết quả điều trị rối loạn lipid máu ở bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ tại bệnh viện Thống Nhất,” *Tạp chí Nội khoa*, vol. 409, pp. 379-387.
- [4] Bảo H. B., (2005), “Nghiên cứu rối loạn cân bằng calci- phospho và hormon cận giáp ở bệnh nhân suy thận mạn,” pp. 9-38.
- [5] Bình T. T., “Khảo sát nồng độ canxi, phospho, PTH ở bệnh nhân cao tuổi bệnh thận mạn (giai đoạn trước lọc thận) điều trị nội trú tại bệnh viện Thống Nhất Thành phố Hồ Chí Minh,” *Lão Khoa, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh*, 2011.
- [6] Chất T. V., (2004), "Các phương pháp lọc máu: Hiện tại và Tương lai," *Bệnh thận nội khoa*, pp. 205-217,232-249, Hà Nội: Nhà xuất bản Y học.
- [7] Dũng T. V., (2014), "Những chuẩn mực cơ bản chung nhất về đạo đức nghiên cứu y sinh học ở Việt Nam," *Phương pháp nghiên cứu khoa học*: Nhà xuất bản Y học.
- [8] Hà L. T., and c. sự, (2013), “Liên quan giữa nồng độ osteocalcin, beta-crosslaps huyết thanh và một số yếu tố nguy cơ loãng xương ở phụ nữ mãn kinh,” *Tạp chí Nội Khoa*, vol. 0868-3190, pp. 235-242.
- [9] Hoa N. T., (2014), “Nồng độ phospho và canxi huyết tương ở bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ tại bệnh viện đa khoa Trung ương Thái Nguyên,” *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, vol. 86, no. 1, pp. 8-14.

- [10] Hội Tăng huyết áp Việt Nam, (2014), “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp,” *Hội Tim mạch Quốc gia Việt Nam*.
- [11] Hưng N. V., (2009), “Nghiên cứu biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm rối loạn calci-phospho ở bệnh nhân suy thận mạn tính,” *Tạp Chí Y học thực hành*, vol. 7, no. 667, pp. 47-49.
- [12] Hùng V. Đ., (2010), *Chế độ ăn trên bệnh nhân suy thận mạn*, p.^pp. 1-19: Nhà xuất bản Y học.
- [13] Lan H. P. T., and N. V. Tuấn, (2011), “Sinh lí học loãng xương,” *Thời sự Y học*, vol. 62, pp. 22-28.
- [14] Nam T. V., and N. V. Công, (2009), “Vai trò bone markers trong theo dõi ngắn hạn đáp ứng điều trị loãng xương tại trung tâm y khoa Medic,” *Hội Loãng xương thành phố Hồ Chí Minh*, pp. 52-54.
- [15] Nguyễn N. V., (2002), "Sinh lí bệnh đại cương chức năng tiết niệu," *Bài giảng sinh lí bệnh*, pp. 152-165: Nhà xuất bản Y học.
- [16] Nhật N. H., (2012), “Nghiên cứu rối loạn chuyển hóa canxi, phospho và parathyroid hormon ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối,” *Tạp chí Thông tin Y dược* vol. 5, pp. 36-40.
- [17] Quang T. H., (2001), "Bệnh của tuyến cận giáp," *Bệnh nội tiết*, pp. 200-217: Nhà xuất bản Y học.
- [18] Roche, (2010), *Diagnostics: Elecsys - Xét nghiệm về chất chỉ dấu xương-Đi thẳng đến câu giải đáp*.
- [19] Sơn V. X., and N. T. T. Hà, (2011), “Khảo sát sự thay đổi nồng độ BSAP (Bone specific Alkaline phosphatase) trong đánh giá kết quả điều trị loãng xương,” *Tạp chí Hội Loãng xương thành phố Hồ Chí Minh*, pp. 18-19.
- [20] Tam V., (2012), *Suy thận mạn: Bệnh học, Chẩn đoán và điều trị*, p.^pp. 114-205: Nhà xuất bản Đại học Huế.
- [21] Tam V., and N. V. Tuấn, (2012), “Loạn dưỡng xương do thận,” *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, vol. 3, no. 16, pp. 58-61.
- [22] Thắng H. V., “Nghiên cứu tăng huyết áp và rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối,” *Nội Khoa, Đại Học Y Dược Huế*, 2007.

- [23] Thăng V. V., and H. Đ. Huế, (2011), *Sử dụng phần mềm thống kê SPSS: Giáo trình đào tạo Đại học và Sau đại học trong Ngành Y: Nhà xuất bản Đại Học Huế.*
- [24] Thanh N. V., “Nghiên cứu mật độ xương và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân suy thận mạn chưa điều trị thay thế ”, Nội khoa, Đại học Y Hà Nội, 2009.
- [25] Thu T. T. A., and c. sự, (2010), “Nghiên cứu nồng độ Erythropoietin huyết thanh ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối ổn định chưa lọc máu chu kì,” *Tạp chí Nội khoa*, vol. 2, pp. 286-292.
- [26] Thủy N. T. K., (2011), “Nồng độ calci, phospho, PTH huyết thanh và tình trạng loãng xương ở bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kì,” *Y học thực hành*, vol. 771, no. 6, pp. 78-80.
- [27] Tuấn N. V., (2007), “Lâm sàng thống kê: Phân tích tương quan,” pp. 1-13.
- [28] Tuấn N. V., and N. Đ. Nguyễn, (2007), *Loãng xương: Nguyên nhân, chẩn đoán, điều trị và phòng ngừa: Nhà xuất bản Y học.*
- [29] Tuyền Đ. G., and N. V. Thanh, (2011), “Mật độ xương ở bệnh nhân nam suy thận mạn giai đoạn III và IV,” *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, vol. 76, no. 5, pp. 21-27.
- [30] Vũ T. V., and c. sự, (2013), “Tỉ lệ suy dinh dưỡng qua định lượng albumin huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn chưa điều trị thay thế thận,” *Tạp chí Y học Việt Nam*, vol. 409, pp. 372-378.
- [31] Afzali B., S. Jayawardene, and D. Goldsmith, (2014), “Diagnostic tests in chronic kidney disease,” pp. 1-6.
- [32] Alvarez L., J.-V. Torregrosa, P. Peris *et al.*, (2004), “Effect of hemodialysis and renal failure on serum biochemical markers of bone turnover,” *Journal of Bone Mineral Metabolism*, vol. 22, pp. 254-259.
- [33] Avbersek-Luznik I., B. P. o. Balon, I. Rus *et al.*, (2005), “Increased bone resorption in HD patients: is it caused by elevated RANKL synthesis?,” *Nephrol Dial Transplant*, vol. 20, pp. 566-570.
- [34] B.Braun, (1998), *Operating instructions: Hemodialysis.*

- [35] Bacchetta J., S. Boutroy, L. Juillard *et al.*, (2009), “Bone imaging and chronic kidney disease: will high-resolution peripheral tomography improve bone evaluation and therapeutic management?,” *Journal of renal nutrition*, vol. 19, no. 1, pp. 44-49.
- [36] Brandenburg V., and T. Krüger, (2011), “Focus on Nephrology: The Role of Biomarkers in CKD-MBD

” *Technical information.*

- [37] Brandenburg V. M., and J. Floege, (2008), “Adynamic bone disease- bone and beyond,” *Nephrology dialysis transplantation plus*, vol. 3, pp. 135-147.
- [38] British Columbia medical Association, (2008), “Chronic kidney disease- identification, evaluation and management of patients,” pp. 1-11.
- [39] Cannata-Andia J. B., and F. Carrera, (2008), “The pathophysiology of secondary hyperparathyroidism and the consequence of uncontrolled mineral metabolism in chronic kidney disease: the role of COSMOS,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 1, pp. i2-i6.
- [40] Cannata-Andia J. B., M. R. Garcia, and C. G. Alonso, (2013), “Osteoporosis and adynamic bone in chronic kidney disease,” *JNephrol*, vol. 26, no. 01, pp. 73-80.
- [41] Caravaca F., G. Garcia-Pino, R. Martinez-Gallardo *et al.*, (2013), “Increased serum phosphate concentrations in patients with advanced chronic kidney disease treated with diuretics,” *Nefrologia*, vol. 33, no. 4, pp. 486-494.
- [42] Cepelak I., and D. Cvoriscec, (2009), “Biochemical markers of bone remodeling- review,” *Biochemia Medica*, vol. 19, no. 1, pp. 17-35, December 8, 2008.
- [43] Chen H., T. Senda, S. Emura *et al.*, (2013), “An Update on the Structure of the Parathyroid Gland ” *The Open Anatomy Journal*, vol. 5, pp. 1-9.
- [44] Christgau S., C. Rosenquist, P. Alexandersen *et al.*, (1998), “Clinical evaluation of the serum crosslaps one step ELISA, a new assay measuring

- the serum concentration of bone-derived degradation products of type I collagen C-telopeptides,” *Clinical Chemistry*, vol. 44, no. 11, pp. 2290-2300.
- [45] Civitelli R., R. Armamento-Villareal, and N. Napoli, (2009), “Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice,” *Osteoporosis Int.*, vol. 20, pp. 843-851.
- [46] Coco M., (2009), “Treating the renal patient who has a fracture: opinion vs evidence,” *Cleveland clinic journal of medicine*, vol. 76, no. 12, pp. 684-688.
- [47] Coulter B., (2009), *Clinical chemistry: Reagent guide*, 10 ed.
- [48] Covic A., and A. Rastogi, (2013), “Hyperphosphatemia in patients with ESRD: assessing the current evidence linking outcomes with treatment adherence,” *BMC Nephrology*, vol. 14, no. 153, pp. 1-9.
- [49] Datta N. S., (2011), “Osteoporotic fracture and parathyroid hormone,” *World journal orthopedic*, vol. 2, no. 8, pp. 67-74.
- [50] Dolgos S., (2009), “Bone mineral density and associated changes after kidney transplantation.”
- [51] El-Kishawi A. M. W., and A. M. El-Nahas, (2006), “Renal osteodystrophy: review of the disease and its treatment,” *Saudi journal of kidney diseases and transplantation*, vol. 17, no. 3, pp. 373-382.
- [52] Elder G., “Parathyroid hormone,” *Biochemical Targets- The CARI guidelines*, pp. S209-S216, 2005.
- [53] Eriksen H., (2010), *Carboxyterminal telopeptide structures of type I collagen in various human tissues*, Oulu.
- [54] Estrella M. M., B. G. Jaar, K. L. Cavanaugh *et al.*, (2013), “Perceptions and use of the national kidney foundation KDOQI guidelines: a survey of U.S. renal health providers,” *BMC Nephrology*, vol. 14, no. 230, pp. 1-9.
- [55] European society of cardiology, (2013), “2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension,” *European Heart Journal*, vol. 34, pp. 2159-2219.
- [56] Farrington K., and R. Greenwood, (2011), "Hemodialysis," *Oxford Textbook of Medicine*, David A. Warrell e., al., ed.

- [57] Faugere M.-C. M.-., B. P. Sawaya, and H. H. Malluche, (2010), "Renal osteodystrophy," *Clinical nephrology, Dialysis and Transplantation*, vol. II-8, pp. 1-38.
- [58] Fein P. A., S. Asadi, P. Singh *et al.*, (2013), "Relationship between alkaline phosphatase and all-cause mortality in peritoneal dialysis patients," *Advances in peritoneal dialysis*, vol. 29, pp. 61-63.
- [59] Ferreira A., (2005), "Serum markers of bone turnover in the diagnosis of renal osteodystrophy," *Revista Portuguesa de nefrologia e hipertensao*, vol. 19, no. 1, pp. 57-71.
- [60] Fraser W. D., (2005), "Calcium and Bone Metabolism," *Medical Biochemistry*, pp. 345-358.
- [61] Gal-Moscovici A., and S. M. Sprague, (2008), "Role of bone biopsy in stage 3 to 4 chronic kidney disease," *Clinical journal of the American society of Nephrology*, vol. 3, pp. S170-S174.
- [62] Garnero P., O. Borel, and P. D. Delmas, (2001), "Evaluation of a fully automated serum assay for C- terminal cross- linking telopeptide of type 1 collagen in Osteoporosis," *Clinical Chemistry*, vol. 47, no. 4, pp. 694-702.
- [63] Garnero P., M. Ferrera, M. Karsdal *et al.*, (2003), "The type I collagen fragment ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation," *Journal of bone and mineral research*, vol. 18, no. 5, pp. 859-867.
- [64] Garnero P., E. Sornay-Rendu, B. Claustrat *et al.*, (2000), "Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: The OFELY study," *Journal of bone and mineral research*, vol. 15, no. 8, pp. 1526-1536.
- [65] Gerogianni S. K., and F. P. Babatsikou, (2014), "Psychological Aspects in Chronic Renal Failure," *Health science journal*, vol. 8, no. 14, pp. 205-214.
- [66] Ghosh B., T. Brojen, S. Banerjee *et al.*, (2012), "The high prevalence of chronic kidney disease-mineral bone disorders: A hospital- based cross-sectional study," *Indian journal of nephrology*, vol. 22, no. 4, pp. 285-291.

- [67] Gluhovschi G., A. Gluhovschi, D. Anastasiu *et al.*, (2012), "Chronic Kidney Disease and the Involvement of Estrogen Hormones in its Pathogenesis and Progression" *ROM. J. INTERN. MED.*, vol. 50, no. 2, pp. 135-144.
- [68] Golub E. E., and K. Boesze-Battaglia, (2007), "The role of alkaline phosphatase in mineralization," *Current opinion in orthopedics*, vol. 18, pp. 444-448.
- [69] Guyton A. C., and J. E. H. Hall, (2006), "Parathyroid hormone, calcitonin, calcium and phosphatase metabolism, vitamin D, Bone and Teeth," *Textbook of medical physiology 11th*, pp. 978-995: Elsevier Saunders.
- [70] Haas M., (2007), "Renal Osteodystrophy," *European renal disease*, pp. 35-37.
- [71] Haima P., "Bone Alkaline Phosphatase (BAP) - a biochemical marker of bone turnover," *Clinical and Technical review*, 2010.
- [72] Haima P., (2011), "Bone and cartilage metabolism" *Clinical and Technical Review*, pp. 1-27.
- [73] Himmelfarb J., (2005), "Hemodialysis complications," *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 45, no. 6, pp. 1122-1131.
- [74] Hlaing T. T., and J. E. Compston, (2014), "Biochemical markers of bone turnover-uses and limitations," *Annals of Clinical biochemistry*, vol. 51, no. 2, pp. 189-202.
- [75] Immunodiagnostic systems, "Serum Crosslaps- Elisa," 2008.
- [76] Inaba M., S. Okuno, Y. Imanishi *et al.*, (2005), "Significance of Bio-intact PTH (1-84) assay in hemodialysis patients," *Osteoporosis Int.*, vol. 16, pp. 517-525.
- [77] Inker L. A., B. C. Astor, C. H. Fox *et al.*, (2014), "KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease," *American journal kidney diseases*, vol. 63, no. 5, pp. 713-735.
- [78] Intermountain healthcare, (2014), "Management of chronic kidney disease," pp. 1-36.

- [79] International Osteoporosis Foundation, (2012), "Bone Turnover Markers Educational Course."
- [80] International society of nephrology, (2009), "KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease- mineral and bone disorders (CKD-MBD)," *Kidney International Supplements* vol. 76, no. 113, pp. Sv-Svi.
- [81] International society of nephrology, (2012), "KDIGO Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease," *Official journal of the International society of nephrology*, vol. 2, no. 5, pp. 357-362.
- [82] International society of nephrology, (2012), "KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease," *Official journal of the International society of nephrology*, vol. 2, no. 4, pp. 279-335.
- [83] International society of nephrology, (2013), "KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease," *Kidney International Supplements*, vol. 3.
- [84] Jia T., "Studies on Bone and Mineral Disorders in Chronic Kidney Disease: Determinants and Survival Implications," Baxter Novum and Renal Medicine, Karolinska Institutet, 2013.
- [85] Jiang J.-Q., S. Lin, P.-C. Xu *et al.*, (2011), "Serum osteoprotegerin measurement for early diagnosis of chronic kidney disease-mineral and bone disorder," *Nephrology*, vol. 16, pp. 588-594.
- [86] Juppner H. W., T. J. Gardella, E. M. Brown *et al.*, (2000), "Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in the regulation of calcium homeostasis and bone development," *Endocrinology*, pp. 969-998.
- [87] Kafetzis I.-D., A. Diamantopoulos, I. Christakis *et al.*, (2011), "The history of the parathyroid glands," *Hormones*, pp. 80-84.

- [88] Kini U., and B. N. Nandeesh, (2012), "Physiology of bone formation, remodeling, and metabolism," *Radionuclide and Hybrid bone imaging*, pp. 29-57.
- [89] Klejna K., B. Naumnik, K. Gasowska *et al.*, (2009), "OPG/ RANK/RANKL signaling system and its significance in nephrology," *Folia histochemica et cytobiologica*, vol. 47, no. 2, pp. 199-206.
- [90] Kumar R., and J. R. Thomppson, (2011), "The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis," *J Am. Soc. Nephrol*, vol. 22, pp. 216-224.
- [91] Levey A. S., L. A. Inker, and J. Coresh, (2014), "GFR Estimation: from Physiology to public health," *American journal kidney diseases*, vol. 63, no. 5, pp. 820-834.
- [92] Lieberman M., and A. D. Marks, (2009), "The extracellular matrix and connective tissue," *Marks' Basic medical biochemistry- a clinical approach* pp. 936-952.
- [93] Longo D. L., and al, (2012), "Cellular and Molecular Biology of the Kidney," *Harrison 's principles of internal medicine*, pp. 4617-4629: The McGraw-Hill.
- [94] Longo D. L., and al, (2012), "Disorders of bone and mineral metabolism," *Harrison 's Principles of internal medicine 18th*, pp. 6013-6067: The McGraw-Hill.
- [95] Longo D. L., and al, (2012), "Disorders of the gastrointestinal system," *Harrison 's Principles of internal medicine 18th* pp. 2058-2064: The McGraw-Hill
- [96] Mactier R., N. Hoenich, and C. Breen, (2009), "RA Guidelines- Hemodialysis," *The renal association*, pp. 1-43.
- [97] Maeno Y., M. Inaba, S. Okuno *et al.*, (2005), "Serum concentration of crosslinked N- telopeptides of type 1 collagen: new marker of bone

- resorption in hemodialysis patients,” *Clinical Chemistry*, vol. 15, no. 12, pp. 1-6.
- [98] Magnusson P., C. A. Sharp, M. Magnusson *et al.*, (2001), “Effect of chronic renal failure on bone turnover and bone alkaline phosphatase isoforms,” *Kidney International*, vol. 60, pp. 257-265.
- [99] Markeri K., and al, (2008), “Bone markers- Their nature and clinical use,” *Journal of molecular biology*, vol. 27, no. 2, pp. 117-122.
- [100] Martin K. J., J. Floege, and M. Ketteler, (2010), "Bone and mineral metabolism in chronic kidney disease," pp. 969-984.
- [101] Martin K. J., and E. A. Gonzalez, (2007), “Metabolic bone disease in chronic kidney disease,” *J Am. Soc. Nephrol*, vol. 18, pp. 875-885.
- [102] Matuszkiewicz-Rowinska J., (2010), “KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease,” *Poland* vol. 120, no. 7-8, pp. 300-306.
- [103] MEDILINK, (2006), *Osteocore station: Ostedensitometer-Dual emission X ray absorptionmetry*, p.^pp. 1-228.
- [104] Middleton J. P., and H. H. Malluche, (2007), “Bone complications and calcification of soft tissues in chronic kidney disease,” *Adv Stud. Med.*, vol. 7, no. 5, pp. 140-145.
- [105] Miller P. D., (2008), “The role of bone biopsy in patients with chronic renal failure,” *American Society of Nephrology*, vol. 3, pp. S140-S150.
- [106] Miller P. D., (2009), “Fragility fractures in chronic kidney disease: an opinion-based approach,” *Cleveland clinic journal of medicine*, vol. 76, no. 12, pp. 715-723.
- [107] Miller P. D., (2010), "Renal osteodystrophy," *Metabolic bone disease*, pp. 2013-2018.
- [108] Misra M., (2005), “The basics of hemodialysis equipment,” *Hemodialysis international*, vol. 9, pp. 30-36.
- [109] Moe S., T. Drueke, J. Cunningham *et al.*, (2006), “Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney

Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO),” *International society of Nephrology*, vol. 69, pp. 1945-1953.

- [110] Morrone L. F., D. Russo, and B. D. Iorio, (2011), “Diagnostic workup for disorders of bone and mineral metabolism in patients with chronic kidney disease in the Era of KDIGO Guidelines,” *International journal of nephrology*, vol. 2011, pp. 1-6.
- [111] Musana K. A., S. H. Yale, and A. S. Abdulkarim, (2004), “Tests of liver injury,” *Clinical medicine and research*, vol. 2, no. 2, pp. 129-131.
- [112] Narula A. S., A. Jairam, K. V. Baliga *et al.*, (2007), “Pathogenesis and management of renal osteodystrophy,” *Indian journal of Nephrology*, vol. 17, no. 4, pp. 150-159.
- [113] Nation Kidney Foundation, (2005), “K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients,” *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 45, no. 4, pp. s110-s113.
- [114] Nation Kidney Foundation, (2006), "2006 Updates Clinical Practice Guidelines and Recommendations," *Hemodialysis Adequacy*, pp. 3-116.
- [115] National Kidney Foundation, "Nutrition and chronic kidney disease," 2006, pp. 1-20.
- [116] National Obesity Observatory, (2009), “Body Mass Index as a measure of obesity,” pp. 1-5.
- [117] National Osteoporosis Foundation, (2010), *Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*, p.^pp. 1-35.
- [118] Nikodimopoulou M., and S. Liakos, (2011), “Secondary hyperparathyroidism and target organs in chronic kidney disease,” *Hippokratia*, vol. 15, pp. 33-38.
- [119] Nishizawa Y., H. Ohta, M. Miura *et al.*, (2013), “Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis (2012 edition),” *J Bone Mineral Metabolism*, vol. 31, pp. 1-15.

- [120] Okabe R., K. Nakatsuka, and al, (2001), "Clinical evaluation of the Elecsys beta-crosslaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen C- Telopeptides," *Clinical chemistry*, vol. 47, no. 8, pp. 1410-1414.
- [121] Okuno S., M. Inaba, K. Kitatani *et al.*, (2005), "Serum level of C-terminal telopeptide of type 1 collagen: a useful new marker of cortisol bone loss in hemodialysis patients," *Osteoporosis international*, vol. 16, pp. 501-509.
- [122] Port F. K., R. L. Pisoni, J. Bommer *et al.*, (2006), "Improving Outcomes for Dialysis Patients in the International Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study," *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 1, pp. 246-255.
- [123] Potts J. T., (2005), "Parathyroid hormone: past and present," *Journal of Endocrinology*, vol. 187, pp. 311-325.
- [124] Rathi M., and R. Ramachandran, (2012), "Sexual and gonadal dysfunction in chronic kidney disease: Pathophysiology," *Indian J Endocrinol Metab.*, vol. 16, no. 2, pp. 214-219.
- [125] Rix M., H. Andreassen, P. Eskildsen *et al.*, (1999), "Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure," *Kidney International*, vol. 56, pp. 1084-1093.
- [126] Roche, "Beta-crosslaps/ serum- Modular analytics E170," 2001.
- [127] Rosen H. N., C. J. Rosen, and J. E. Mulder, (2014), "Use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis," *UpToDate*, pp. 1-14: Wolters Kluwer Health.
- [128] Saliba W., and B. E.-. Haddad, (2009), "Secondary hyperparathyroidism: Pathology and treatment," *Journal American Board Fam Medicine*, vol. 22, pp. 574-581.
- [129] Salusky I. B., and W. G. Goodman, (2001), "Adynamic renal osteodystrophy: is there a problem?," *J Am. Soc. Nephrol*, vol. 12, pp. 1978-1985.
- [130] Sardiwal S., C. Gardham, A. E. Coleman *et al.*, (2012), "Bone-specific alkaline phosphatase concentrations are less variable than those of

parathyroid hormone in stable hemodialysis patients,” *Kidney International*, vol. 82, pp. 100-105.

- [131] Sassi M.-L., “Carboxyterminal degradation products of type 1 collagen,” Oulu university, Oulu, 2001.
- [132] Scott J. P. R., (2012), “Effect of fasting versus feeding on the bone metabolic response to running ” *Elsevier*, vol. 51, pp. 990-999.
- [133] Singer F. R., and D. R. Eyre, (2008), “Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice” *Cleveland clinic journal of medicine* vol. 75, no. 10, pp. 739-750.
- [134] Spasovski G. B., (2004), “The bone biopsy procedure and diagnosis of predialysis renal osteodystrophy,” *BanTao Journal*, vol. 2, no. 1, pp. 14-16.
- [135] Sprague S. M., (2000), “The role of the bone biopsy in the diagnosis of renal osteodystrophy,” *Seminars in Dialysis*, vol. 13, no. 3, pp. 152-155.
- [136] Szendroi M., and F. H. Sim, (2009), *Color atlas of clinical orthopedics*: Springer.
- [137] Tejwani N. C., A. K. Schachter, I. Immerman *et al.*, (2006), “Renal osteodystrophy,” *Journal Academic Orthopedic Surgery*, vol. 14, pp. 303-311.
- [138] Thomas R., A. Kanso, J. R. Sedor *et al.*, (2008), “Chronic kidney disease and its complications,” *Primary care: Clinics in office practice*, vol. 35, pp. 329-344.
- [139] Tomasello S., (2008), “Secondary hyperparathyroidism and chronic kidney disease,” *Diabetes Spectrum*, vol. 21, no. 1, pp. 19-25.
- [140] Torregrosa J.-V., J. Bover, and J. Cannata-Andia, (2011), “S.E.N guideline: Spanish society of nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients,” *Nefrologia*, vol. 31, no. 1, pp. 1-32.
- [141] U.S. Department of Health and Human Services, (2006), *Treatment Methods for Kidney Failure: HEMODIALYSIS*, p.^pp. 1-28.

- [142] Uhlig K., J. Bern, B. Kestenbaum *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)," *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 55, no. 5, pp. 773-799.
- [143] Urena P., M. Hruby, A. Ferreira *et al.*, (1996), "Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients," *J Am. Soc. Nephrol*, vol. 7, pp. 506-512.
- [144] Voinescu A., and K. J. Martin, (2013), "Calcium, phosphate, PTH, vitamin D and FGF-23 in chronic kidney disease," *Nutritional management of renal disease*, al J. D. K. e., ed., pp. 263-283: Elsevier.
- [145] Watnick S., and G. Morrison, (2004), "Chronic kidney disease," *Current medical diagnosis and treatment*, Lawrence M. Tierney, Stephen J. McPhee and M. A. Papadakis, eds., pp. 711-743.
- [146] Watts N. B., (1999), "Clinical utility of Biochemical markers of bone remodeling," *Clinical Chemistry*, vol. 45, no. 8 (B), pp. 1359-1368.
- [147] Wheeler G., M. Elshahaly, S. P. Tuck *et al.*, (2013), "The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis," *Journal of Translational medicine*, vol. 11, no. 201, pp. 1-14.
- [148] Whitworth J., (2005), "Progression of Renal Failure – The Role of Hypertension," *Ann Acad Med Singapore*, vol. 34, pp. 8-15.
- [149] Wichers M., E. Schmidt, F. Bidlingmaier *et al.*, (1999), "Diurnal rhythm of crosslaps in human serum," *Clinical Chemistry*, vol. 45, no. 9, pp. 1858-1860.
- [150] World Health Organization, (1996), "Research on the menopause in the 1990s," pp. 1-116.
- [151] World Health Organization, (2000), "The Asia Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment," pp. 1-56.
- [152] Yamashita T., J. Shizuku, T. Ohba *et al.*, (2011), "Serum alkaline phosphatase levels and mortality of chronic hemodialysis patients," *International journal of clinical medicine*, vol. 2, pp. 388-393.

- [153] Young E. W., J. M. Albert, S. Satayathum *et al.*, (2005), "Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study," *Kidney International*, vol. 67, pp. 1179-1187.
- [154] Zupanic D., J. Vlastic-Tanaskovic, R. Smalcelj *et al.*, (2006), "Bone markers in metabolic bone disorder in patients on chronic hemodialysis and kidney transplant recipients," *Biochemia Medica*, vol. 16, no. 2, pp. 137-149.

PHỤ LỤC

HÌNH ẢNH MINH HỌA



Hình 1. Máy đo huyết áp đồng hồ hiệu ALPK2 Nhật Bản



Hình 2. Bàn cân

III. Cận lâm sàng

15. Công thức máu

Hồng cầu..... ml

Hb.....g/dl

Hct.....%

16. Beta- crosslaps.....ng/ml

17. PTH.....pmol/l

18. Phosphatase kiềm.....U/L

19. Phospho máu.....mmol/l

20. Ure máu.....mmol/l

21. Creatinine máu..... μ mol/l

22. SGOT.....UI/L

23. SGPT.....UI/L

24. Điện giải đồ (mmol/l): Na⁺K⁺Ca⁺⁺

25. Protein máu.....g/l

26. Albumin máu.....g/l

27. Canxi máummol/l

Huế, ngày.....tháng.....năm.....

Người thực hiện

Nguyễn Hoàng Thanh Vân

- 12. Beta- crosslaps.....ng/ml
- 13. PTH.....pmol/l
- 14. Phosphatase kiềm.....U/L
- 15. Phospho máu.....mmol/l
- 16. Ure máu.....mmol/l
- 17. Creatinine máu..... μ mol/l
- 18. SGOT.....UI/L
- 19. SGPT.....UI/L

Huế, ngày....tháng.....năm.....

Người thực hiện

Nguyễn Hoàng Thanh Vân

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN SUY THẬN MẠN
GIAI ĐOẠN CUỐI ĐANG ĐIỀU TRỊ BẢO TỒN**

STT	Họ và tên	Tuổi	Số vào viện	Ngày vào viện	giới	Địa chỉ
1	Nguyễn Thị Đ.	55	61451	31.01.2009	nữ	Hải Lâm- Hải Lăng- Quảng Trị
2	Phạm T.	51	55589	06.10.2009	nam	Phú Diên- Phú Vang- Huế
3	Đào D.	83	60406	27.10.2009	nam	Quảng Phú- Quảng Điền- Huế
4	Đặng Thị K.	83	62396	04.11.2009	nữ	Tổ 15- Khu Vực 5- Vĩ Dạ- Huế
5	Nguyễn Thị B.	45	68214	02.12.2009	nữ	Phú Mậu- Phú Vang – Huế
6	Phan Thị H.	63	69313	08.12.2009	nữ	Phong Sơn- Phong Điền- Huế
7	Đặng Thị D.	78	69960	11.12.2009	nữ	Phú Dương- Phú Vang- Huế
8	Lê Khắc N.	34	71421	18.12.2009	nam	Phường I- Đông Hà- Quảng Trị
9	Lương Thị H.	58	19697	12.04.2010	nữ	Thủy Tân- Hương Thủy- Huế
10	Nguyễn Thị P.	67	20547	15.04.2010	nữ	1/2/102 Trần Nguyên Đán- Thuận Hòa- Huế
11	Hồ Văn B.	31	20550	15.04.2010	nam	A Đốt- A Lưới- Huế
12	Phạm Văn T.	50	23109	01.05.2010	nam	Phú Diên- Phú Vang- Huế
13	Trần Thị H.	55	27475	20.05.2010	nữ	Phú Lộc- Huế
14	Nguyễn Tấn Minh T.	35	33270	15.06.2010	nam	Hồng Hạ- A Lưới- Huế
15	Phan Xuân Đ.	58	33969	18.06.2010	nam	Vinh Hưng- Phú Lộc- Huế
16	Nguyễn Văn T.	61	11869	18.11.2010	nam	Thủy Biều- Huế
17	Phạm V.	72	11585	18.11.2010	nam	Triệu Đại- Triệu Phong- Quảng Trị
18	Phan H.	37	11224	03.12.2010	nam	Phong An- Phong Điền- Huế
19	Nguyễn D.	74	15869	06.12.2010	nam	Quảng Phú- Quảng Trạch- Quảng Bình
20	Lý Thi A.	40	27230	08.01.2011	nam	39 Đoàn Thị Điểm- Thuận Thành - Huế
21	Trần L.	92	24797	20.01.2011	nam	Phong An- Phong Điền- Huế
22	Trần Văn T.	53	28528	12.02.2011	nam	Hồ Xá- Vĩnh Linh- Quảng Trị
23	Nguyễn Gia Ph.	44	29430	16.02.2011	nam	Thủy Dương- Hương Thủy
24	Lê Quang D.	60	32188	25.02.2011	nam	Triệu Thành- Triệu Phong- Quảng Trị
25	Hoàng Thị V.	52	33548	03.03.2011	nữ	Tân Thành- Buôn Ma Thuật- Đắk Lắk
26	Nguyễn Đức B.	28	34831	08.03.2011	nam	Triệu Thành- Triệu Phong- Quảng Trị
27	Nguyễn Lương D.	78	1449551	01.06.2012	nam	Nam Lý- Đồng Hới- Quảng Bình
28	Lương Thị Th.	47	1384932	25.10.2013	nữ	Quảng Thuận- Quảng Trạch- Quảng Bình
29	Hồ Thị Gi.	31	1385506	28.10.2013	nữ	Thôn 5- Hải Phúc- Dakroong- Quảng Trị
30	Đào Văn X.	56	1386429	30.10.2013	nam	Tổ 24- Hòa Thuận- Hải Châu-Đà Nẵng
31	Nguyễn Thị L.	52	1387263	01.11.2013	nữ	Phú Lộc- Huế
32	Nguyễn Hữu Thành Tr.	52	1388477	05.11.2013	nam	Nam Đông- Huế
33	Nguyễn H.	36	1392756	18.11.2013	nam	Nam Lý- Đồng Hới- Quảng Bình
34	Trần D.	74	1400466	12.12.2013	nam	Tổ 3- Hương Văn- Hương Trà- Huế
35	Trần H.	74	1403849	25.12.2013	nam	Tổ 6- Tứ Hạ- Hương Trà

36	Lê Khánh Th.	29	1404803	29.12.2013	nam	21 Chi Lăng- Phú Cát- Huế
37	Lê Văn Th.	77	1405855	02.01.2014	nam	Địa Linh- Hương Vinh- Hương Trà- Huế
38	Lương Thị Th.	59	1414401	06.02.2014	nữ	Thôn 8- Hương Trà- Năm Đông- Huế
39	Ngô Đình B.	47	1415132	08.02.2014	nam	Tân Ba- Thủy Bằng- Hương Thủy- Huế
40	Mai Thị Lệ H.	56	1417589	15.02.2014	nữ	40/12 Nguyễn Phúc Nguyên- Hương Long- Huế
41	Phạm Thị K.	81	1418753	18.02.2014	nữ	Thôn Tây- Vĩnh Ninh- Quảng Ninh- Quảng Bình
42	Trần Xuân K.	59	1419828	21.02.2014	nam	An Lai- Hương Phong- Hương Trà- Huế
43	Phạm Văn A.	31	1420645	24.02.2014	nam	Bắc Lý- Đông Hới- Quảng Bình
44	Nguyễn Thị B.	63	1420530	25.02.2014	nữ	Tổ 3- Thuận Thành- Huế
45	Lê Thanh H.	40	1421324	26.02.2014	nam	Thương Nguyên- Hải Lâm- Hải Lăng- Quảng Trị
46	Nguyễn Th.	77	1421291	26.02.2014	nam	Vinh An- Phú Vang- Huế
47	Trần Lữ C.	61	1432762	02.04.2014	nam	Tổ 3- Cụm 1- Thị Trấn A Lưới- Huế
48	Bùi Văn T.	26	1436506	15.04.2014	nam	Tân Huy- Bình Đông- Bình Sơn- Quảng Ngãi
49	Hồ Thị L.	70	1438059	21.04.2014	nữ	An Bình- Cam Thanh- Cam Lộ- Quảng Trị
50	Nguyễn Thị H.	72	1438977	23.04.2014	nữ	Mai Thủy- Lệ Thủy- Quảng Bình
51	Đình Hữu Ph.	50	1441789	05.05.2014	nam	Khu Phố 9- Phường 1- Đông Hà- Quảng Trị
52	Hoàng Thị L.	62	1442639	06.05.2014	nữ	Thôn 1 - Điền Môn- Phong Điền- Huế
53	Nguyễn Thị D.	19	1442051	06.05.2014	nữ	Hoàng Quốc Việt- An Đông- Huế
54	Hồ Thị Thanh Nh.	24	1443807	11.05.2014	nữ	Thủy Phương- Hương Thủy- Huế
55	Hồ Xuân L.	71	1444611	13.05.2014	nam	Tà Long- Dakrong- Quảng Trị
56	Nguyễn Thị H.	33	1445237	15.05.2014	nữ	Phú Thiêng- Mò Ó- Dakrong- Quảng Trị
57	Phan Khắc M.	72	1448204	26.05.2014	nam	Hải Thọ- Hải Lăng- Quảng Trị
58	Nguyễn Đức Kh.	78	1448635	27.05.2014	nam	Cam thủy- Cam Lộ- Quảng Trị
59	Phạm Xuân H.	19	1448859	28.05.2014	nam	Phú Thuận- Phú Vang- Huế
60	Nguyễn Thị Ái H.	27	1449019	28.05.2014	nữ	Hồ Xá- Vĩnh Linh- Quảng Trị
61	Nguyễn Thị M.	77	1449306	29.05.2014	nữ	Quảng An- Quảng Điền- Huế

Xác nhận của Khoa Sinh Hóa

Xác nhận của Khoa Nội Thận- CXK

**Xác nhận của
Khoa Xét nghiệm Huyết Học**

**Xác nhận của phòng Kế Hoạch Tổng Hợp
Bệnh viện Trung Ương Huế**

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN SUY THÂN MẠN
GIAI ĐOẠN CUỐI LỌC MÁU CHU KÌ**

STT	Họ và tên	Tuổi	Số vào viện	Ngày vào viện	Giới	Địa chỉ
1	Huỳnh Minh K.	50	1402731262	03.03.2014	nam	Phú Mậu- Phú Vang- Huế
2	Nguyễn Ngọc Th.	58	1402730132	03.03.2014	nam	Phong Hòa- Phong Điền- Huế
3	Bùi Thị D.	33	1402732771	03.03.2014	nữ	Thủy Phù- Hương Thủy- Huế
4	Võ Tấn T.	30	1402728947	03.03.2014	nam	Phú Hồ- Phú Vang- Huế
5	Cao Đức H.	38	1402733132	03.03.2014	nam	22 Lê Huân- Huế
6	Nguyễn Thị Th.	49	1402731918	03.03.2014	nữ	Vinh Hà- Phú Vang- Huế
7	Sử Th.	58	1402731909	03.03.2014	nam	47 Trần Quang Khải- Phú Hội- Huế
8	Bạch Văn S.	63	1402731257	04.03.2014	nam	Lộc Bôn- Phú Lộc- Huế
9	Trần Hưng T.	40	1402729606	05.03.2014	nam	Hương Văn- Hương Trà- Huế
10	Đào Thị L.	55	1403735646	27.03.2014	nữ	11 Thanh Lam Bồ- Tây Lộc- Huế
11	Hoàng Văn B.	53	1403738700	28.03.2014	nam	Phú Tân- Phú Vang- Huế
12	Phạm Th.	49	1403742400	04.04.2014	nam	Triệu Trạch- Triệu Phong- Quảng Trị
13	Trần Thị H.	50	1403739072	08.04.2014	nữ	Thuận An- Huế
14	Nguyễn Thị Ng.	71	1436558	16.04.2014	nữ	9/210 Phan Chu Trinh- Huế
15	Trần Thanh Tr.	70	14469961	22.04.2014	nam	38/1 Tĩnh Tâm- Thuận Thành- Huế
16	Trần Hữu Đ.	31	1404745517	24.04.2014	nam	Hương Xuân- Hương Trà- Huế
17	Trần Thị Kim L.	47	1404744865	24.04.2014	nữ	Vinh Xuân- Phú Vang- Huế
18	La Thị Ph.	51	1403742451	24.04.2014	nữ	Hải Bình- Thuận An- Huế
19	Lý Thị A.	39	1404748727	24.04.2014	nữ	39 Đoàn Thị Điểm- Huế
20	Đặng Quang T.	37	1404750360	24.04.2014	nam	Hồng Hạ- A Lưới- Huế
21	Nguyễn Văn T.	59	1404747538	24.04.2014	nam	10/19 Kiệt 393 Bùi Thị Xuân- Huế
22	Nguyễn Việt T.	30	1404747820	24.04.2014	nam	7/399 Chi Lăng- Huế
23	Hồ D.	49	1404743944	25.04.2014	nam	Thị Trấn Phú Lộc- Huế
24	Văn Đình H.	50	1404748739	26.04.2014	nam	Thủy Thanh- Hương Thủy- Huế
25	Trương Thị Ph.	41	1440272	28.04.2014	nữ	Tứ Chánh- Phong Sơn- Phong Điền- Huế
26	Lê Thị Minh T.	21	1404748993	06.05.2014	nữ	Tổ 5- Phường Hương Xuân- Hương Trà- Huế
27	Nguyễn Thanh Th.	27	1404744867	06.05.2014	nam	Phong Hải- Phong Điền- Huế
28	Phạm Hữu Th.	81	1405753391	06.05.2014	nam	Phú Mỹ- Phú Vang- Huế
29	Võ Thị Ng.	21	1404747817	06.05.2014	nữ	Tổ 2- Phú Bài- Hương Thủy- Huế
30	Võ Văn V.	31	1404746918	06.05.2014	nam	Vinh Xuân- Phú Vang- Huế
31	Trương H.	40	1404747526	06.05.2014	nam	Hương Vinh- Hương Trà- Huế
32	Nguyễn Thăng H.	43	1404751896	06.05.2014	nam	60 Lý Nam Đế- An Hòa- Huế
33	Nguyễn Hứa L.	69	1404746401	06.05.2014	nam	Kiệt 104/17/4 Kim Long- Huế
34	Phạm Thị Bích M.	68	1404751888	06.05.2014	nữ	Lộc Sơn- Phú Lộc- Huế
35	Nguyễn Thị Nh.	39	1404750371	06.05.2014	nữ	Quảng Phú- Quảng Điền- Huế
36	Nguyễn Thị Ph.	40	1404744320	06.05.2014	nữ	Phú Dương- Phú Vang- Huế

37	Lê Văn H.	65	1404748996	06.05.2014	nam	Thủy Châu- Hương Thủy- Huế
38	Nguyễn Thị S.	55	1404750776	07.05.2014	nữ	Thủy Châu- Hương Thủy- Huế
39	Thái Văn T.	34	1404750348	07.05.2014	nam	Phong Xuân- Phong Điền- Huế
40	Bùi U.	36	1404746908	07.05.2014	nam	Lộc Vinh- Phú Lộc- Huế
41	Văn Thị Hằng Ng.	35	1404745826	07.05.2014	nữ	Hải Phú- Hải Lăng- Quảng Trị
42	Nguyễn Thị T.	53	1405756306	20.05.2014	nữ	Tiêu khu 3- Thị trấn Ái Tử- Triệu Phong- Quảng Trị
43	Trần Thị Hồng C.	38	1405755049	28.05.2014	nữ	6 Nguyễn Du- Huế
44	Nguyễn Thị Kim H.	35	1404752236	28.05.2014	nữ	Phú Mỹ- Phú Vang- Huế
45	Lê Quang D.	52	1405758352	28.05.2014	nam	3/6 Lý Đạo Thành- Hương Thủy- Huế
46	Nguyễn Thị Diệu H.	62	1405757012	28.05.2014	nữ	Hương Toàn- Hương Trà- Huế
47	Trương Thị G.	47	1405757555	28.05.2014	nữ	Triệu Trạch- Triệu Phong- Quảng Trị
48	Nguyễn Thị Tr.	31	1405753442	28.05.2014	nữ	Hung Thủy- Lê Thủy- Quảng Bình
49	Lê Thị Th.	72	1405754451	28.05.2014	nữ	Tân Thủy- Lê Thủy- Quảng Bình
50	Lê Việt Tr.	65	1405755046	28.05.2014	nam	KM 17- Thị trấn Tứ Hạ- Huế
51	Nguyễn Thị Th.	59	1405757885	28.05.2014	nữ	Kiệt 11/ 2A Quán Thê- Huế
52	Nguyễn Thị H.	59	1404752247	28.05.2014	nữ	6 Phạm Thị Liên- Huế
53	Trương Thị Th.	62	1405760311	29.05.2014	nữ	Tân Thủy- Lê Thủy- Quảng Bình
53	Châu Quốc T.	32	1405753400	29.05.2014	nam	Hương Phong- Hương Trà- Huế
55	Lê Thị H.	69	1405760302	29.05.2014	nữ	Thủy Châu- Hương Thủy- Huế
56	Ngô Thị Ch.	58	1405759336	29.05.2014	nam	Hương Văn- Hương Trà- Huế
57	Nguyễn Khắc H.	59	1405756309	05.06.2014	nam	14/42 Nguyễn Công Trứ- Huế
58	Đoàn Thị Đ.	73	1406762263	05.06.2014	nữ	8 Lâm Mộng Quan- Huế
59	Phạm Thị Ánh K.	52	1406761513	05.06.2014	nữ	Đội 6- Vinh Hưng- Phú Lộc- Huế
60	Lê Thị Tr.	62	1405756300	05.06.2014	nữ	11/95 Đào Duy Từ- Huế
61	Ngô Việt D.	42	1405761029	05.06.2014	nam	16 Dương Hòa- Tây Lộc- Huế
62	Đặng Thị Phi Y.	24	1405759338	05.06.2014	nữ	Hải Chánh- Hải Lăng- Quảng Trị
63	Ngô Thị M.	62	1405757001	06.06.2014	nữ	Phú Thuận- Phú Vang- Huế
64	Nguyễn Thị Th.	34	1405760770	06.06.2014	nữ	Phú Đa- Phú Vang- Huế
65	Trần Thị C.	60	1405757889	06.06.2014	nữ	Quảng Phước- Quảng Điền- Huế
66	Lê Thị Th.	62	1405757008	06.06.2014	nữ	Phong Hòa- Phong Điền- Huế

Xác nhận của Khoa Sinh Hóa

Xác nhận của Khoa Thận Nhân Tạo

**Xác nhận của
Khoa Xét nghiệm Huyết Học**

**Xác nhận của phòng Kế Hoạch Tổng Hợp
Bệnh viện Trung Ương Huế**

DANH SÁCH NHÓM CHỨNG

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Địa chỉ
1	Huỳnh Thị L.	66	nữ	Thôn 5- Vinh Hà- Phú Vang- Huế
2	Trần Thị T.	42	nữ	Quảng Thành- Quảng Điền- Huế
3	Lê Văn H.	61	nam	Huế
4	Đặng Hữu Vinh Q.	40	nam	36 Đào Tấn- Trường An- Huế
5	Lê Hồng T.	19	nam	Phú Diên- Phú Vang- Huế
6	Võ Văn H.	35	nam	Thủy Dương- Hương Thủy- Huế
7	Hoàng Trọng Q.	18	nam	Thủy Dương- Hương Thủy- Huế
8	Trần T.	92	nam	Huế
9	Tổng Ngô Anh T.	43	nam	Huế
10	Dương Quang H.	65	nam	Huế
11	Lại Thị Hồng D.	33	nữ	Bắc Lý- Đông Hới- Quảng Bình
12	Lê Công Đ.	43	nam	Vĩ Dạ- Huế
13	Nguyễn Thị H.	55	nữ	Lại Thê- Phú Thượng- Phú Vang- Huế
14	Nguyễn Thị C.	77	nữ	Hải Quế- Hải Lăng- Quảng Trị
15	Lê Hữu V.	46	nam	Thủ Lễ 2- Quảng Phước- Quảng Điền
16	Nguyễn Thị Nh.	57	nữ	Tổ 1- KV1- Thủy Xuân- Huế
17	Lê Thị M.	39	nữ	Hải Quy- Hải Lăng- Huế
18	Võ Quang T.	50	nam	Huế
19	Nguyễn Văn Th.	21	nam	Huế
20	Võ Đoàn Minh Nh.	21	nam	Huế
21	Nguyễn Văn Th.	20	nam	Huế
22	Lê Thị Thùy Tr.	25	nữ	Huế
23	Trần Văn Tr.	28	nam	Huế
24	Đỗ Thị Hoài Nh.	22	nữ	Huế
25	Trương Thị Thu H.	22	nữ	Huế
26	Phạm Thị L.	21	nữ	Huế
27	Nguyễn Thị Mỹ A.	20	nữ	Huế
28	Mai Đình T.	22	nam	Huế
29	Quách Công T.	60	nam	TT Phú Bài- Huế
30	Nguyễn Thái Ph.	38	nam	Huế
31	Nguyễn Văn D.	31	nam	Huế
32	Lê Viết Ph.	33	nam	Vinh Thanh- Phú Lộc- Huế
33	Phan Th.	41	nam	Hướng Hóa- Quảng Trị
34	Lê Quyết Th.	54	nam	Quảng Ngạn- Quảng Điền- Huế
35	Đình Ph.	49	nam	Hướng Hóa- Quảng Trị
36	Nguyễn Tăng D.	53	nam	Đông Hà- Quảng Trị
37	Nguyễn Ngọc S.	30	nam	Đông Hà- Quảng Trị
38	Dương Công H.	40	nam	Bố Trạch- Quảng Bình
39	Võ Văn Ch.	80	nam	Hải Lăng- Quảng Trị
40	Lê Thị V.	78	nữ	Lệ Thủy- Quảng Bình
41	Hoàng Thị Xuân Đ.	67	nữ	Phú Lộc- Huế
42	Hồ Thị G.	74	nữ	5/98 Phùng Hưng- Thuận Thành- Huế
43	Trần Thị L.	72	nữ	Phong Điền- Huế
44	Dương Thị L.	62	nữ	Hương Khê- Hà Tĩnh
45	Hoàng Thị B.	64	nữ	Tịnh Tâm- Huế

46	Nguyễn Thị O.	45	nữ	Phú Hội- Huế
47	Lê Thị Đ.	82	nữ	Triệu Phong- Quảng Trị
48	Lê Thị V.	68	nữ	Hương Thủy- Huế
49	Nguyễn Thị Th.	63	nữ	Triệu Phong- Quảng Trị
50	Lê Thị Kim X.	56	nữ	Quận BìnhThạnh- TP Hồ Chí Minh
51	Trần Thị H.	55	nữ	Hải Dương- Hương Thủy- Huế
52	Hoàng C.	75	nam	Vĩnh Linh- Quảng Trị
53	Nguyễn Thị C.	57	nữ	68 Nguyễn Huệ- Huế
54	Trương Minh H.	23	nam	Phan Đình Phùng- Huế
55	Phan Văn Đ.	50	nam	Bố Trạch- Quảng Bình
56	Phan Thị Đ.	59	nữ	Đông Hà- Quảng Trị
57	Huỳnh Minh Tr.	26	nam	Phú Lộc- Huế
58	Nguyễn Bảo Tr.	54	nam	Hải Lăng- Quảng Trị
59	Bùi Ngọc T.	33	nam	Đông Hới- Quảng Bình